№ 22 (141) 2012
Выпуск 20/2

НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ
Белгородского государственного университета
Медицина Фармация

Основан в 1995 г.

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Belgorod State University Scientific bulletin
Medicine Pharmacy

Учредитель:
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)

Издатель:
НИУ «БелГУ».
ИД «Белгород» НИУ «БелГУ»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77-21121 от 19 мая 2005 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

Главный редактор

О.Н. Полухин,
и.о. ректора НИУ «БелГУ», доктор политических наук, профессор

Зам. главного редактора

И.С. Константинов,
и.о. проректора по научной работе НИУ «БелГУ», доктор технических наук, профессор

Ответственные секретари:

В.М. Московкин,
профессор кафедры мировой экономики НИУ «БелГУ», доктор географических наук

О.В. Шевченко
зам. начальника УНИД НИУ «БелГУ», кандидат исторических наук

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ СЕРИИ ЖУРНАЛА

Главный редактор серии
О.А. Ефремова
доктор медицинских наук, профессор (НИУ «БелГУ»)

Заместитель главного редактора
А.А. Должиков
доктор медицинских наук, профессор (НИУ «БелГУ»)

Ответственный секретарь
О.П. Лебедева
кандидат медицинских наук, доцент (НИУ «БелГУ»)

СОДЕРЖАНИЕ

БИОГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРОФАРМАКОЛОГИЯ

Тетрапептид и транскрипционные факторы: влияние на экспрессию генов иммунных интерлейкинов. ***Б.И. Кузник, Н.С. Линькова, С.И. Тарновская, А.В. Дудков, Н.П. Алексеев 5***
Синтез 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов-4-метил-2-пиридиламмония и их влияние на свертывающую систему крови. ***И.Н. Чернов, А.В. Старкова, Н.М. Игидов, Б.Я.Сыропятов 11***
Коррекция нарушений оксидативного метаболизма в коже мышей различного возраста с помощью пептидно-биоантиоксидантного комплекса. ***И.В. Борзова, В.А. Арутюнов, Л.С. Козина, Г.А. Рыжак 14***
Исследование крови с помощью наноструктурных морфологических методов. ***Т.В. Павлова, К. И. Прощаев, С.А. Сумин, В.А. Петрухин, В.В. Башук, И.С. Сырцева, А.В. Селиванова, М.А. Чаплыгина 19***
Новое в строении эритроцитов при гипертензивных состояниях на фоне беременности. ***Т.В. Павлова, С.А. Сумин, В.А. Петрухин, И.С. Сырцева, А.В. Селиванова 23***
Содержание и состав полифенолов, кумаринов астрагала серноплодного, произрастающего в Пятигорском флористическом районе. ***Н.Н. Гужва 27***
Влияние природного геропротектора на репаративные процессы в слизистой оболочке желудка крыс. ***А.П. Рыжак, Б.И. Кузник, Л.П. Малежик, Т.А. Аксенова, Г.А. Рыжак, Р.В. Лютов 35***
Молекулярные аспекты восстановления функций эпифиза и сетчатки под действием эпиталона. ***Н.С. Линькова, В.Е. Проняева, А.В. Дудков, Н.П. Алексеев 38***

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ

Воздействие малых доз ионизирующего излучения как фактора преждевременного старения на течение хронической сердечной недостаточности. ***Т.А. Ахмедов, С.А. Рукавишникова, А.А. Яковлев 42***
Активность компонентов тканевой фибринолитической системы в злокачественной опухоли толстой кишки. ***О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Е.М. Комарова, Е.А. Никипелов 45***
К вопросу о влиянии возрастного фактора на течение уролитиаза. ***О.В. Теодорович, Н.Б. Забродина, И.М. Драгуца 49***
Возрастные особенности лечения идиопатического мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита. ***Д.И. Ботерашвили, А.М. Есаян, А.Ш. Румянцев, Л.С. Козина, Н.В. Советкина, А.Л. Арьев 54***
Характер проблем гериатрических пациентов с соматическими неонкологическими заболеваниями в контексте паллиативной помощи. ***И.П. Пономарева, Л.Ю. Варавина, Т.И. Титенко 60***
Флуоресцентная in situ гибридизация в ранней диагностике рецидива рака мочевого пузыря в первые 12 месяцев после трансуретральной резекции мочевого пузыря у лиц старческого и пожилого возраста. ***Г.А. Рыжак, А.С. Пушкин 65***
Особенности соматического и стоматологического статуса пациентов старших возрастных групп. ***О.Н. Сапронова 69***
Сравнительное исследование системы глутатиона в ткани опухоли и ее перифокальной зоне при раке желудка различного гистотипа. ***Е.В. Шалашная, И.А. Горошинская, Ю.А. Геворкян, М.Л. Малейко, Е.М. Непомнящая, П.С. Качесова, И.В. Нескубина, Е.И. Сурикова, Л.А. Немашкалова 74***
Состояние эвакуаторной функции желудка у больных сахарным диабетом с точки зрения синдрома преждевременного старения. ***А.М. Стояков, С.И. Пиманов, В.И. Бессарабов, Г.Н. Совенко 78***
Инволюционные изменения кожи с учетом типа ее старения. ***Ж.Ю. Юсова 83***
Частота встречаемости сиалолитиаза у людей разного возраста. ***А.К. Иорданишвили, В.В. Лобейко, М.В. Жмудь, Н.А. Удальцова, Г.А. Рыжак 89***
Рак предстательной железы как междисциплинарная проблема (обзор литературы и собственных исследований). ***Т.В. Павлова, Д.В. Бессмертный, И.А. Павлов 93***
Инволюционные изменения кожи и микроциркуляторного русла. ***Е.В. Соловьева, Ж.Ю. Юсова, М.А. Иванова 97***

Члены редколлегии
А.П. Григоренко
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Н.И. Жернакова
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Е.Т.Жилякова
доктор фармацевтических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
В.Ф.Куликовский
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
В.Д. Луценко
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
О.О. Новиков
доктор фармацевтических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
В.С. Орлова
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Т.В. Павлова
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
И.П. Парфенов
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
С.П. Пахомов
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
К.И. Прощаев
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Ф.А. Пятакович
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Т.А. Романова
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
И.В. Спичак
доктор фармацевтических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Б.В. Трифонов
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Ж.Ю. Чефранова
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
М.И. Чурносов
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
А.А. Шапошников
доктор биологических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)

Оригинал-макет *О.А. Ефремова, Н.А. Гапоненко*
E-mail: efremova.bgu@gmail.com, doctor_ol@bk.ru

Подписано в печать 28.12.2012
Формат 60×84/8
Гарнитура Georgia, Impact
Усл. п. л. 23,25
Тираж 1000 экз.
Заказ 385

Подписной индекс в каталоге агентства «Роспечать» – 18078

Оригинал-макет подготовлен и тиражирован в Издательском доме «Белгород»
Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Взаимосвязь клинико-функциональных показателей системы кровообращения с ограничениями жизнедеятельности у больных сахарным диабетом.
И.С. Ишутина, И.И.Заболотных, Р.К. Кантемирова, Ф.В. Сугарова, З.Д. Фидарова 101
Проблемы современной героонкопульмонологии и перспективы развития.
М.А. Чаплыгина, К. И. Прощаев, Т.В. Павлова, А.Н. Полторацкий 104
Влияние сопутствующей патологии на диагностику и тактику лечения больных пожилого и старческого возраста с урологическими заболеваниями.
Н.А.Колпакова, П.Н. Белоусов, С.Г. Горелик, Э.В. Мудраковская 108
Содержание половых гормонов, пролактина и метаболитов эстрогенов в перифокальной зоне при злокачественной и доброкачественной пролиферации в молочной железе. ***О.И. Кит, Е.М. Францианц, В.А. Бандовкина, М.И. Верескунова, В.Н. Касьяненко, Е.Ф, Комарова, Ю.С. Шатова 113***
Диагностика и лечение острой абдоминальной патологии у пациентов старших возрастных групп. ***С. Г. Горелик, П.И. Поляков, А.В. Литынский 117***
Уровень половых гормонов и пролактина в перифокальной ткани при злокачественных и доброкачественных процессах в матке. ***Е.М. Францианц, В.А. Бандовкина, Т.И. Моисеенко, Е.Ф. Комарова, М.Л. Адамян, М.И. Верескунова 123***
Клиническая эпидемиология основных гериатрических синдромов в неврологической и нейрохирургической практике. ***В.В. Кривецкий, К.И. Прощаев, И.П. Пономарева, И.В. Князькин, А.Е. Литвинов, Л.Ю. Варавина, О.Н. Евдокимова 127***

ОРГАНИЗАЦИЯ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Особенности экономического анализа электронных услуг здравоохранения.
В.М. Леванов 132
Научное обоснование продления активного долголетия работников со сложными условиями труда. ***С.А. Краевой, И.В. Князькин 136***
Результаты анализа заболеваемости с временной утратой трудоспособности работников стоматологической службы. ***А.А. Жуков 139***
Роль медицинской активности в улучшении состояния здоровья больных после инсульта и основные направления реабилитационной и профилактической работы. ***М.М. Батукаева 142***
Медико-демографические аспекты сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний в пожилом и старческом возрасте. ***М.М. Киселевич, В.М. Киселевич, Т.М Шагиева 145.***
Результаты социологического исследования образа жизни и медицинской активности взрослого населения с болезнями ЛОР-органов. ***Н.Ю. Трифонова, Махмуди Азиз 150***

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Особенности аллельного полиморфизма гена эндотелиальной no-синтетазы в формировании генетически детерминированной эндотелиальной дисфункции у больных ожирением и бронхиальной астмой. ***Т.М. Пасиешвили 154***
Ассоциация метаболических и генетических маркеров с риском развития и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени.
Е.В. Колесникова 158
Использование иммуномодулятора галавит в комплексной терапии больных с сочетанным течением ХОЗЛ и хронического панкреатита.
Н.М. Железнякова 164
Влияние кардиоаргинина на фенотипические особенности моноцитов крови у больных хроническим гломерулонефритом в сочетании с ишемической болезнью сердца. ***И.И. Топчий, П.С. Семеновых, В.Ю. Гальчинская, А.Н. Кириенко, В.П. Денисенко, Н.В. Ефимова 169***

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Химико-технологические исследования суппозиториев с дротаверина гидрохлоридом и парацетамолом. ***Э.Ф. Степанова, А.Ю. Петров, О.Н. Денисенко, А.Ю. Саенко, И.Я. Куль 175***
Анализ элементного состава травы икотника серого флорыЦентрального Черноземья. ***И.Л. Дроздова, Т.И. Лупилина 180***
Разработка технологии и термогравиметрический анализ суппозиториев с тамсулозином для лечения гиперплазии предстательной железы.
В.И. Гриценко 184

Сведения об авторах ***189***

Информация для авторов ***194***

© Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 2012

№ 22 (141) 2012
Issue 20/2

SCIENTIFIC REVIEWIN GJOURNAL

Founded in 1995

The Journal is included into the list of the leading peer-reviewed journals and publications coming out in the Russian Federation that are recommended for publishing key results of the theses for Doktor and Kandidat degree-seekers

Founder:
Federal state autonomous educational establishment of higher professional education «Belgorod National Research University»

Publisher:
Belgorod National Research University.
Belgorod National Research University Press

The journal is registered in Federal service of control over law compliance in the sphere of mass media and protection of cultural heritage

Certificate of registration of mass media ПИ № ФС 77-21121 May 19, 2005.

EDITORIAL BOARD OF JOURNAL

Editor-in-chief
O.N. Poluchin,
Acting Rector of Belgorod National Research University, doctor of political sciences, Professor

Deputy editor-in-chief
I.S. Konstantinov,
Acting Vice-rector of Belgorod National Research University, doctor of thecnical sciences, Professor

Assistant Editors
V.M. Moskovkin,
Professor of world economy department Belgorod National Research University, Doctor of geographical sciences

O.V. Shevchenko,
Deputy head of department of scientific and innovative activity of Belgorod National Research University, Candidate of Historical Sciences

EDITORIAL BOARD OF JOURNAL SERIES

Editor-in-chief of the series
O.A. Efremova
Doctor of Medical Sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

Deputy of chief editor
A.A. Dolzhikov
Doctor of Medical Sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

Responsible secretary
O.P. Lebedeva
Candidate of Medical Sciences
(Belgorod National Research University)

Members of editorial board
A.P. Grigorenko
Doctor of Medical Sciences, Professor
(Belgorod National Research University)
N.I. Zhernakova
Doctor of Medical Sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

E.T. Zhilaykova
Doctor of Pharmacy Sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

Belgorod State University Scientific bulletin
Medicine Pharmacy

НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ
Белгородского государственного университета

Медицина Фармация

CONTENTS

BIOGERONTOLOGY AND GEROPHARMACOLOGY

Tetrapeptide and transcriptional factors: changes in gene expression of interleukins. ***B.I. Kusnik, N.S. Linkova, S.I. Tarnovskaya, A.V. Dudkov, N.P. Alekseev 5***
Synthesis of 4-aryl-2-hydroxy-4-oxo-2-butenoate 4-methyl-2-piridilammoniy and its influence on blood coagulation. ***I.N. Chernov, A.V. Starkova, N.M. Igidov, B.Ya. Syropyatov 11***
The disturbances correction of oxidative metabolism in mice skin by peptide-bioantioxidant complex. ***L.A. Borzova, V.A. Arutiunov, L.S. Kozina, G.A. Ryghak 14***
Blood tests by means of nanostructural morphological methods. ***T.V. Pavlova, K.I. Praschayeu, S. A. Sumin, V.A. Petruhin, V.V. Bashuk, I.S. Sirtseva, A. V. Selivanova, M.A. Chaplygina 19***
New in structures of erythrocytes at hypertensiv conditions in state of pregnancy. ***T.V. Pavlova, S.A. Sumin, V.A. Petruhin, I.S. Sirtseva, A.V. Selivanova 23***
Content and composition of polyphenols, coumarines of astragalus falcatus, growing in the Pyatigorsk floristic district. ***N.N. Guzhva 27***
Natural peptide geroprotector influence on reparative process in mucous coat of stomach. ***A.P. Ryzhak, B.I. Kuznik, L.P. Malezhik, T.A. Aksenova, G.A. Ryzhak,R.V. Lyutov 35***
Molecular aspects of pinealon effects on restoration pineal gland and retina's functional activity. ***N.S. Linkova, V.E. Pronayeva, A.V. Dudkov, N.P. Alexeev 38***

CLINICAL GERONTOLOGY

Small doses of ionizing radiation, as a factor of premature senescence, and chronic heart failure. ***T.A. Akhmedov, S.A. Rukavishnikova, A.A. Yakovlev 42***
Active components of the fibrinolytic system in the tissue of malignant tumors of the colon. ***O.I. Kit, E.M. Frantziyantz, E.A. Nikipelova, E.F. Komarova 45***
Some characteristics of the stone disease course in different age groups. ***O.V. Teodorovich, N.B. Zabrodina, I.M. Draguta 49***
Age features of treatment of idiopathic membranoproliferativ glomerulonephritis. ***D.I. Boterashvili,A.M. Esayan, A.Sh. Rumyantsev, L.S. Kozina, N.V. Sovetkina, A.L. Ariev 54***
The character of the problems of the geriatric patients with chronic somatic non-oncological diseases in the context of palliative help. ***I.P. Ponomareva, L. Yu. Varavina, T.I. Titenko 60***
Fluorescence in situ hybridization in early diagnostics of relapse of a bladder cancer in the first 12 months after a transurethral resection of a bladder at old and elderly people. ***G. A. Ryzhak, A.S. Pushkin 65***
The features of somatic and stomatologis status of patients of senior age groups. ***O.N. Sapronova 69***
Comparative study of glutathione system in tumour tissue and its perifocal zone at gastric ganger of different histological types. ***E.V. Shalashnaya, I.A. Goroshinskaya, Yu.A. Gevorkyan, M.L. Maleiko, E.M. Nepomnyashaya, P.S. Kachesova, I.V. Neskubina, E.I. Surikova, L.A. Nemashkalova 74***
State of the evacuation function of stomach patients with diabetes mellitus from the standpoint of premature aging syndrome. ***A.M. Stojakov, S.I. Pimanov, V.I. Bessarabov, G.N. Sovenko 78***
Involutional skin changes with taking into account its type of aging. ***Zh.Yu. Yusova 83***
Frequency of sialolithiasis occurrence at people of various age. ***A.K. Iordanishvili, V.V. Lobeyko, M.V. Zhmud, N.A. Udaltcova, G.A. Ryghak 89***
Prostate cancer as an interdisciplinary problem (research and literature review). ***T.V. Pavlova, I.A. Pavlov, D.V. Bessmertnyy 93***
Involutional changes of skin and microcirculatory venule. ***E.V. Solovieva, Zh.Yh. Yusova, M.A. Ivanova 97***
Regression analysis based disability (DWS) from the clinical and functional factors in patients with diabetes, with the defeat of the circulatory system. ***I.S. Ishutina, I.I. Zabolotnyh, R.K. Kantemirova, F.V. Sugarova, Z.D. Fidarova 101***

V.F. Kulikovsky
Doctor of Medical Sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

V.D. Lutsenko
Doctor of Medical Sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

O.O. Novikov
Doctor of Pharmacy Sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

V.S. Orlova
Doctor of Medical Sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

T.V. Pavlova
Doctor of Medical Sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

I.P. Parfenov
Doctor of Medical Sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

S.P. Pachomov
Doctor of Medical Sciences, Professor
(Belgorod State University)

K.I. Proshchaev
Doctor of Medical Sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

F.A. Pjatakovich
Doctor of Medical Sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

T.A. Romanova
Doctor of Medical Sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

I.V. Spichak
Doctor of Pharmacy,
Professor (Belgorod National Research University)

B.V. Triphonov
Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod National Research University)

Z.Y. Chephranova
Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod National Research University)

M.I. Churnosov
Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod National Research University)

A.A. Shaposhnikov
Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod National Research University)

Problems of a modern geroonkopulmonology and development prospects. ***M.A. Chaplygina, K.I. Praschayeu, T.V. Pavlova, A.N. Poltorackij 104***
Effect of comorbidities on diagnosis and treatment of patients with urological diseases in the elderly and older age. ***N.A. Kolpakova, P.N. Belousov, S.G. Gorelik. E.V. Mudrakovskaya 108***
Concentration of sex hormones, prolactin and estrogen metabolites in perifocal zone at malignant and benign proliferation in breast. ***O.I. Kit, E.M. Frantziyantz, V.A. Bandovkina, M.I. Vereskunova, V.N. Kasyanenko, E.F. Komarova, Y.S. Shatova 113***
Diagnosis and treatment of acute abdominal patology in the elderly and older patients. ***S.G. Gorelik , P.I. Polyakov, A.V. Litinskiy 117***
Level of sex hormones and prolactin in perifocal tissue at malignant and benign processes in uterus. ***E.M. Frantziyantz, V.A. Bandovkina, T.I. Moiseenko, E.F. Komarova, M.I. Vereskunova, M.L. Adamyan 123***
The clinical epidemiology of the main geriatrics syndromes in neurological and neuro-surgical practice. ***V.V. Kkrivetskiy, K.I. Prashchayeu, I.P. Ponomareva, I.V. Knjazkin, A.E. Litvinov, L.Yu.Varaviba, O.N. Evdokimova 127***

ORGANIZATION OF GERONTOLOGICAL CARE

Features of the economic analysis of e-health services. ***V.M. Levanov 132***
The scientific ground of extension of active longevity of workers with difficult terms of labour. ***S.A. Kraevoy, I.V. Knjaz'kin 136***
Results of the analysis of part time disability diseases of stomatological service workers. ***A.A. Zhukov 139***
Role of medical activity in improvement of a state of health of patients after a stroke and the basic directions of rehabilitation and preventive work. ***M.M. Batukaeva 142***
Clinical and medical aspects of cardio-vascular and bronhopulmonal diseases at elderly and senile age. ***M.M. Kiselevich, V.M. Kiselevich, T.M. Shagieva 145***
Results of sociological research of a way of life and medical activity of adult population with otorhinolaryngological illnesses. ***N.Y. Trifonova, Machmudi Aziz 150***

CLINICAL MEDICINE

Features of allelic polymorphism of endothelial no-synthetase in formation of genetically determined endothelial dysfunction in patients with obesity and asthma. ***T.M. Pasieshvili 154***
Association of metabolic and genetic markers of the risk and progression nonalcoholic fatty liver disease. ***O.V. Kolesnikova 158***
Usage of immunomodulator galavit in treatment of patients with combined course of COPD and chronic pancreatitis. ***N.M. Zhelezniakova 164***
Cardioarginine influence on phenotypic peculiarities of blood monocytes in patients with chronic glomerulonephritis in combination with coronary heart disease. ***I.I. Topchiy, P.S. Semenovykh, V.Yu. Galchinskaya, A.N. Kirienko, V.P. Denisenko, N.V. Yefimova 169***

PHARMACY AND PHARMACOLOGY

Chimico-technological research of suppositories with drotaverine hydrochloride and paracetamol. ***E.F. Stepanova, A.U. Petrov, O.N. Denisenko, A.Y. Saenko, I.J. Kool 175***
Elemental composition analysis of the Berteroa incana (L.) DC. Herbs of central black-soil region flora. ***I.L. Drozdova, T.I. Lupilina 180***
Develipment of the technology and thermogravimetric analysis of suppositories with tamsulosin for prostate gland hyperplasia treatment. ***V.I. Gritsenko 184***

Information about Authors ***189***

Information for Authors ***194***

Dummy layout by *O.A. Efremova*,
N.A. Gaponenko
e-mail: efremova.bgu@gmail.com, doctor_ol@bk.ru

Passed for printing 28.12.2012
Format 60×84/8
Typeface Georgia, Impact
Printer's sheets 23,25
Circulation 1000 copies
Order 385

Subscription reference
in Rospechat' agency catalogue – 18078

Dummy layout is replicated at BNRU
Publishing-polygraphic complex
Address: 85, Pobedy str., Belgorod, Russia, 308015

© Belgorod National Research University, 2012

БИОГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРОФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 613.98, 612.67/68

ТЕТРАПЕПТИД И ТРАНСКРИПЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ: ВЛИЯНИЕ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ ИММУННЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ

Б.И. КУЗНИК[2], Н.С. ЛИНЬКОВА[1], С.И. ТАРНОВСКАЯ[1], А.В. ДУДКОВ[1], Н.П. АЛЕКСЕЕВ[1]

[1)] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

[2)] Читинская государственная медицинская академия

e-mail: miayy@yandex.ru

В статье анализируется возможный молекулярный механизм иммунопротекторного действия тетрапептида Ala-Glu-Asp-Gly, реализуемого через интерлейкины. В модели показана способность проникающего в ядро и ядрышко клетки тетрапептида связываться подобно транскрипционным факторам с промоторными участками генов интерлейкинов 2 и 5 через последовательности ATTTC, GTTTC, ATTTG. В результате происходит усиление синтеза интерлейкинов, активация пролиферации и дифференцировки иммунных клеток, повышение противоопухолевой резистентности и иммунной функции.

Ключевые слова: тетрапептид, интерлейкины, молекулярные взаимодействия.

В настоящее время неопровержимо доказано, что с возрастом значительно изменяется содержание многих цитокинов, играющих ключевую роль в механизме врожденного и адаптивного иммунитета [19]. В частности, установлено, что по мере старения человека существенно падает продукция интерлейкина-2 (IL-2), секретируемого преимущественно митоген- или антигенактивированными Т-хелперами первого клона (Th_1) [21]. Кроме того, установлено, что у взрослых, больных бронхиальной астмой, по сравнению с детьми, снижено содержание IL-5. Уменьшение уровня IL-2 в ответ на стимуляцию приводит к тому, что у пожилых и старых людей снижается функциональная активность Т-клеток, макрофагов, натуральных киллеров и, как следствие, ухудшается противовирусная, противобактериальная и противоопухолевая защита организма [16, 23, 22]. Снижение концентрации IL-5 является крайне неблагоприятным фактором для предотвращения и подавления аллергических реакций, а также течения местных воспалительных процессов [9, 24].

Цитокины синтезируются в ответ на стимуляцию продуцирующих их лимфоцитов. Уровень экспрессии цитокинов регулируется по механизму отрицательной обратной связи, опосредуемой простагландинами, кортикостероидными гормонами и механизмом саморегуляции. Регуляция экспрессии генов цитокинов контролируется цис-регуляторными элементами, локализованными в промоторе [22]. Установлено, что в состав транскрипционного комплекса большинства IL входят транскрипционные факторы AP-1, GATA-3, Oct1/2, YY1, Ets1 и NF-AT [6, 8, 10].

Фактор транскрипции AP-1 принимает участие в активации транскрипции большинства генов цитокинов. Этот фактор представляет собой димер, субъединицами которого являются ядерные белки, принадлежащие к семействам Jun и Fos [27]. AP-1 относится к классу факторов транскрипции с доменами типа «лейциновая застежка». Субъединицы Jun и Fos связываются лейциновыми радикалами с большой бороздкой ДНК, охватывая участок регуляторного гена. Oct1 является активатором, а в комплексе с YY1 репрессором экспрессии генов цитокинов [25]. Активатор транскрипции NF-AT содержит два домена, каждый из которых организован в два β-цилиндра с пятью петлями, участвующими в контактах с большой бороздкой ДНК [5]. Foxp2 является репрессором генов интерлейкинов и принадлежит к большому FOX-семейству транскрипционных факторов, имеющих структуру «спираль-поворот-спираль» [31].

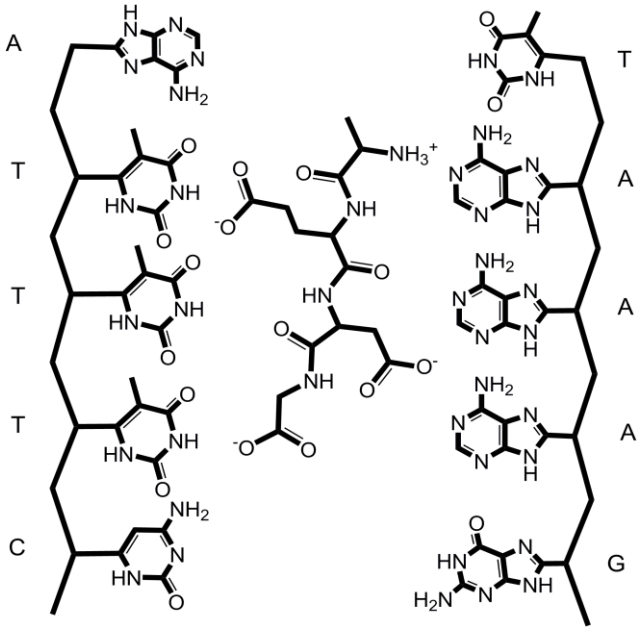


Рис. 1. Схема локализации эпиталона в большой канавке двуспиральной ДНК в последовательности нуклеотидов ATTTC (5'–3') и комплементарной ей TAAAC (3'-5'). Жирными черными линиями обозначены связи между атомами углеродов. Буквами отображены атомы азота (N) и кислорода (O)

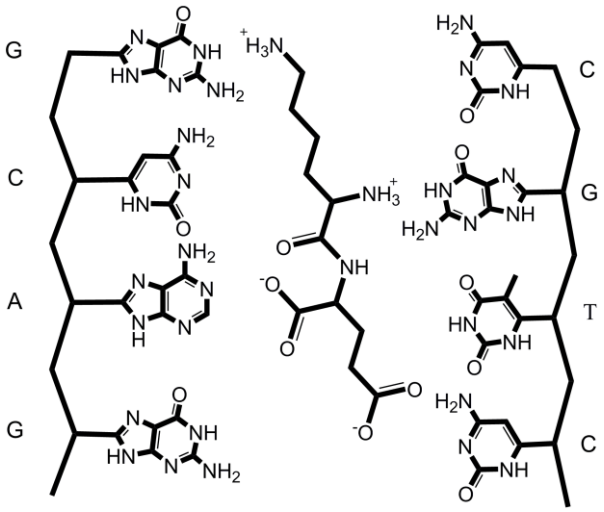


Рис. 2. Схема локализации вилона в большой канавке двуспиральной ДНК в последовательности нуклеотидов GCAG (5'–3') и комплементарной ей CGTC (3'-5'). Жирными черными линиями обозначены связи между атомами углеродов. Буквами отображены атомы азота (N) и кислорода (O)

Многочисленными исследованиями, проведенными в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии, установлено, что короткие пептиды, синтезированные и сконструированные на основе изучения аминокислотного состава комплекса полипептидов, выделенных из вилочковой железы и эпифиза, способны модулировать течение иммунологических реакций, а также значительно увеличивать продолжительность жизни экспериментальных животных [3, 13, 12]. Одним из таких соединений является тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly [1, 2]. Иммуномодулирующее и геропротекторное действие Ala-Glu-Asp-Gly отчасти может быть обусловлено воздействием на комплекс генов, регулирующих синтез иммунных, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, восстанавливая тем самым функциональную активность клеток. Было высказано предположение, что ди-, три-, тетрапептиды (Lys-Glu; Ala-Glu-Asp-Gly; Lys-Glu-Asp-Ala) связываются с ДНК в промоторной зоне гена [11]. Возможно, тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly, проникая в ядро и ядрышко

клетки [7], связывается с последовательностями ATTTC, GTTTC, ATTTG, Lys-Glu-Asp-Ala – с GGCA-TAA, дипептид Lys-Glu – с последовательностью GCAG (рис. 1, 2). Установлено, что Lys-Glu; Ala-Glu-Asp-Gly увеличивают экспрессию гена IL-2 [14]. Вероятно, тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly может связываться с промоторными участками генов других цитокинов и оказывать сходное действие.

Для подтверждения данной гипотезы мы определили локализацию комплементарных тетрапептиду Ala-Glu-Asp-Gly сайтов связывания в промоторных участках генов цитокинов IL-2, IL-5. Для этого из базы данных GenBank [4] были взяты нуклеиновые последовательности мРНК указанных цитокинов (табл. 1).

Таблица 1

Возможные сайты связывания эпиталона в промоторных участках генов различных интерлейкинов

мРНК	Последовательность (5'→3')
IL2 (NM_000586.3)	1 agttccctat cactct**cttt a**atcactact cacagtaacc tcaactcctg ccacaatgta 61 caggatgcaa ctcctgtctt gcattgcact aagtcttgca cttgtcacaa acag
IL5 (NM_000879.2)	1 atgca**ctttc tttg**c**caaag** gcaaacgcag aac**gtttc**ag agccatgagg atgcttctgc 61 **atttg**agttt gctagctctt ggagctgcct acgtgtatgc c

Примечание: Жирным шрифтом отмечены предполагаемые участки связывания пептидов с генами. Промоторные части генов взяты из базы данных GenBank (NCBI), цифрами обозначены порядковые номера нуклеотидов в гене, в скобках указан номер последовательности в базе данных GenBank [4].

В их промоторных участках найдены последовательности ATTTC, ATTTG, GTTTG и CTTTC. Следовательно, тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly связывается с генами интерлейкинов в промоторной области и активирует экспрессию гена или выступает в качестве кофактора в процессе транскрипции ДНК. В итоге, наблюдается увеличение экспрессии интерлейкинов и восстановление иммунитета.

Найденные последовательности генов интерлейкинов содержат фрагмент ДНК ATTTG – потенциальный сайт связывания с Ala-Glu-Asp-Gly. Домены факторов транскрипции, взаимодействующих с ДНК, обладают α-спиральной структурой. При образовании белковой молекулой вторичной структуры α-спирали один виток спирали приходится на 3,61 остатка, то есть тетрапептид является минимальным фрагментом, в котором может реализоваться α-спиральная структура. К таким тетрапептидам относится Ala-Glu-Asp-Gly. В физиологических условиях расстояние между первым и последним атомами углерода основной цепи Ala-Glu-Asp-Gly равно 5.43 ангстрем, что точно соответствует шагу α-спирали в молекуле белка [11]. Следовательно, тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly может взаимодействовать с большой бороздкой ДНК аналогично транскрипционным факторам.

Известно, что IL-2 выделяется преимущественно антигенактивированными Th_1, Th_0 и NK-клетками. На долю CD4+ приходится 90% клеток-продуцентов IL-2, тогда как на долю CD8+ – менее 10%. IL-2 является стимулятором роста всех видов Т-лимфоцитов, но особенно цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) [30]. IL-2 не только способствует пролиферации Т-лимфоцитов, но и приводит к выделению Th_1 и макрофагами IFNγ, а также вызывает экспрессию протоонкогенов. Рецепторы к IL-2 обнаружены на Th, макрофагах, В-лимфоцитах и NK-клетках. Дифференцировочное действие IL-2 для Т-киллеров осуществляется только при наличии дополнительных факторов, таких как IL-4, IL-6, IL-7 и IL-12.

Одной из важнейших функций IL-2 является стимуляция NK, которым присуще неспецифическое цитотоксическое действие, в том числе и на опухолевые клетки. Под воздействием IL-2 усиливается пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов, а также синтез и секреция IgM, IgG и IgA.

IL-2 воздействует на моноциты, усиливая генерацию основных форм кислорода, а также его перекисей. Кроме того, он принимает участие в гемопоэзе, стимулируя образование эозинофилов и тромбоцитов, но одновременно подавляет эритроидные и миелоидные островки кроветворения. При длительном применении IL-2 у человека возникает эозинофилия и кратковременная лимфопения, сменяющаяся резким лимфоцитозом. Последнее обусловлено увеличением в крови активированных NK-лимфоцитов (LAC), обладающих способностью спонтанно убивать раковые и другие чужеродные для организма клетки. При этом нормальные клетки остаются неповрежденными.

Механизм действия IL-2 на злокачественный рост пока еще недостаточно изучен. Безусловно, он не сводится только к стимуляции макрофагов и CTL. Под влиянием IL-2 в 8-10 раз ускоряется пролиферация и в 5-10 раз – противоопухолевое действие NK-клеток. Кроме того, в этой реакции задействованы также Th_1 и Th_2. Противоопухолевое действие IL-2 связано также с участием других цитокинов, образующихся в результате повышения концентрации IL-2. Не исключено, что IL-2 оказывает при ряде опухолей прямое влияние на негемопоэтические ткани, а также уменьшает экспрессию адгезивных молекул, что препятствует метастазированию раковых клеток.

Основным пусковым сигналом для синтеза IL-2 является IL-1. Однако сам IL-2 является стимулятором собственного синтеза и секреции.

Образование IL-2 усиливают IL-6, TNFα, IFNγ, а также лейкотриены и агенты, ингибирующие фосфолипазы и циклооксигеназу. Синтез и секрецию IL-2 подавляют глюкокортикоиды, так как они блокируют активность гена названного цитокина. Кроме того, синтез IL-2 снижают любые соединения, в том числе простагландины, повышающие уровень цАМФ [28].

Благодаря широкому спектру действия IL-2 под его влиянием резко возрастает концентрация многих цитокинов, в том числе IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, TNFα, IFNγ и других.

IL-2 обнаружен в нервной системе. Он оказывает непосредственное действие на функцию гипоталамуса и секрецию гормонов гипофиза.

Особого влияния заслуживает функция IL-5, являющегося фактором роста и пролиферации эозинофилов. IL-5усиливает рост и пролиферацию не только эозинофилов и базофилов, но и тимоцитов, а также В-лимфоцитов, переводя их в плазматические клетки, особенно в продуценты иммуноглобулина М (IgM). Основное значение IL-5 сводится к участию в аллергическом воспалении. Под его воздействием возрастает синтез сывороточного IgA. Стимулируя выработку секреторного IgA, IL-5 обеспечивает местную защиту слизистых оболочек [29]. В меньшей степени IL-5 влияет на синтез и секрецию IgE. Способность IL-5 поддерживать пролиферацию В-лимфоцитов реализуется на более поздних стадиях активации, чем действие IL-1 и IL-4, и осуществляется совместно с IL-2. Если одновременно с IL-5 вводить IL-4, то влияние первого усиливается в 2-3 раза.

Под воздействием IL-5 в эозинофилах повышается продукция лейкотриенов и реактивных кислородных радикалов. С помощью указанных механизмов IL-5 способствует вовлечению эозинофилов в воспалительные реакции, антипаразитарную и противоопухолевую защиту.

Таким образом, тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly может обладать молекулярным механизмом действия, реализуемым транскрипционными факторами цитокинов, и во многом дублировать их биологические эффекты. Стимулируя синтез цитокинов, тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly способен в пожилом возрасте усиливать функцию Th1 и Th2 и тем самым влиять как на клеточный, так и на гуморальный иммунитет. Усиление экспрессии генов, контролирующих синтез IL-2, должно приводить к возрастанию активности NK-лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов, обеспечивающих противоопухолевую защиту организма.

Но дело заключается не только в этом. Известно, что в пожилом и старческом возрасте развивается гиперкоагуляция и тормозится фибринолиз [17, 15]. Особенно сильно эти сдвиги наблюдаются при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, являющихся основной причиной смертности во всем мире. Согласно «Бюллетеню ВОЗ», в Европе в 49% причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания. Между тем, установлено, что существует тесная связь между системами иммунитета и гемостаза. Более того, врожденный и адаптивный иммунитет совместно с системой гемостаза образуют единую гуморальную защитную систему организма [18, 19]. При этом связующими молекулами, объединяющими иммунитет и гемостаз, являются цитокины [18] Нормализация деятельности иммунной системы должна способствовать ликвидации гиперкоагуляционных сдвигов, а также приводить к стимуляции фибринолиза, что сопровождается снижением смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы и способствует увеличению сроков жизни.

Под воздействием IL-5 в эозинофилах повышается продукция лейкотриенов и реактивных кислородных радикалов. С помощью указанных механизмов IL-5 способствует вовлечению эозинофилов в воспалительные реакции, антипаразитарную и противоопухолевую защиту.

Таким образом, татрапептид Ala-Glu-Asp-Gly, проникая в ядро и ядрышко клетки, может регулировать экспрессию генов IL-2 и IL-5 по механизму, характерному для транскрипционных факторов. В результате запускается каскад молекулярно-клеточных реакций, реализуемых указанными цитокинами: индукция дифференцировки и пролиферации лимфоцитов на уровне организма, выражающаяся в усилении противоопухолевой и иммуномодулирующей активности.

Литература

1. Морфофункциональные основы пептидной регуляции старения / В.Х. Хавинсон, Н.С. Линькова, А.В. Трофимов, В.О. Полякова, Н.Н. Севостьянова, И.М. Кветной // Успехи современной биологии. – 2011. – Т. 131, № 2. – С. 115-121.

2. Изменения дифференцировки, пролиферации и апоптоза тимоцитов под влиянием синтетических пептидов / А.А. Ярилин, В.Х. Хавинсон, В.О. Полякова, Н.С. Линькова, И.М. Кветной // Морфология. – 2011. – Т. 4. – С. 23-26.

3. Anisimov, V.N. Peptide bioregulation of aging: results and prospects / V.N. Anisimov, V.Kh. Khavinson // Biogerontology. – 2010. – Vol. 11. – P. 139-149.

4. GenBank / D.A. I.Karsch-Mizrachi, D.J Lipman, J. Ostell, E.W. Sayers // Nucleic Acids Res. – 2009. – Vol. 37, №. 10. – P. 26-31.

5. Structure of the DNA-binding domains from NFAT, Fos and Jun bound specifically to DNA / L. Chen, J.N. Glover, P.G. Hogan, A. Rao, S.C. Harrison // Nature. – 1998. – Vol. 392, №. 6671. – P. 42-48.

6. Kevin, D.C. TCR-dependent translational control of GATA-3 enhances Th2 differentiation / D.C. Kevin, J. Miller // J. Immunol. – 2012. – Vol. 185, №. 6. – P. 3209-3216.

7. Penetration of short fluorescence-labeled Peptides into the nucleus in HeLa cells and in vitro specific interaction of the peptides with deoxyribooligonucleotides and DNA / L.I. Fedoreyeva,.I.I. Kireev, V.Kh. Khavinson, B.F. Vanyushin // Biochemistry. – 2011. – Vol. 76, №. 11. – P. 1505-1516.

8. Yin-Yang 1 activates interleukin-4 gene expression in T cells / J. Guo, V. Casolaro, E. Seto, W.M. Yang, C. Chang, M.C. Seminario, J. Keen, S.N. Georas // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276, №. 52. – P. 48871-48878.

9. Jonathan, C. Anti-interleukin-5 antibody therapy in asthma and allerges / C.Jonathan // Curr. Opin.Allergy Clin.Immunol. – 2011. – Vol. 11, №. 6. – P. 565-570.

10. Ragweed-induced expression of GATA-3, IL-4, and IL-5 by eosinophils in the lungs of allergic C57BL / 6J mice/ J.P. Justice, M.T. Borchers, J.J. Lee, W.H. Rowan, Y. Shibata, M.R. Van Scott // Am. J. Physiol. – 2002. – Vol. 282, № 2. – P. 302-309.

11. Khavinson, V.Kh. DNA double-helix binds regulatory peptides similarly to transcription factors / V.Kh. Khavinson, L. Shataeva, A. Chernova // Neuroendocrinol Lett. – 2005. – Vol. 26, №. 3. – P. 237-241.

12. Khavinson, V.Kh. Morphofunctional and molecular bases of pineal gland aging / V.Kh. Khavinson, N.S. Linkova // Human Physiology. – 2012. – Vol. 38, № 1. – P. 101-107.

13. Morphofunctional fundamentals for peptide regulation of aging / V.Kh. Khavinson, N.S. Linkova, A.V. Trofimov, V.O. Polyakova, N.N. Sevostyanova, I.M. Kvetnoy // Biology Bulletin Reviews. – 2011. – Vol. 1, №.4. – P. 390-394.

14. Khavinson, V.Kh. Gerontological aspects of genome peptide regulation / V.Kh. Khavinson, V.V. Malinin. – Basel (Switzerland) : Karger A.G., 2005. – 104 p.

15. Effect of vilon on the immunity status and coagulation hemostasis in patients of different age with diabetes mellitus / B.I. Kuznik, N.V. Isakova, N.N. Kliuchereva, N.V. Maleeva, I.S. Pinelis // Adv. Gerontol. – 2007. – Vol. 20, № 2. – P. 106-115.

16. Effect of epitalon on the immunity and hemostasis in hypophysectomized chicken and old hens / B.I. Kuznik, A.V. Pateiuk, V.Kh. Khavinson, V.V. Malinin // Adv. Gerontol. – 2004. – Vol. 13. – P. 90-93.

17. Effects of hypophyseal Lys-Glu-Asp-Gly and Ala-Glu-Asp-Gly synthetic peptides on immunity, hemostasis, morphology and functions of the thyroid gland in neonatally hypophysectomized chicken and one-year-old birds / B.I. Kuznik, A.V. Pateiuk, N.S. Rusaeva, L.M. Baranchugova, V.I. Obydenko // Patol. Fiziol.Eksp.Ter. – 2010. – Vol. 1. – P. 14-18.

18. Kuznik, B.I. Effect of tetrapeptides Lys-Glu-Asp-Gly and Ala-Glu-Asp-Gly on the structure and function of the thyroid gland in neonatally hypophysectomized chickens/ B.I. Kuznik, A.V. Pateyuk, N.S. Rusaeva // Bul. Exp. Biol. Med. – 2008. – Vol. 145, № 1. – P. 104-107.

19. Kuznik, B.I. Age features of haemostasis in human / B.I. Kuznik, Iu.A. Vitkovskiĭ, E.V. Liul'kina // Adv. Gerontol. – 2005. – Vol. 16. – P. 38-47.

20. Peptidergic stimulation of differentiation of pineal immune cells / N.S. Linkova, V.Kh. Khavinson, I.N Chalisova, A.S. Katanugina, E.A. Koncevaya // Bul. Exp. Biol. Med. – 2011. – Vol. 152, № 1. – P. 124-127.

21. Malek, T.R. T helper cells, IL-2 and the generation of cytotoxic T-cell responses // Trends Immunol. – 2002. – Vol. 23, № 10. – P. 465-467.

22. Ngoc, P.L. Cytokines, allergy, and asthma / P.L. Ngoc, D.R. Gold, A.O. Tzianabos // Curr. Opin.Allergy Clin.Immunol. – 2005. – V. 5. – P. 161-166.

23. Nyugen, J. Impaired functions of peripheral blood monocyte subpopulations in aged humans /J. Nyugen, A. Sudhanshu, G. Sastry // J. Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 30, № 6. –P. 806-813.

24. Oymar, K. Serum eosinophil cationic protein and interleukin-5 in children with bronchial asthma and acute bronchiolitis / K. Oymar, S. Elsayed, R. Bjerknes // Pediatric Allergy and Immunology. – 1996. – Vol. 7, № 4. – P. 180-186.

25. IL-1 beta increases abundance and activity of the negative transcriptional regulator yin yang-1 (YY1) in neonatal rat cardiac myocytes / M. Patten, W.S. Wang, BM. Urson, C.S. Long // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2000. – Vol. 32, № 7. – P. 1341-1352.

26. Functional unity of the thymus and pineal gland and study of the mechanisms of the aging / V.O. Polyakova, N.S. Linkova, I.M. Kvetnoy, V.Kh. Khavinson // Bul. Exp. Biol. Med. – 2011. – Vol. 151, №5. – P. 627-630.

27. AP-1-Mediated gene expression promotes lymphocyte growth dependent on interleukin-7 signal transduction / S.M. Ruppert, M. Chehtane, G. Zhang, H. Hu, X. Li, A.R. Khaled, D. Jun // PloS One. – 2012. – Vol. 7, № 2. – P. 32262.

28. Santoli, D. Prostaglandin E precursor fatty acids inhibit human IL-2 production by a prostaglandin E-independent mechanism / D. Santoli, R.B. Zurier // J. Immunol. – 1989. – Vol. 143, № 4. – P.1303-1309.

29. IL-5 Expression in the Sputum of Patients with Bronchial Asthma / A.E.Sazonov, F.I.Petrovskii, I.I. Ivanchuk, E.A. Gereng, L.M. Ogorodova // Bul. Exp. Biol. Med. – 2003. – Vol. 135, № 4. – P. 374-376.

30. The human cytotoxic T-lymphocyte (CTL) response to cytomegalovirus is dominated by structural protein pp65: frequency, specificity, and T-cell receptor usage of pp65-specific CTL / M.R. Wills, A.J. Carmichael, K. Mynard, X. Jin, M.P. Weekes, B. Plachter, J.G. Sissons // J. Virol. – 1996. – Vol. 70, № 11. – P. 7569-7579.

31. Foxp2 inhibits Nkx2.1-mediated transcription of SP-C via interactions with the Nkx2.1 homeodomain / Z. Beiyun, Q. Zhong, P. Minoo, D.K. Ann, B. Frenkel, E.E. Morrisey, E.D. Crandall, Z. Borok // Am. J. Respir. Cell Mol. – 2008. – Vol.38, № 6. – P. 750-758.

TETRAPEPTIDE AND TRANSCRIPTIONAL FACTORS: CHANGES IN GENE EXPRESSION OF INTERLEUKINS

B.I. KUSNIK[2], N.S. LINKOVA[1], S.I. TARNOVSKAYA[1], A.V. DUDKOV[1], N.P. ALEKSEEV[1]

1) Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

2) Chita State Medical Academy

e-mail: miayy@yandex.ru

The article contains the analysis of probable molecular mechanism of stimulation the production of interleukins and inducing protective immunity by tetrapeptide Ala-Glu-Asp-Gly. The ability of this cell-penetrating tetrapeptide to interact with binding sites ATTTC, GTTTC, ATTTG localized in promoter elements of interleukin 2 and 5 genes was shown in structural model. In the result synthesis of interleukins was increased, proliferation and differentiation of immune cells were activated, antitumor resistance and immunity were raised.

Keywords: tetrapeptide, interleukins, molecular interactions.

УДК 547.484.22.:615.273.52

СИНТЕЗ 4-АРИЛ-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-2-БУТЕНОАТОВ 4-МЕТИЛ-2-ПИРИДИЛАММОНИЯ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СВЕРТЫВАЮЩУЮ СИСТЕМУ КРОВИ

И.Н. ЧЕРНОВ
А.В. СТАРКОВА
Н.М.ИГИДОВ
Б.Я.СЫРОПЯТОВ

Пермская государственная фармацевтическая академия

e-mail: ximik59@googlemail.com

В результате реакции 2-амино-4-метилпиридина с ароилпировиноградными кислотами получены 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатоы 4-метил-2-пиридиламмония. Изучено их влияние на свертывающую систему крови.

Ключевые слова: ароилпировиноградные кислоты, 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноаты 4-метил-2-пиридиламмония, антикоагулянтная активность.

Введение. Ранее было показано[1, 2], что соли гетероциклических аминов и ароилпировиноградных кислот обладают гипогликемической, антикоагулянтной активностью. Работы, посвященные изучению влияния 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов 4-метил-2-пиридиламмония на свертывание крови, нам неизвестны. В то же время поиск веществ с прямой антикоагулянтной активностью является актуальным, так как лекарственных средств с этим действием чрезвычайно мало.

Материалы и методы. Нами получен ряд 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов 4-метил-2-пиридиламмония IIа-и взаимодействием ароилпировиноградных кислот Iа-и с 2-амино-4-метилпиридином.

Рис. Схема синтеза 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов 4-метил-2-пиридиламмония

Все полученные соединения представляют собой бесцветные или с кремовым оттенком кристаллические вещества, растворимые в воде, уксусной кислоте, трудно растворимые в спирте, не растворимые в гексане, эфире.

Структура полученных соединений подтверждена данными ИК и ЯМР1Н спектров. ИК-спектры записаны на приборе Specord M-80, в вазелиновой пасте. Спектры ЯМР 1Н получены на приборе TeslaBS-567A(100 МГц) в DMSO-d6, внутренний стандарт – ГМДС.

Биологическая часть. Исследования проведены с помощью коагулометра «Минилаб 701». Для исследования использовали цитратную (3,8%) кровь (9:1) кроликов. Активность соединений испытывалась в концентрации 0,5 мг/мл крови. В качестве эталона сравнения использовали гепарин в концентрации 1ЕД /мл крови. Результаты испытаний приведены в табл. 2.

Обсуждение результатов. Как видно из данных табл. 2, все испытанные соединения проявляют прямое антикоагулянтное действие. Наиболее активным является соединение «и»4-(4'-бромфенил)-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноат 4-метил-2-пиридиламмония, которое в концентрации 0,5 мг/мл угнетает свертывание крови на 97,3% ($p<0,001$), в то время как гепарин в концентрации 1ЕД/мл тормозит свертывание крови на 324,4% ($p<0,001$).

Таблица 1

Константы, выходы и спектральные характеристики 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов 4-метил-2-пиридиламмония

Соединение	Т.пл.	Выход, %	ИК	ПМР
1	2	3	4	5
IIа	159-161	85	3174 (NH_3^+), 1686 (COO-),1601 (COхел)	2,30 с (3H, CH_3), 4,42 с (2H,CH_2),6,21 с (1H,CH), 6,59 т (3H, ON^+H_3), 6,99-7,93 м (8H, C_6H_5, C_5H_3N), 11,30 уш.с (1H,OH)
IIб	165-167	80	3465,3185 (NH_3^+), 1682 (COO-),1598 (CO-хел)	2,23 с (3H, CH_3), 2,35 с (3H, CH_3), 4,30 с (2H,CH_2), 6,50 уш, с (3H, ON^+H_3), 7,18-7,80 м (8H,CH, C_6H_4, C_5H_3N), 11,30 уш. с (1H,OH)
IIв	159-161	83	3177 (NH_3^+), 1679 (COO-),1598 (COхел)	-
IIг	162-165	86	3277,3180 (NH_3^+), 1699 (COO-),1645 (C=C),1584 (COхел)	1,20 т (3H, CH_2CH_3)2,26 с (3H, CH_3), 2,69 кв (2H,CH_2CH_3), 4,31 с (2H,CH_2), 6,58 т (3H, ON^+H_3), 7,18-7,80 м (8H,CH, C_6H_4, C_5H_3N), 11,30 уш.с (1H,OH)
IIд	170-172	85	3186(NH_3^+), 1679 (COO-),1608 (C=C,(COхел)	1,37 т (3H, OCH_2CH_3)2,28 с (3H, CH_3), 4,12кв (2H, OCH_2CH_3), 4,18 с (2H,CH_2), 6,52 уш. с (3H, ON^+H_3), 6,64-7,91 м (8H,CH, C_6H_4, C_5H_3N), 10,00 уш. с (1H,OH)
IIе	109-111	79	3438, 3292 (NH_3^+), 1654 (COO-), 1613(C=C), (COхел)	2,24 с (6H, $2CH_3$), 2,38 с (3H, CH_3), 4,22 с (2H,CH_2), 6,11 с (1H,CH),6,52уш, с (3H, ON^+H_3), 6,98-7,74 м (6H,C_6H_3, C_5H_3N)
IIж	136-138	91	3282,3170 (NH_3^+), 1669 (COO-), 1638(C=C), 1598 (CO-хел)	2,27 с (3H, $2CH_3$), 3,89 с (6H, $2OCH_3$), 6,43 уш. с (3H, ON^+H_3), 6,78-7,63 м (7H,1H, C_6H_3, C_5H_3N), 14,30 уш. с (1H,OH)
IIз	166-168	85	3256,31806(NH_3^+), 1697 (COO-),1599(C=C, COхел)	2,28 с (3H, $2CH_3$), 4,29 с (2H,CH_2),6,54уш, с (3H, ON^+H_3), 7,24-7,84 м (8H,1H, C_6H_4, C_5H_3N), 13,20 уш. с (1H,OH)
IIи	168-170	84	3267,3181 (NH_3^+), 1684(COO-),1603 (C=C, COхел)	2,24 с (3H, CH_3), 6,53уш, с (3H, ON^+H_3), 7,14-7,99 м (8H,1H, C_6H_4, C_5H_3N), 13,20 уш. с (1H,OH)

Таблица 2

Влияние 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов 4-метил-2-пиридиламмония на свертываемость крови

Соединение	Время свертывания, с; контроль	Время свертывания, с; опыт	%изменения свертываемости	P
IIа	150,5±12,85	220,4±14,25	-46,4	<0,01
IIб	150,8±12,92	182,7±19,60	-21,2	<0,05
IIв	141,6±11,50	268,6±22,70	-90,1	<0,001
IIг	121,6±9,40	214,9±20,21	-76,7	<0,01
IIд	152,4±10,66	287,9±44,20	-88,9	<0,02
IIе	156,8±12,32	285,1±50,04	-81,8	<0,05
IIж	144,6±8,96	188,1±16,81	-30,1	<0,05
IIз	157,6±13,74	298,1±24,80	-89,1	<0,01
IIи	116,2±7,48	229,3±17,70	-97,3	<0,001
Гепарин	145,7±9,64	618,3±55,88	-324,4	<0,001

Выводы

1. Синтезированы ранее не описанные в литературе 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноаты 4-метил-2-пиридиламмония.
2. 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноаты 4-метил-2-пиридиламмония – перспективные для поиска соединения с прямой антикоагулянтной активностью.
3. 4-(41-Бромфенил)-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноат 4-метил-2-пиридиламмония рекомендуется для углубленных исследований в качестве потенциального лекарственного средства.

Литература

1. Синтез и биологическая активность солей гетероциклических аминов и гетериламидов на основе 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот / Н.А. Пулина, В.В. Залесов, В.В. Юшков, П.А. Мокин, Ф.В. Собин, Т.Ф. Одегова, Б.Я. Сыропятов, К.В. Яценко // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.– 2008. – №2. – С. 37-40.
2. Синтез и гипогликемическая активность аммонийных солей ароилпировиноградных кислот / Т.В. Бородина, Г.Н. Пестов, И.П. Булатов, Н.М. Игидов, В.П.Котегов // Актуальные проблемы современной науки и образования : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Уфа, 2010. – Т.II. – С. 611-614.

SYNTHESIS OF 4-ARYL-2-HYDROXY-4-OXO-2-BUTENOATE 4-METHYL-2-PIRIDILAMMONIY AND ITS INFLUENCE ON BLOOD COAGULATION

I.N. CHERNOV
A.V.STARKOVA
N.M.IGIDOV
B.YA.SYROPYATOV

Perm State Pharmaceutical Academy

e-mail: ximik59@googlemail.com

By reaction of 2-amino-4-methylpyridine with aroylpyruvic acids the 4-aryl-2-hydroxy-4-oxo-2-butenoate of 4-methylpyridin-2-aminium are obtained. Their influence on blood coagulation system is studied.

Keywords: aroylpyruvic acids, 4-aryl-2-hydroxy-4-oxo-2-butenoate of 4-methylpyridin-2-aminium, anticoagulant activity.

УДК 613.495

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ОКСИДАТИВНОГО МЕТАБОЛИЗМА В КОЖЕ МЫШЕЙ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА С ПОМОЩЬЮ ПЕПТИДНО-БИОАНТИОКСИДАНТНОГО КОМПЛЕКСА

И.В. БОРЗОВА
В.А. АРУТЮНОВ
Л.С. КОЗИНА
Г.А. РЫЖАК

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗОРАМН

e-mail: milakozina@mail.ru

Работа посвящена исследованию роли оксидативного стресса в повреждении кожи у мышей разного возраста (3 мес. и 18 мес.) при механическом и термическом воздействии (модель эксцизионных ран и термического ожога). Установлено, что повреждению кожи сопутствует интенсификация процесса перекисного окисления липидов, снижение уровня содержания восстановленного глутатиона, активности глутатионтрансферазы и повышение активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы. Выявленные изменения были более выражены в коже старых животных, носили длительный характер и поддавались коррекции при использовании пептидно-биоантиоксидантного комплекса (ПБК), выделенного из биомассы женьшеня. Крем содержит 6% ПБК, в состав которого входят гинзенозиды, относящиеся к гликозидам женьшеня, обладающим антиоксидантными свойствами, и относится к препаратам, способным препятствовать развитию окислительного стресса при воздействии на кожу повреждающих факторов.

Ключевые слова: пептидно биоантиоксидантный комплекс, оксидативный стресс, перекисное окисление липидов, система антиоксидантной защиты, механическое повреждение кожи, термический ожог кожи.

Введение. Кожа представляет собой естественный барьер, защищающий поверхность тела от повреждающих факторов окружающей среды. При действии на кожу повреждающих факторов происходит нарушение кровоснабжения ее различных слоев, начиная с эпидермиса. Это является одной из наиболее существенных причин развития окислительного стресса в тканях кожи, для устранения которого в настоящее время широко используются различные мази и кремы, содержащие биоантиоксидантные препараты [3].

В данной работе были изучено влияние механического повреждения и ожога на некоторые показатели про- и антиоксидантной системы кожи мышей различных возрастных групп, а также возможность их коррекции с помощью пептидно-биоантиоксидантного комплекса, состоящего из трипептида Т-38 и биоантиоксидантного комплекса из биомассы женьшеня.

Материалы и методы исследования. В модели эксцизионных ран использовали 40 беспородных самок белых мышей с массой тела 18-20 г в возрасте 3 месяцев (молодые животные) и 40 самок с массой тела 24-28 в возрасте 18 месяцев (старые животные). Каждая группа животных была подразделена на 2 подгруппы, одна из которых подвергалась механическому или термическому повреждению кожи без последующего воздействия ПБК, а вторая после повреждающего воздействия указанных факторов была пролечена ПБК. В экспериментах с использованием модели эксцизионных ран у животных выстригали симметричные участки кожи спины площадью 1 см². Состояние наркоза вызывали введением кетамина в дозировке 0,5 мг/кг массы. На выстриженные участки наносили повреждение поверхности с помощью скарификатора. На участки, расположенные с правой стороны тела животного, после повреждения наносили крем, содержащий 6% ПБК, ежедневно по одному разу в течение 10 дней. Участки с левой стороны были контрольными и заживали естественным путем. Через 2 недели после нанесения механического повреждения животных декапитировали, препарировали кусочки поврежденной кожи массой 200-300 мг и хранили их при -80°С до использования в эксперименте.

Для оценки антиоксидантного действия ПБК были проведены также эксперименты с использованием модели термического ожога, вызванного у лабораторных мышей. Время воздействия на животных зависело от тяжести повреждения. В опытах использовали 20 самок белых беспородных мышей (питомник «Рапполово» РАМН). Участок спины площадью 7,5% от общей поверхности тела выстригали и на него наносили термический ожог первой степени (2 опыта) с помощью установки с кварцево-галогеновыми лампами (экспозиция 0,5 секунды). Крем, содержащий 6% ПБК, наносили на поверхность кожи сразу после ожога на протяжении 1 и 15 дней после нанесения. Об

эффективности лечения судили как по местным признакам: скорости и качеству заживления и эпителизации ожоговой поверхности, так и по общему состоянию животных.

При проведении биохимических экспериментов использовали 20% гомогенат ткани кожи, приготовленный на 50 мМ калий-фосфатном буфере pH 7,4. В исследуемых пробах определяли ТБК-активные продукты (ТБКАП), восстановленный глутатион (GSH), активность ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддимутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГТП), глутатион-S-трансферазы (ГST) и каталазы (КАТ). При определении ТБКАП смесь 0,375% тиобарбитуровой кислоты (ТБК) и 15% трихлоруксусной кислоты добавляли к пробам в соотношении 9:1, смесь нагревали при 95о С и после охлаждения центрифугировали 10 мин. при 13000 об./мин. Содержание ТБКАП определяли спектрофотометрически при 335 нм [4]. Для определения содержания глутатиона к 0,02 мл супернатанта, полученного после центрифугирования гомогената в течение при 10000 об./мин., добавляли 2мл раствора, содержащего реагент Эллмана (5,5'-дитиобис-2 нитробензойная кислота) и 0,8 М трис-буфер, pH 8,9. Пробы спектрофотомерировали спустя 4 мин. при 412 нм [11]. Активность СОД измеряли, используя непрямой спектрофотометрический метод, основанный на генерации супероксидного радикала в смеси, состоящей из восстановленного никотинамидадениннуклеотида (НАДН), феназинметасульфата (ФМС) и нитросинего тетразолия (НСТ). Для этого к 0,05 мл гомогената добавляли 0,45 мл H2O, 0,125 мл хлороформа и 30 мг сухого K2HPO4 и после тщательного перемешивания пробы центрифугировали 30 мин.при 4000 об./мин., после чего к 0,01 мл полученного гомогената. Добавляли 2 мл раствора, содержащего 50 мМ К'-фосфатного буфера и 0,1 мМ ЭДТА, 60 мкМ НСТ и 100 мкМ НАДН. Реакцию запускали ФМС (30 мкМ) и через 5 мин. измеряли абсорбцию при 560 нМ, активность фермента выражали в Ед./г. белка [6]. Глутатионпероксидазную активность определяли модифицированным методом Tappel [13]. Реакционная смесь состояла из 0,39 мМ глутатиона, 0,19 мМ НАДН, 1,55 Ед./мл глутатионредуктазы и буфера, содержащего 50 мМ трис pH 7,6, 0,1 мМ ЭДТА. К пробе добавляли 0,01 мл супернатанта, используемого для определения активности СОД, и реакцию запускали добавлением 0,1% H2O2. Активность фермента определяли спектрофотометрически при 340 нм и выражали в милиЕд./г белка. Белок определяли по Lowry et al.[10].

Экспериментальные исследования были проведены в строгом соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. с изменениями от 1975, 1983 и 1989 гг.

Результаты исследования. Как видно из представленных в табл. 1, 2 данных, после механического повреждения кожи как у молодых, так и у старых мышей уже в первые сутки наблюдается усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), о чем можно судить на основании определения ТБКАП. Следует отметить, что интенсивность ПОЛ в коже старых мышей выше, чем у молодых, что соответствует представлениям о том, что с возрастом в различных органах и тканях животных и человека она возрастает. Наряду с повышением уровня содержания ТБКАП происходит некоторое снижение количества восстановленного глутатиона в коже мышей с эксцизионными ранами, что также указывает на интенсификацию перекисных процессов в этих условиях. Это сопровождается изменением активности антиоксидантных ферментов. Активность СОД возрастает на 35,2% ($p<0,05$) у молодых мышей и 24,8% – у старых, активность ГП повышается на 21,9% ($p<0,05$) у молодых мышей и 10,9% – у старых. Примерно в одинаковой степени при этом повышается также активность КАТ. Активность же Г-S-Т при этом, напротив, несколько снижается. На 10-е сутки после механического повреждения заживление эксцизионных ран сопровождается у молодых мышей некоторым снижением интенсивности перекисных процессов, на что указывает уменьшение уровня содержания ТБКАП и менее выраженные изменения активности ферментов антиоксидантной защиты, по сравнению с первыми сутками, прошедшими после нанесения травмы. У старых же животных процесс заживления поврежденного участка кожи происходит медленнее и хуже, однако ситуация значительно улучшается при обработке ран ПБК. Использование ПБК у молодых мышей приводит к незначительному снижению интенсивности свободнорадикальных процессов уже на первые сутки после повреждения, в отличие от старых животных, у которых его благоприятное влияние проявляется лишь на 10-е сутки наблюдения, что выражается в нормализации уровня содержания ТБКАП и показателей системы АОЗ.

Аналогичные изменения отмечались нами при исследовании эффективности влияния ПБК на свободнорадикальные процессы в модели термического ожога у молодых и старых мышей. Данные, представленные в табл. 3, 4, свидетельствуют о том, что уже на первые сутки термического воздействия наблюдается увеличение уровня содержания ТБКАП, снижение количества восстановленного глутатиона и повышение активности всех исследуемых ферментов АОЗ. На 15-е сутки наблюдения эти изменения несколько ослабевают, но остаются достаточно выраженными, особенно у старых животных. В отличие от данных, полученных на модели эксцизионных ран, при ожоге, начиная с первых суток вплоть до 15-го дня, наблюдается значимое подавление активности глутатион-S-трансферазы, особенно у старых мышей. При обработке участка кожи, подвергнутого термическому

воздействию, исходная активность фермента восстанавливалась. Характерно, что благоприятное влияние ПБК при ожогах наблюдалось при исследовании параметров, характеризующих интенсивность свободнорадикальных процессов и активность антиоксидантной системы, уже на первые сутки использования ПБК, но отчетливо проявлялось спустя 15 суток, когда все изучаемые показатели достигали нормы как у молодых, так и старых животных.

Сравнивая динамику изменения исследуемых показателей ПОЛ и АОЗ в коже молодых и старых мышей, можно прийти к заключению, что если у молодых особей выявленные через сутки нарушения в отдаленные сроки наблюдения (10-е сутки при механическом повреждении и 15-е сутки при ожоге) отсутствуют или менее выражены, по сравнению с первыми сутками, то у старых животных они, в основном, сохраняются.

Обсуждение результатов. Приведенные результаты указывают на то, что воздействие на кожу исследуемых в проведенных нами экспериментах повреждающих факторов (механическое повреждение, термический ожог) вызывает окислительный стресс, обусловленный усилением перекисных процессов. При этом происходит мобилизация ресурсов антиоксидантной защиты, что выражается в повышении активности основных антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Увеличение активности ГТП сопровождается снижением уровня содержания восстановленного глутатиона, который расходуется в глутатиопероксидазной реакции, а также повышением активности каталазы, утилизирующей избыточное количество перекиси водорода, образующейся при активации СОД. Полученные нами данные сопоставимы с исследованиями других авторов, описавших развитие окислительного стресса при облучении мышей ультрафиолетовым светом (310-400 нм), глубоко проникающим в дермо-эпидермальный слой кожи, причем он носил системный характер, так как изменения показателей СРО и АОЗ были обнаружены не только в коже, но и в печени и эритроцитах облученных животных [5, 12]. Снижение активности Г-S-Т, отмеченное в работе [12], а также наблюдаемое в проведенных нами экспериментах, свидетельствует о том, что при воздействии на кожу повреждающих факторов, стимулирующих развитие окислительного стресса, происходит нарушение процесса детоксикации продуктов СРО в коже и их выведения из организма. Накопление токсических продуктов ПОЛ может способствовать окислительной модификации белков и образованию карбонилпроизводных аминокислот в них [12], а также приводить к усилению фрагментации геномной ДНК и индуцированию апоптоза в кератиноцитах [8]. Устойчивость к этим процессам при механическом повреждении и термическом ожоге кожи при старении организма ослабевает в силу истощения ресурсов антиоксидантной системы, что связано, как показали проведенные нами исследования, со снижением, в первую очередь, активности антиоксидантных ферментов. ПБК при местном применении препятствует этому, восстанавливая в коже активность антиоксидантных ферментов (СОД и ГТП) и уровень содержания восстановленного глутатиона, при этом снижается интенсивность ПОЛ и возрастает активность глутатион-S-трансферазы, что свидетельствует о нормализации процесса устранения токсических продуктов свободнорадикального окисления. Следует подчеркнуть, что в отличие от старых животных, у молодых особей на 10-15-е сутки после воздействия повреждающего фактора отмечается существенное улучшение показателей ПОЛ и АОЗ и в случае, если ПБК не использовался, что свидетельствует о проявлении более выраженных адаптационных возможностей молодого организма.

Таблица 1

Показатели про- и антиоксидантной системы при механическом повреждении кожи у молодых животных

	Без ПБК			С ПБК		
	контроль	повреждение		контроль	повреждение	
		1-й день	10-й день		1-й день	10-й день
ТБКАП, ммоль/г	0,28 ± 0,04	0,54 ± 0,06*	0,42* ± 0,03	0,25 ± 0,03	0,48± 0,05*	0,33 ± 0,04
GSH, ммоль/г	12,52±0,65	10,43±1,25**	10,85±1,66*	13,05±0,95	11,24±1,04*	12,65±1,44
СОД, Ед./г	62,23±7,15	84,12±9,15*	72,15±8,22*	60.14±6,52	81,36±8,85*	63,33±7,15
ГП, милиЕд./г	160,4±20,8	195,5±23,6**	178,6±18,9	168,2±22,2	198,7±19,6*	171,6±16,7
Г-ST, Ед./г	0,15±0,02	0,09±0,01*	0,13±0,02	0,16±0,03	0,11±0,02*	0,17±0,02
КАТ, милиЕд./г	5,65±1,15	7,55±1,63*	6,82±1,56*	5,82±0,88	6,05±0,76	5,66±1,02

Примечание: *p<0,01; **p<0,05.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ПБК, в состав которого входят гинзенозиды, относящиеся к гликозидам женьшеня, обладающим антиоксидантными свойствами, относится к препаратам, способным препятствовать развитию окислительного стресса при воздействии на кожу повреждающих факторов благодаря увеличению адаптационных ресурсов при старении. Это подтверждается рядом исследований, в которых было показано, что гинзенозиды обладают способностью индуцировать выработку эндогенной супероксиддисмутазы [3, 7].

Можно полагать, что антиоксидантное действие ПБК является одним из существенных механизмов, обусловливающих его противовоспалительное действие и репаративные свойства [1,2].

Таблица 2

Показатели про- и антиоксидантной системы при механическом повреждении кожи у старых животных

	Без ПБК			С ПБК		
	контроль	повреждение		контроль	повреждение	
		1-й день	10-й день		1-й день	10-й день
ТБКАП, ммоль/г	0,66±0,08	1,05±0,12*	0,98±0,14*	0,72±0,04	0,94±0,14*	0,75±0,07
GSH, ммоль/г	9,58±0,75	6,05±0,66*	6,85±1,04*	9,45±0,88	7,55±1,12*	9,12±1,21
СОД, Ед./г	54,55±6,28	68,12±7,05*	67,15±6.05*	52,32±7,02	66,23±6,82*	55,45±5,95
ГП, милиЕд./г	136,4±16,5	151,2±12,8**	148,8±13,6	138,5±15,4	149.9±14,2*	135,6±12,8
Г-ST, Ед./г	0,32±0,05	0,36±0,08	0,41±0,11**	0,34±0,04	0,21±0,05*	0,38±0,08
КАТ, милиЕд./г	4,65±0.75	6,25±1,05*	5,92±0,88**	4,73±0.92	5,98±0,76**	4,81±0,79

Примечание: *p<0,01; **p<0,05.

Таблица 3

Показатели про- и антиоксидантной системы при термическом ожоге кожи у молодых животных

	Без ПБК			С ПБК		
	контроль	ожог		контроль	ожог	
		1-й день	15-й день		1-й день	15-й день
ТБК АП, моль/г	0,35 ± 0,05	0,62 ± 0,08*	0,48 ± 0,06	0,33 ± 0,05	0,55 ± 0,11*	0,36 ± 0,07
GSH,ммоль/г	11,38 ± 0,65	9,25 ± 1,75**	8,73 ± 1,08*	12,25 ± 1,95	11,24 ± 1,07	12,85 ± 1,26
СОД, Ед./г	58,86 ± 6,92	77,4± 8,2*	75,3± 7,1**	61.19 ± 6,89	72,15±7,44	64,03±6,98
ГП, милиЕд./г	171,7 ± 30,3	203,7 ± 18,2	182,3 ± 20,4	174,8 ± 26,7	203,7 ± 23,2	179,3 ± 19,1
Г-ST, Ед./г	0,14 ± 0,05	0,09 ± 0,03*	0,13 ± 0,04	0,19 ± 0,07	0,12 ±0,05*	0,17 ± 0,04
КАТ, милиЕд./г	4,38 ± 1.75	6,25±1,43**	6,03±0,66	4,85 ± 0.83	6,05 ± 0,92**	5,03 ± 0,99

Примечание: *p<0,01; **p<0,05.

Таблица 4

Показатели про- и антиоксидантной системы при термическом ожоге кожи у старых животных

	Без ПБК			С ПБК		
	контроль	ожог		контроль	ожог	
		1-й день	15-й день		1-й день	15-й день
ТБКАП, ммоль/г	0,74 ± 0,27	1,42 ± 0,31*	1,05 ± 0,23*	0,72 ± 0,26	0,87 ± 0,21*	0,79 ± 0,19
GSH, ммоль/г	10,03±0,82	7,85 ± 0,77*	7,93 ± 0,93	9,83 ± 1,28	8,55 ± 0,72*	9,46 ± 1,03
СОД, Ед./г	60,05±6,13	72,26±7,45*	66,28±7.67	61,13±7,02	69,14±5,49*	58,77±6,02
ГП, милиЕд./г	148,3±21,1	163,2±17,9*	168,8±18,9*	155,8±21,6	159.6±19,7	148,1±16,3
Г-ST, Ед./г	0,37±0,08	0,16±0,03**	0,19±0,04**	0,34±0,06	0,31±0,08	0,38±0,12

Примечание: *p<0,01; **p<0,05.

Литература

1. Борц, М.С. Механизмы геропротекторного действия биоантиоксидантного комплекса из биомассы женьшеня / М.С. Борц, Е.Г. Николаева, Н.В. Кожемякина, И.В. Борзова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012, № 18/1. – С. 24-29.

2. Рыжак, Г.А. Противовоспалительное и регенерирующее действие геропротектора на основе экстракта из биомассы женьшеня /Г.А. Рыжак, М.С. Борц, Е.Г. Николаева, Н.В. Кожемякина, И.В. Борзова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012, № 17/1. – С. 31-36.

3. Allemann, I.B. Antioxidantsusedinskincareformulations / I.B. Allemann // SkinTherapyLett. – 2008. – V. 13(7). – P. 5-9.

4. Buege, J.A. MethodsEnzymol / J.A. Buege, S.D. Aust // – 1978. – V.52. – P. 302-310.

5. Chi, C. Quantitative measurements of oxidative stress in mouse skin induced by X-ray irradiation / C. Chi, R. Tanaka, Y. Okuda et al. // Chem. Pharm. Bull. – 2005. – V. 53 (11). – P. 1411-1415.

6. Ewing, J.F. Anal. Biochem / J.F. Ewing, D.R. Janero// – 1995. – V. 232. – P. 243-248.

7. Feng-Jie, L. Allelopathic effects of ginsenosides on in vitro growth and antioxidant enzymes activity of ginseng callus / L. Feng-Jie, Z. Ai-Hua, X. Yong-Hua, Z. Lian-Xue // Allelopathy Journal. – 2010. – № 26(2). – P. 13-22.
8. Iwasaki, K. UV-induced apoptosis in rat skin / K. Iwasaki, M. Izawa, M. Mihara // J. Dermatol. Sci. – 1996. – V. 12. – P. 31-35.
9. Kitts, D. Efficacy and safety of ginseng / D. Kitts, C. Hu // Public Health Nutrition. – 2000. – P. 473-485.
10. Lowry, O.H., Rosbrough N., Farr A., Randall R. // J. Biol. Chem. – 1951. – № 193. – P. 265.
11. Sedlak, J., Lindsay R.H. // Anal. Biochem. – 1968. – V. 25. – P. 192-205.
12. Svobodova, A.R. Acute exposure to solar stimulated ultraviolet radiation affects oxidative stress-related biomarkers in skin, liver and blood of hairless mice / A.R. Svobodova, A. Galandakova, J. Sianska, D. Dolesal et al. // Biol. Pharm. Bull. – 2011. – V. 34 (4). –P. 471-479.
13. Tappel, A.I. // Methods Enzymol. – 1978. – V 52. – P. 506-513.

THE DISTURBANCES CORRECTION OF OXIDATIVE METABOLISM IN MICE SKIN BY PEPTIDE-BIOANTIOXIDANT COMPLEX

L.A. BORZOVA
V.A. ARUTIUNOV
L.S. KOZINA
G.F.RYZHAK

Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

e-mail: milakozina@mail.ru

The role of oxidative stress in skin damage initiated by mechanical trauma or term action in mice of different age (3 and 18 months) was investigated. It has been established that skin damage was accompanied by the intensification of lipid peroxidation, decrease of the reduced glutathione form level, and activity of glutathione-S-transferase in blood serum. At the same time the activity of the antioxidant enzymes superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase were increased. These changes were more revealed in old animals, had a prolonged period and weren't corrected with peptide-bioantioxidant complex from biomass of Panax ginseng. The data obtained suggests that this complex may be considered as promising preparation for prevention or deceleration of skin damage and aging.

Keywords: peptide-bioantioxidant complex, oxidative stress, lipids peroxidation, antioxidative system, skin damage.

УДК 618:612.1

ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ С ПОМОЩЬЮ НАНОСТРУКТУРНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

Т.В. ПАВЛОВА[1], К.И. ПРОЩАЕВ[1], С.А. СУМИН[2], В.А. ПЕТРУХИН[3], В.В. БАШУК[1], И.С. СЫРЦЕВА[4], А.В. СЕЛИВАНОВА[4], М.А. ЧАПЛЫГИНА[1]

[1)] Белгородский государственный национальный исследовательский университет

[2)] Курский государственный медицинский университет

[3)]Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

[4)]Перинатальный центр Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа

e-mail: pavlova@bsu.edu.ru

Разработаны новые методы, позволяющие проводить диагностику заболеваний (сердечно-сосудистой системы, онкопатологии, эндокринопатий, патологии материнства и детства, гериатрии) на различных этапах их развития. Это делает возможным характеризовать топографические особенности форменных элементов крови, а также их макро- и микроэлементный состав. Данные исследования позволяют проводить коррекцию лечения.

Ключевые слова: эритроциты, сканирующая микроскопия, наноструктура.

Введение. Обширные диагностические тесты не всегда в полной мере могут дать ответы на поставленные вопросы, так как часто являются: патологически влияющими на состояние организма, неуниверсальными, не создающими общую картину процесса, недоступными для морфологических исследований, длительными по выполнению [1-9].

Нами разработаны новые методы, позволяющие проводить диагностику на различных этапах развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда), онкопатологии, эндокринопатий (сахарный диабет, патология щитовидной железы), патологии материнства и детства, старения.

Материалы и методы. На данном этапе обследовано 10 пациентов пожилого возраста (от 60 до 69 лет, средний возраст 64,8+2,4 года, мужчин – 6 человек, женщин – 4 человека) с гипертонической болезнью. Помимо этого, был проведен анализ у 10 беременных женщин с гестозом и 10 с гипертонической болезнью, осложненной гестозом. 10 человек составили контрольную группу.

Для исследования методом световой микроскопии были изготовлены стандартные мазки крови, которые подвергались исследованию в световом микроскопе «Topic-T Ceti» при помощи цветной одноматричной видеокамеры «Baumer-1». Для растровой электронной микроскопии изучаемые эритроциты промывали при 37°С в 2-3 пробах свежеприготовленного изотонического раствора натрия хлорида.

Пробы просматривали в растровом микроскопе «FE1 Quanta 200 3D», а также «FE1 Quanta 600 FEG». Элементный анализ был сделан с использованием детектора для регистрации спектров характеристического рентгеновского излучения фирмы EPAX. Детекторы интегрированы с растровым электронным микроскопом «Quanta 600 FEG». Микроэлементный анализ основан на возникновении непрерывного флуоресцентного излучения при бомбардировке исследуемых образцов пучком первичных рентгеновских лучей. Рентгеноспектральный анализ может быть использован для количественного определения элементов в материалах сложного химического состава – в металлах и сплавах, минералах, стекле, керамике, цементах, пластмассах, абразивах, пыли и различных продуктах химических технологий. Важным методом рентгеноспектрального анализа является анализ микрообъемов вещества.

Основу микроанализатора составляет микрофокусная рентгеновская трубка, объединенная с оптическим металл-микроскопом. Проводилось изучение следующих макро- и микроэлементов: углерода, кислорода, фосфора, кальция, азота, натрия, магния, железа, алюминия и серы.

Специальная электронно-оптическая система формирует тонкий электронный зонд, который бомбардирует небольшую (примерно 1-2 мк) область исследуемого шлифа, помещенного на аноде, и возбуждает рентгеновские лучи, спектральный состав которых далее анализируется с помощью спектрографа с изогнутым кристаллом. Такой прибор позволяет проводить рентгеноспек-

тральный анализ шлифа «в точке» на несколько элементов или исследовать распределение одного из них вдоль выбранного направления. В созданных позднее растровых микроанализаторах электронный зонд обегает заданную площадь поверхности анализируемого образца и позволяет наблюдать на экране монитора увеличенную в десятки раз картину распределения химических элементов на поверхности шлифа. Существуют как вакуумные (для мягкой области спектра), так и невакуумные варианты таких приборов. Абсолютная чувствительность метода 10-13 – 10-15 граммов. Погрешность при элементном анализе составляет 0,2-0,25% (по концентрации).

Для изучения образцов при помощи сканирующей зондовой микроскопии выполнялся мазок на предметном стекле. После целевого просмотра проводились съемка и морфометрический анализ. Зондовая сканирующая микроскопия проведена на сканирующем зондовом микроскопе «Ntegra-Aura». Исследования выполнены в режимах постоянного или прерывистого контактов на приборе «Ntegra-Aura» (Компания НТ-МДТ, г. Зеленоград, Россия) с использованием коммерческих Si или SiN кантилеверов (NSG01, NT-MDT, Россия) в условиях атмосферы и низкого вакуума. В качестве подложек использовали слюду (мусковит) или высокоориентированный пиролитический графит (пирографит) для исследования поверхности свежего скола. Обработку и построение АСМ-изображений проводили при помощи программного обеспечения «NOVA» (НТ-МДТ, Россия) и «ImageAnalysis» (НТ-МДТ, Россия).

Результаты и их обсуждение. С помощью растровой электронной микроскопии было показано изменение формы клеток при гипертензии различного генеза, изменение формы и размера клеток (рис. 1).

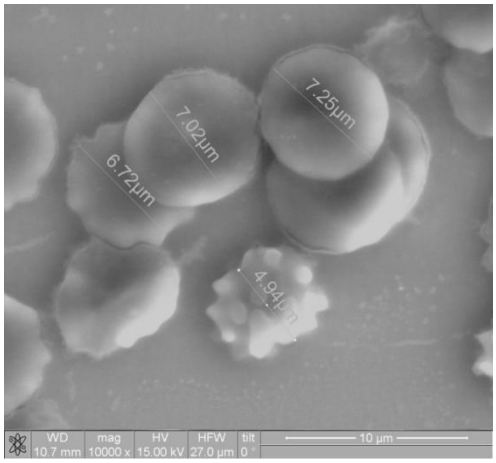


Рис. 1. Эритроциты при гипертонической болезни на фоне беременности. Неизмененные дискоциты, дискоциты с множественными выростами, клетки в виде тутовой ягоды, дискоциты с гребнем. РЭМ. Ув. 10000

Микроэлементный анализ показал достоверную разницу в содержании кислорода, хлора и серы (см. табл.).

Таблица

Распределение макро- и микроэлементов в эритроцитах контрольной группы и при гипертонической болезни (%)

Макро- и микроэлементы, %	Контроль	Гипертоническая болезнь
C	57,52±2,31	58,26±1,56
N	15,42±1,01	17,87±1,12
O	19,07±0,55	17,78±1,61*
Na	3,92±0,02	3,21±0,10
S	0, 29±0,01	0,61±0,01*
Cl	3,73±0,03	1,70±0,01*

Примечание. *p>0,05.

При помощи зондовой микроскопии было показано, что наблюдалось отличие в форме и поверхности эритроцитов в контрольной группе и при гипертензии различного генеза (рис. 2, 3).

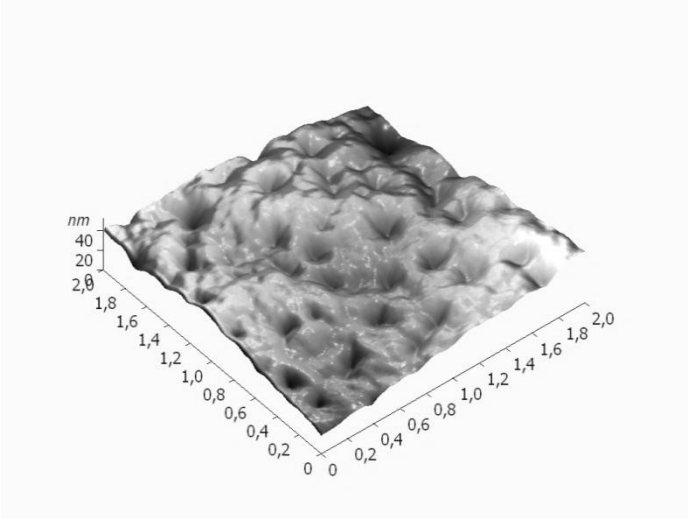


Рис. 2. Поверхность эритроцитов контрольной группы.
Поры одинакового размера и формы на поверхности эритроцитов. Атомносиловая лаборатория

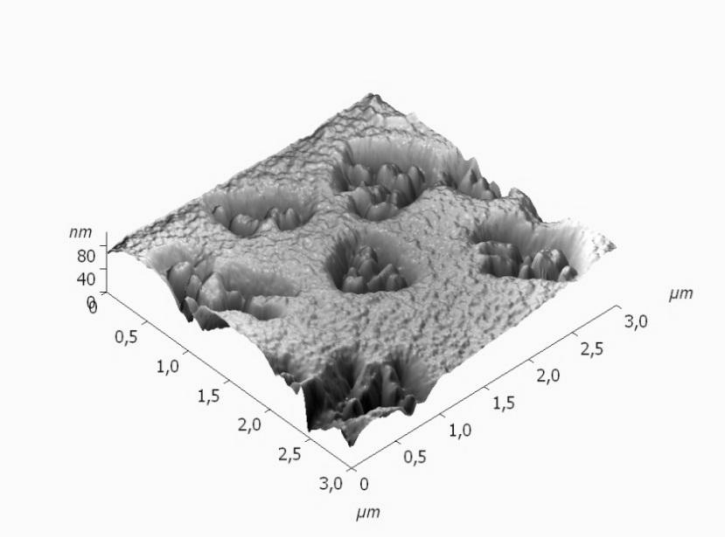


Рис. 3. Поверхность эритроцитов при гипертонической болезни.
Изменение пор эритроцитов. Атомносиловая лаборатория

Заключение. Таким образом, показанные методы делают возможным характеризовать топографические особенности форменных элементов крови, а также их микроэлементного состава (макро- и микроэлементов). Данные исследования позволят проводить коррекцию и диагностику лечения на различных этапах.

Литература

1. Павлова, Т.В. Маточно-плацентарная дисфункция при гипертонической болезни у беременных, осложненной гестозом / Т.В. Павлова, А.В. Селиванова // Успехи современного естествознания. – М., 2008. – № 10 – С. 33-40.
2. Селиванова, А.В. Особенности течения беременности и родов у женщин с артериальной гипертензией / А.В. Селиванова, Т.В. Павлова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2008. – № 6(46), вып. 5. – С. 64-66 (перечень ВАК).
3. Pavlova, T.V. Development of endothelial dysfunction in system mother-placenta-fetus at hypertensive disease in gravidae / T.V. Pavlova, A.V. Selivanova // European journal of natural history. – 2008. – № 4. – P. 52.
4. Нарушение маточно-плацентарного кровотока при гипертонической болезни у беременных / Т.В. Павлова, А.В. Селиванова, А.Н. Семыкин, В.А. Петрухин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2008. – Т. VII, № 4. – С. 1057-1060 (перечень ВАК РФ).
5. Морфологические особенности маточно-плацентарного кровотока при гестозе / Т.В. Павлова, А.В. Селиванова, А.Н. Семыкин, В.А. Петрухин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9, № 5. – С. 15-19 (перечень ВАК РФ).
6. Павлова, Т.В. Терапия тяжелых гестозов при недоношенной беременности / Т.В. Павлова, А.Н. Семыкин, В.А. Петрухин // Общая реаниматология. – 2010. – Т. VI, № 5. – С. 29-32 (перечень ВАК РФ).

7. Павлова, Т.В. Влияние 6% ГЭК Стабизола на клинические особенности материнско-плодовых взаимоотношений при недоношенной беременности на фоне тяжелого гестоза / Т.В. Павлова, А.В. Нестеров, А.Н. Семыкин, В.А. Петрухин // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – № 3. – С. 64.

8. Павлова, Т.В. Роль Стабизола® ГЭК 6% в системе мать-плацента-плод при гестозе / Т.В. Павлова, А.Н. Семыкин, В.А. Петрухин // Методические рекомендации. – М. : МедЭкспертПресс, 2011. – 18 с.

9. Павлова, Т.В. Влияние Стабизола® ГЭК 6% на стабилизацию маточно-плацентарного кровообращения при тяжелом гестозе / Т.В. Павлова, А.Н. Семыкин, В.А. Петрухин // Методические рекомендации. – М. : МедЭкспертПресс, 2011. – 32 с.

BLOOD TESTS BY MEANS OF NANOSTRUCTURAL MORPHOLOGICAL METHODS

T.V. PAVLOVA[1], K.I. PRASCHAYEU[1], S.A. SUMIN[2], V.A. PETRUHIN[3], V.V. BASHUK[1], I.S. SIRTSEVA[4], A.V. SELIVANOVA[4], M.A. CHAPLYGINA[1]

[1] Belgorod National Research University

[2] Kursk State Medical University

[3] Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

[4] St. Ioasaf's Belgorod Regional Hospital

e-mail: pavlova@bsu.edu.ru

New methods for carrying out the diagnostics of diseases (cardiovascular system, onkopathology, endokrinopathy, pathology of motherhood and the childhood, geriatrics) at various stages are developed. It makes possible to characterize the topographical features of formal blood elements, and also their macro- and microelement structure. These researches allow to carry out treatment correction.

Keywords: the erythrocytes, scanning microscopy, nanostructure.

УДК 618:612.1

НОВОЕ В СТРОЕНИИ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СОСТОЯНИЯХ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Т.В. ПАВЛОВА[1], С.А. СУМИН[2], В.А. ПЕТРУХИН[3], И.С. СЫРЦЕВА[4], А.В. СЕЛИВАНОВА[4]

[1] Белгородский государственный национальный исследовательский университет

[2] Курский государственный медицинский университет

[3] Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

[4] Перинатальный центр Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа

e-mail: pavlova@bsu.edu.ru

Нами было показано, что строение эритроцитов, изученных при помощи методов сканирующей микроскопии (электронная с применением микро- и макроэлементарного анализа и зондовая) при гипертензивных состояниях на фоне беременности, является четким диагностическим показателем тяжести гипертензивных состояний.

Ключевые слова: эритроциты, сканирующая микроскопия, беременность.

Введение. Гипертоническая болезнь (ГБ) наблюдается у 4-6% беременных. При этом преимущественно отмечается IБ или IIА стадии заболевания. У многих беременных, страдающих ГБ, выражены признаки церебральной патологии и невроза, у половиныженщин имеются изменения сосудов глазного дна, чаще всего носящие характер гипертонической ангиопатии. Злокачественное течение ГБ наблюдается при симптоматической гипертонии у больных с нарушением проходимости почечных артерий, хроническом гломерулонефрите и хроническом пиелонефрите. ГБ является опасным преморбидным фоном для неблагополучного течения II и III триместров беременности. Установлена прямая корреляционная связь между сроком возникновения гестоза, степенью протеинурии и степенью повышения артериального давления у беременных с ГБ [1-4].

ГБ значительно отягощает течение родов. Так, самопроизвольное прерывание беременности в поздние сроки отмечается в среднем у 5,5% женщин, преждевременные роды – у 23% больных, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – у 5-10% беременных. Существует достаточно много вопросов, посвященных состоянию беременной женщины при течении беременности с ГБ на фоне гестозов. Тяжесть состояния и необходимость дополнительных методов для оценки заболевания диктуют поиск новых диагностических методов. Среди них можно выделить разработанные нами инновационные методы изучения эритроцитов [5-9].

В связи с этим, **целью** данного исследования явилось изучение эритроцитов с помощью методов сканирующей микроскопии при гипертензивных состояниях у беременных женщин.

Материалы и методы. Проведен анализ эритроцитов 20 беременных женщин с гестозом и 20 с гипертонической болезнью (при исключении иного генеза), осложненной гестозом. 10 женщин составили контрольную группу.

Для исследования методом световой микроскопии были изготовлены стандартные мазки крови с исследованием в световом микроскопе «Topic-T Ceti» при помощи цветной одноматричной видеокамеры «Baumer-1». Для растровой электронной микроскопии изучаемые эритроциты промывали при 37°С в 2-3 пробах свежеприготовленного изотонического раствора натрия хлорида. Пробы просматривали в растровом микроскопе «FE1 Quanta 200 3D», а также «FE1 Quanta 600 FEG». Элементный анализ был сделан с использованием детектора для регистрации спектров характеристического рентгеновского излучения фирмы EPAX. Детекторы интегрированы с растровым электронным микроскопом «Quanta 600 FEG».

Для изучения образцов при помощи зондовой микроскопии выполнялся мазок на предметном стекле. После целевого просмотра проводилась съемка и морфометрический анализ. Зондовая сканирующая микроскопия проведена на сканирующем зондовом микроскопе «Ntegra-Aura».

Результаты и их обсуждение. Морфологическое исследование эритроцитов показало, что форма эритроцитов является пластичной характеристикой и находится в прямой зависимости от состояния беременных, длительности и тяжести заболевания, но вторая причина воздействует

более сильно. Так, в контрольных группах содержание нормоцитов в крови составляет соответственно 72,6±1,2%, при ГБ без гестоза – 66,3±1,4%, а при ГБ на фоне гестоза – 60,2±1,3%. Прослеживается аналогичная тенденция к возрастанию числа макро- и микроцитов, более выраженная в отношении последних. О данном факте свидетельствует и уменьшение среднего объема эритроцитов в контрольных группах (104,38±2,67; 100,14±2,70 и 92,12±3,64 мкм3 соответственно). Наблюдаются единичные эхиноциты, деформированные и деструктивные формы эритроцитов.

Весьма интересную и ценную информацию о состоянии цитолемм эритроцитов дает метод сканирующей (СЭМ) электронной микроскопии. Как показали исследования с использованием метода СЭМ, в условиях воздействия серосодержащих поллютантов прослеживается два пути деградации нормоцитов. На поверхности изолированного нормоцита появляется вырост или выросты. Они увеличиваются в числе и размерах, приобретают коническую форму с остроконечной вершиной. Эритроцит преобразуется в шиповидный нормоцит или эхиноцит. В дальнейшем происходит еще большее нарушение структуры мембраны такого эритроцита, он переходит в деструктивную форму, а затем разрушается. Помимо этого, что больше характерно для беременности, осложненной гестозом, на начальных этапах деградации на первое место выходят процессы агрегации нормоцитов и образования между ними цитоплазматических мостиков. По мере углубления патологического процесса связь между эритроцитами становится все плотнее, они теряют правильную форму. В терминальной стадии размеры эритроцитов в конгломератах резко различны, некоторые из них превращаются в дегенеративные формы и разрушаются. В этом случае весьма часто наблюдается резкая деформация эритроцита.

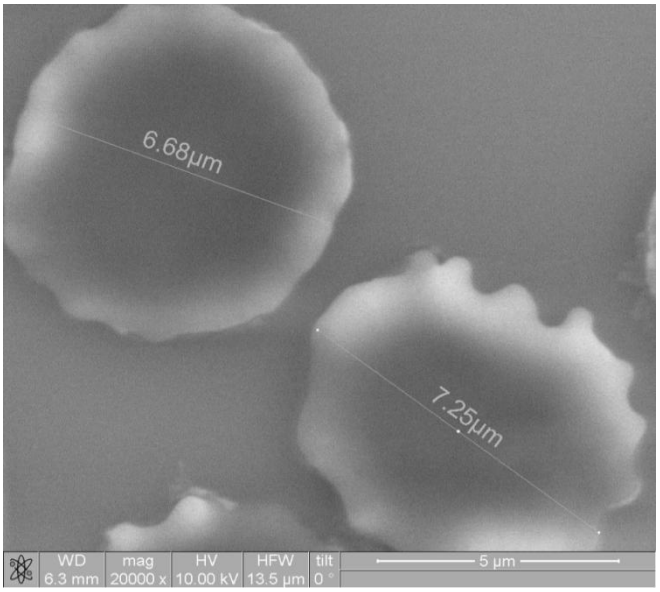


Рис. 1. Эритроциты при гипертонической болезни, осложненной гестозом (гестоз средней степени тяжести).
Неизмененный дискоцит, дискоциты с выростами. РЭМ. Ув. 20000

Помимо этого, могут наблюдаться дискоциты, то есть эритроциты округлой формы с двояковогнутыми поверхностями. Эхиноциты – эритроциты с короткими зубцами, расположенными через равные промежутки на неизмененной поверхности. Этот тип изменений включает формы от разрушенного дискоцита (эхиноцит) до разрушенного сфероцита. Онулоциты, то есть плоские эритроциты с плотной мембраной. Клетки-«тени» («тени» эритроцитов) – эритроциты с плоской мембраной, лишенные гемоглобина. Шизоциты – расщепленные эритроциты в форме полудиска с 2-3 заостренными краями (могут быть представлены мелкими неровными фрагментами). Стоматоциты – эритроциты шарообразной формы с единственной вогнутой поверхностью. Кодоциты – эритроциты в форме колокола. Книзоциты – эритроциты с тремя вогнутыми поверхностями. Окантоциты – эритроциты кольцевидной формы с одним или более пузырьковыми выпячиваниями различной формы и размеров (рис. 1).

Микроэлементный анализ показал достоверную разницу в содержании кислорода, хлора, серы и натрия (см. табл.).

Таблица

Распределение макро- и микроэлементов в эритроцитах контрольной группы и при гипертензивных состояниях на фоне беременности, %

Макро- и микроэлементы (%)	Контрольная группа	Гестоз	Гипертоническая болезнь, осложненная гестозом
C	57,52±2,31	58,56±1,51	58,21±1,50
N	15,42±1,01	16,07±1,10	17,10±1,10
O	19,07±0,55	17,78±1,61*	16,78±1,61*
Na	3,92±0,02	4,71±0,10*	4,91±0,10*
S	0, 29±0,01	0,61±0,01*	0,68±0,01*
Cl	3,73±0,03	1,70±0,01*	1,75±0,01*

Примечание *p>0,05.

Так, содержание кислорода в эритроцитах контрольной группы составило 19,07±0,55, в группе, в которой беременность протекала с гестозом – 17,78±1,61, а при ГБ на фоне гестоза 16,78±1,61, при этом содержание кислорода в эритроцитах как при гестозе, так и при ГБ на фоне гестоза достоверно ниже относительно контрольной группы. Нахождение натрия в эритроцитах в контрольной группе достоверно ниже (3,92±0,02), нежели при гестозе (4,71±0,10) и при ГБ на фоне гестоза (4,91±0,10); содержание серы в контрольной группе составило 0, 29±0,01, что также достоверно ниже показателей при гестозе – 0,61±0,01 и при ГБ на фоне гестоза – 0,68±0,01. Количество хлора l в контрольной группе составило 3,73±0,03, что достоверно выше, нежели при гестозе – 1,70±0,01 и при ГБ на фоне гестоза – 1,75±0,01.

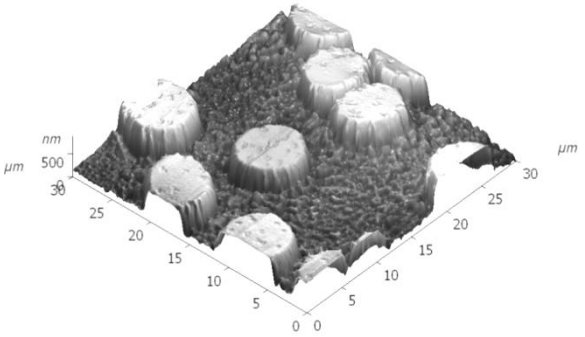


Рис. 2. Эритроциты при гипертонической болезни, осложненной гестозом (гестоз средней степени тяжести).
Неизмененные дискоциты, дискоциты с выростами. Атомносиловая лаборатория

Рис. 3. Эритроциты при гипертонической болезни, осложненной гестозом (гестоз средней степени тяжести).
Изменение поверхностной мембраны эритроцитов. Атомносиловая лаборатория

Содержание углерода в контрольной группе составило 57,52±2,31, при гестозе – 58,56±1,51, а при ГБ на фоне гестоза – 5 8,21±1,50, содержание N в контрольной группе составило 15,42±1,01, при

гестозе – 16,07±1,10, а при ГБ на фоне гестоза –17,10±1,10. Таким образом, достоверных различий содержания углерода и азота в эритроцитах между группами не выявлено. В контрольной группе наблюдались преимущественно неизмененные дискоциты. При этом нами выявлено, что если в контрольной группе поверхность эритроцитов имеет равномерно расположенные, сходные по размеру поры, то при патологии беременности они различного диаметра и неправильной формы (рис. 2, 3). При гестозе 35% – это измененные дискоциты. Они распределялись следующим образом. Порядка 5% эритроцитов приходилось на сфероциты с шипиками на поверхности, столько же (5%) эритроцитов было в виде «спущенного мяча» и дегенеративно измененных эритроцитов. Оставшиеся 25% были представлены куполообразными эритроцитами (стоматоциты) и сфероцитами с гладкой поверхностью. При этом наблюдались как микроциты (5,49 μм), так и макроциты (8,36 μм), что свидетельствовало о пойкилоцитозе.

Заключение. Таким образом, нами было показано, что строение эритроцитов, изученных при помощи методов сканирующей микроскопии (электронная с применением микро- и макроэлеменртного анализа и зондовая), является четким диагностическим показателем при определении тяжести гипертензивных состояний.

Литература

1. Павлова, Т.В. Маточно-плацентарная дисфункция при гипертонической болезни у беременных, осложненной гестозом / Т.В. Павлова, А.В. Селиванова // Успехи современного естествознания. – М., 2008. – № 10. – С.33-40.

2. Селиванова, А.В. Особенности течения беременности и родов у женщин с артериальной гипертензией / А.В. Селиванова, Т.В. Павлова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2008 – № 6(46), вып. 5. – С. 64-66 (перечень ВАК).

3. Pavlova, T.V. Development of endothelial dysfunction in system mother-placenta-fetus at hypertensive disease in gravidae / T.V. Pavlova, A.V. Selivanova // European journal of natural history. – 2008. – № 4. – P. 52.

4. Нарушение маточно-плацентарного кровотока при гипертонической болезни у беременных / Т.В. Павлова, А.В. Селиванова, А.Н. Семыкин, В.А. Петрухин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2008. – Т. VII, № 4. – С. 1057-1060 (перечень ВАК РФ).

5. Морфологические особенности маточно-плацентарного кровотока при гестозе / Т.В. Павлова, А.В. Селиванова, А.Н. Семыкин, В.А. Петрухин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9, № 5. – С. 15-19 (перечень ВАК РФ).

6. Павлова, Т.В. Терапия тяжелых гестозов при недоношенной беременности / Т.В. Павлова, А.Н. Семыкин, В.А. Петрухин // Общая реаниматология. – 2010. – Т. VI, № 5. – С. 29-32 (перечень ВАК РФ).

7. Влияние 6% ГЭК Стабизола на клинические особенности материнско-плодовых взаимоотношений при недоношенной беременности на фоне тяжелого гестоза / Т.В. Павлова, А.В. Нестеров, В.А. Петрухин, А.Н. Семыкин // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – № 3. – С. 64.

8. Павлова, Т.В. Роль Стабизола® ГЭК 6% в системе мать-плацента-плод при гестозе : метод. рекомендации / Т.В. Павлова, А.Н. Семыкин, В.А. Петрухин. – М. : МедЭкспертПресс, 2011. – 18 с.

9. Павлова, Т.В. Влияние Стабизола® ГЭК 6% на стабилизацию маточно-плацентарного кровообращения при тяжелом гестозе : метод. рекомендации / Т.В. Павлова, А.Н. Семыкин, В.А. Петрухин. – М.: ООО «МедЭкспертПресс», 2011. - 32 с.

NEW IN STRUCTURES OF ERYTHROCYTES AT HYPERTENSIV CONDITIONS IN STATE OF PREGNANCY

T.V. PAVLOVA[1], S.A. SUMIN[2]
V.A. PETRUHIN[3], I.S. SIRTSEVA[4]
A.V. SELIVANOVA[4]

[1] Belgorod National Research University

[2] Kursk State Medical University

[3] Moscow regional research institute of obstetrics and gynecology,

[4] St. Ioasaf's Belgorod Regional Hospital

e-mail: pavlova@bsu.edu.ru

We proved that the erythrocytes condition studied by means of scanning microscopy methods (electronic with application of the micro and makroelement analysis and by means of a zond) at hypertensiv conditions in state of pregnancy is an exact diagnostic indicator for determination of hypertensiv condition severity.

Keywords: the erythrocytes, scanning microscopy, pregnancy.

УДК 615.322:582.736.3:547.587 '814.05.06:543

СОДЕРЖАНИЕ И СОСТАВ ПОЛИФЕНОЛОВ, КУМАРИНОВ АСТРАГАЛА СЕРПОПЛОДНОГО, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ПЯТИГОРСКОМ ФЛОРИСТИЧЕСКОМ РАЙОНЕ

Н.Н. ГУЖВА

Пятигорская государственная фармацевтическая академия

e-mail: guzhvanikolai@rambler.ru

В надземной части астрагала серноплодного (A.FalcatusLam) семейства бобовые Fabaceae (Leguminaceae), произрастающего в Пятигорском флористическом районе, с использованием специфических реактивов были обнаружены оксикоричные кислоты, флавоноиды, кумарины. С использованием адсорбционной колоночной хроматографии на полиамиде и силикагеле были выделены кофейная, хлорогеновая, феруловая кислота, флавоноиды: 3,5,7,4'-тетраоксифлавон (кемпферол), 3,5,7,3'4'-пентаоксифлавон (кверцетин), кемпферол-3-глюкопиранозид (астрагалин), кемпферол-3-о-β-D-галактопиранозид (трифолин), кверцетин-3-рутинозид (рутин), робинин, кемпферол-3-о-β-рутинозил-7-о-α-L-рамнозид, из кумаринов: умбеллиферон, скополетин, скополин, скимин.

Выделенные вещества были идентифицированы по данным физико-химического анализа (температура плавления, оптическое вращение, результаты кислотного, ферментативного гидролизов, УФ- и ИК-спектроскопии).

Ключевые слова: оксикоричные кислоты, флавоноиды, кумарины, УФ-, ИК-спектроскопия, кислотный и ферментативный гидролиз, температура плавления, экстракция, физико-химические свойства, количественное определение.

С целью выявления растений, наиболее перспективных по содержанию биологически активных веществ, мы продолжили изучение химического состава растений рода Астрагал, произрастающих в Предкавказье [1].

Изучение полифенольных соединений в растениях играет важную роль в выявлении их хемотаксономических признаков. Чаще всего в качестве биохимических признаков используется флавоноиды, оксикоричные, кумарины, с помощью которых успешно определяют видовую самостоятельность, а также систематику видового характера [2].

Растения рода Астрагал с давних времен привлекали к себе внимание исследователей. Так, грузинскими учеными было предложено для наработки полифенолов использовать только цветки астрагала серноплодного, произрастающего в данной стране [3].

Целью настоящего исследования является изучение состава и количественного содержания оксикоричных кислот, флавоноидов, кумаринов в надземной части астрагала серноплодного, произрастающего в Пятигорском флористическом районе, для разработки технологии получения сухого экстракта.

Материалы и методы. Сырье – надземная часть А.серноплодного. Астрагал серноплодный – A. FalcatusLam – многолетнее растение высотой 55-85 см, с непарноперистыми листьями, листочки продолговатые, 10-20 мм в длину, цветки поникающие, беловатые, со слабым пурпурным оттенком, собраны в продолговатые кисти.

Бобы сидячие, серповидно-изогнутые, кожистые. Цветет в июне-июле, плоды созревают в июле-августе [4].

Сырье собрано в 2010 году на южном склоне горы Верблюдка во время цветения.

Данный астрагал произрастает на остепненных склонах гор-лакколитов Пятигорья, на Ставропольской горе, в предгорном районе Предкавказья. Встречается на опушках и в окнах редких дубовых лесов, расположенных на южных склонах гор-лакколитов, а также среди зарослей кустарников. Гербарные образцы находятся на кафедре ботаники.

Выделение и разделение суммы биологически активных веществ на индивидуальные вещества проводили следующим образом (см. рис.).

Для получения биологически активных веществ 1,0 надземной части астрагала серноплодного (7-10 см), собранного в фазу цветения и измельченного до 3-5 мм, экстрагировали 80% этанолом, контакт-фаз – 3: 1-я – 1 час, 2-я – 40 минут, 3-я – 30 минут. Соотношение сырья и экстрагента 1:10 – 1:12, температура экстракции 60-65°С, извлечение объединяли, экстрагент отгоняли, сгущали

до 1/3 объема и оставляли на холоде при температуре не выше 8 градусов на 2-3 суток. Выпаренный осадок отфильтровывали, фильтр промывали горячей водой [1].

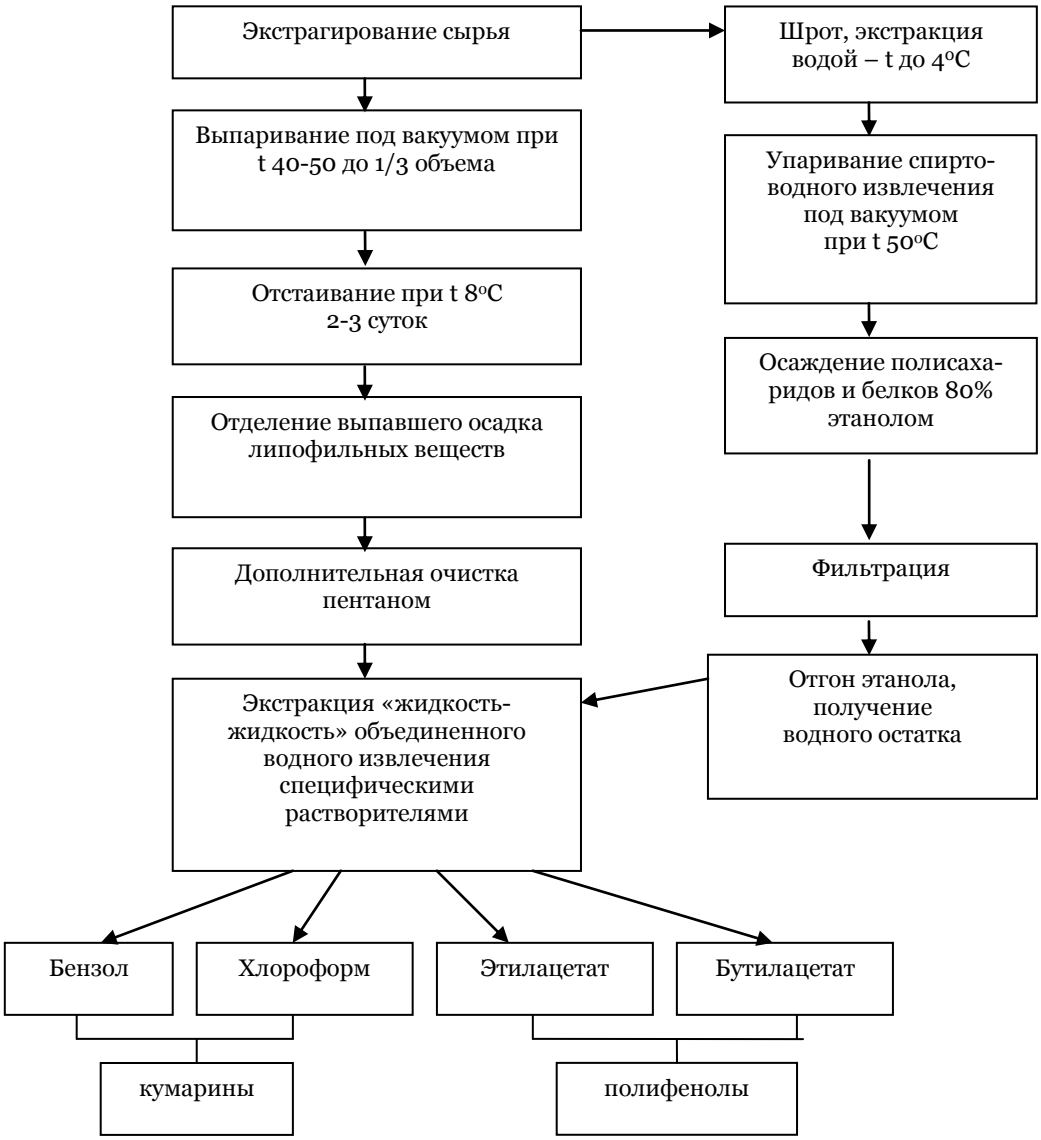


Рис. Схема выделения кумаринов, оксикоричных кислот, флавоноидов

Сырье в экстракторе заливали горячей водой (1:10, затем 1:5 и вновь 1:5) и нагревали при 90-92°С – 3 раза время контакта по 1 часа. Извлечения объединяли, отфильтровывали, упаривали под вакуумом при температуре 45-50°С (разряжение 2,6•104 кг/мс2). Полисахариды и белковые вещества осаждали 3-кратным объемом 80% этанолом, осадок отфильтровывали. Из профильтрованной жидкости отгоняли этанол, сгущали под вакуумом до 1/3 объема и объединяли с водной вытяжкой, полученной после отгона 80% этанола. Очистку от липофильных веществ проводили отстаиванием и экстракцией пентаном, гептаном.

Для разделения БАВ из сгущенного извлечения нами была использована избирательная экстракция «жидкость-жидкость» различными специфическими растворителями: бензол, хлороформ, этилацетат, бутилацетат, бутанол [1].

Полученные извлечения изучали методом одно- и двумерной хроматографии на бумаге (Ленинградская марки «С», FN-11) и на «Silufol» и «Сорбфил» в следующих системах растворителей: 1) 15% уксусная кислота; 2) бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:2); 3) хлороформ-формамид (3:1); 4) толуол-н-бутанол-вода (3:1:2); 5) н-гексан-бензол-метанол (5:4:1). Хроматограммы экстрактов просматривали в видимом и УФ-свете до и после проявления их различными реагентами. Индивидуальные оксикоричные кислоты и флавоноиды получали на колонке с полиамидным сорбентом и методом препаративной хроматографии на бумаге, кумарины – методом колоночной хроматогра-

фии на силикагеле и препаративной хроматографии с использованием ТСХ. Конфигурацию гликозидных связей и величины окисных циклов в углеводной части флавоноидов определяли по результатам ферментативных и кислотных гидролизов и по данным УФ- и ИК-спектров. УФ-спектры снимали на спектрофотометре «Specord», ИК-спектры – на UR-20.

Были обнаружены: кумарины, фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды, сапонины.

Идентификация кумаринов.

Индивидуальные вещества кумариновой природы выделяли из бензольной и хлороформной фракций, которые после отгона растворителей объединяли и выпаривали, получили 10,8 сухого объединенного экстракта, который наносили на колонку с силикагелем в соотношении 1:10 и элюировали последовательно гексаном, смесью гексан-хлороформ, с увеличением концентрации хлороформа. Было выделено три вещества. На основании качественных реакций, хроматографии на бумаге и в тонком слое сорбента выделенные вещества отнесли к производным кумарина (γ-пирона). Вещество К1 имеет синюю окраску до обработки 10% раствором гидроксида калия и аммиака в УФ-свете, а после обработки ярко-синюю.

Вещества К2 и К3 в УФ-свете имеют голубую окраску до обработки хромогенными реактивами и ярко-голубую после обработки [5].

При растворении данных веществ в растворах едких щелочей и последующем подкислении растворов выпадают осадки исходных соединений – и это характеризует их как лактоны кумариновой природы.

Таблица 1

Физико-химические свойства выделенных кумаринов

Кумарин	Общая формула	Тпл, оС	Флюоресценция в УФ-свете		Величина Rf в системах растворителей	
			до обработки 10% р-ром КОН	после обработки 10% р-ром КОН	Система	Rf
К1	C9H6O3	231-233	синяя	ярко-синяя	1 3	0,63 0,38
К2	C10H8O4	204-206	голубая	ярко-голубая	1 3	0,51 0,58
К3	C16H8O8	215-219	ярко-голубая	усиление окраски	5	0,40
К4	C14H18O9	212-215	ярко-голубая	усиление окраски	4	0,25

Вещество К1 – C9H6O3 – белые игольчатые кристаллы, т. пл. 231-233°С (из CH3OH). Rf 0.63 (система I), 0.38 (система 3). УФ-спектр (C2H5OH, λmax, нм) 258, 326. При добавлении натрия ацетата наблюдается батохромный сдвиг длинноволновой полосы (240, 378 нм). ИК-спектр (KBr, υ, см-1) 1616-1575, (–C=C–), 3300 (-OH), 1718, (>C=O). На основании данных хроматографического анализа, температуры плавления, УФ- и ИК- спектральных характеристик, отсутствия депрессии, температуры плавления смешанной пробы со стандартным образцом вещество К1 было охарактеризовано как 7-гидроксикумарин – умбеллиферон.

Вещество К2– C10H8O4 – белый кристаллический порошок с красноватым оттенком, т. пл. 204-206°С (из CH3OH). Rf 0.51 (система I), 0.58 (система 3). В УФ-спектре вещества имеются максимумы поглощения 256, 300, 315, 340 нм, если добавить натрия ацетат, то наблюдается батохромный сдвиг длинноволновой полосы (240, 378 нм). В ИК-спектре наблюдаются полосы поглощения при 1708 (>C=O), 3300-3350 см-1 (-OH), 2930, 2845(-OCH3).

При сравнении данных хроматографического анализа, температуры плавления, УФ- и ИК-спектральных характеристик, по отсутствию депрессии температуры плавления смешанной пробы со стандартным образцом вещество К2 было охарактеризовано как 7-гидрокси-6-метоксикумарин – скополетин.

Вещество К3 – C16H8O8 – белые игольчатые кристаллы с т. пл. 215-219°С (из CH3OH), растворяется в воде, метаноле, этаноле. [α]20D – 84,50. В УФ-свете флуоресцирует ярко-голубым цветом, усиливающимся после обработки щелочью. УФ-спектр: (C2H5OH, λmax, нм) 250, 315 нм. ИК-спектр: 3100(OH), 1725 (карбонил γ-пирона), 1610 (Ar), 1580, 1520, 1460. При кислотном гидролизе образуется агликон с t пл. 230—231°С, имеющий на бумажной хроматограмме такую же подвижность, как и достоверный образец умбеллиферона. Хорошо растворим в этаноле, ацетоне, в этиловом эфире, нерастворим в воде. УФ-спектр: (C2H5OH, λmax, нм) 255, 324 нм. ИК-спектр агликона полностью идентичен таковому умбеллиферона. В углеводной части кислотного гидролизата бумажной хроматографией в системе «н-бутанол-вода-пиридин» (6:4:3) обнаружили глюкозу; проявитель – кислотный фталат анилина (t 100-105°С). Сопоставляя полученные нами данные с литературными, приходим к выводу, что вещество К3 представляет собой 7β-глюкозид-умбеллиферона, или скимин.

Вещество К4 – $C_{14}H_{18}O_9$ – белые тонкие кристаллы-призмы с т. пл. 212-215°С (из CH_3OH), растворяющиеся в воде, метаноле и этаноле. В УФ-свете флуоресцирует ярко-голубым цветом. УФ-спектр: (C_2H_5OH, λmax, нм) 285, 310 нм. После кислотного гидролиза выделили агликон в виде белых игольчатых кристаллов. Агликон на бумажной хроматограмме проявляется на уровне достоверного образца скополетина; с т. пл. 201-203°С, депрессии температуры плавления не показывает. УФ-спектр: (C_2H_5OH, λmax, нм) 300, 345 нм. В ИК-спектре отмечены полосы поглощения, характерные для скополетина. В сахарной части гидролизата с использованием БХ установили наличие глюкозы – проявитель – свежеприготовленный кислотный анилинфталат (t100-105°С). Сопоставляя полученные нами данные с литературными, приходим к выводу, что вещество К4 – 7β-глюкозид-скополетина, или скополин.

Таблица 2

Кумарины, выделенные из астрагалов, и их физико-химические параметры

Индекс	Вещество	Брутто формула	Топл. С	УФ-спектр λmax, нм	Кислотный гидролиз		Растворимость
					агликон	сахарная часть	
К1	Умбеллиферон	$C_9H_6O_3$	231-233	255, 324	-	-	В этаноле, ацетоне, этиловом эфире
К2	Скополетин	$C_{10}H_8O_4$	202-204	300, 315	-	-	В этаноле, ацетоне, этиловом эфире
К3	Скимин	$C_{16}H_8O_8$	215-217	250, 315	умбеллиферон	глюкоза	В воде, этаноле, метаноле
К4	Скополин	$C_{14}H_{18}O_9$	218-219	285, 310	скополетин	глюкоза	В воде, метаноле, этаноле

Выделение и идентификация оксикоричных кислот и флавоноидов.

Этилацетатное и бутилацетатное извлечения сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и затем отгоняли растворители. После отгона растворителей их объединяли. Сумму полифенольных соединений осаждали 3-5 кратным объемом «сухого» хлороформа, при этом выпадал осадок желтого цвета, который отфильтровывали на стеклянном фильтре №3 и высушивали при температуре 45-50°С в вакуум-сушильном шкафу. Сумма полифенольных соединений представляет собой порошок желтого цвета, легко растворимый в метаноле, этаноле, ацетоне, нерастворим в хлороформе.

Для подтверждения наличия флавоноидов и оксикоричных кислот полученный порошок (0,1 г) растворили в 70% этаноле и исследовали методом одно- и двумерной хроматографии на наличие флавоноидов и коричных кислот с использованием бумажной (БХ) и тонкослойной хроматографии (ТСХ)[1,6]

Для проведения БХ использовали бумагу FN-11, Ленинградская марки С, FN-6. Система растворителей для флавоноидов: н-бутанол - уксусная кислота - вода (4:1:2) (БУВ), 15% уксусная кислота. Для оксикоричных кислот – 2% уксусная кислота, БУВ. Хроматограммы высушивали и просматривали в видимом и УФ-свете. После высушивания обнаружили 10 пятен, их отмечали, а затем обрабатывали парами аммиака; 5% раствором алюминия хлорида в этаноле и 10% раствором гидроксида калия в метаноле. Окраска пятен до обработки парами концентрированного раствора аммиака перешла от желтой до темно-коричневой. После обработки интенсивность увеличилась. А при обработке 5% раствором алюминия хлорида – от желтой до желто-зеленой. При обработке 10% раствором гидроксида калия – от желтой до оранжевой. По результатам проведенных качественных реакций 7 соединений были отнесены к флавоноидам, которые можно отнести как к агликонам, так и к гликозидам. Так как при проведении цианидиновой реакции до гидролиза суммы флавоноидов образуется красное окрашивание, которое частично переходит в октанол, что говорит о наличии как агликонов, так и гликозидов. При обработке пятен специфическими для коричных кислот реактивами Гепфнера, Паули, Шмитда на хроматограммах были обнаружены 3 оксикоричные кислоты [6].

Для выделения и идентификации отдельных фенольных соединений применяли разделение их суммы на колонке с полиамидным сорбентом или препаративное разделение хроматографическое на бумаге в нескольких системах растворителей с последующей дробной кристаллизацией выделенных соединений. Полученную сумму полифенольных соединений (35,0 г) наносили на колонку с полиамидным сорбентом, активированным 1% раствором хлороводородной кислоты. Экстрагировали последовательно водой и этанолом с повышением концентрации последнего. Колонку про-

сматривали в УФ-свете, наблюдали четкие зоны разделения соединений на сорбенте, собирали отдельные фракции. Процесс элюирования контролировали хроматографией на бумаге в системах 2 и 1. Одинаковые фракции объединяли, растворитель полностью отгоняли, вещества перекристаллизовывали из метанола, этанола.

Вещества анализировали после высушивания в вакуум-эксикаторе (1,3•104Н/м2) при температуре 1150С над Р2О5 в течение 12-14 часов. УФ-спектры выделенных индивидуальных веществ сняты на спектрометре СФ-56 в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве растворителя использовали метанол и 95% этанол. Температуру плавления веществ определяли на блоке Кофлера [1].

ИК-спектры соединений сняты в таблетках бромида калия на спектрофотометрах UR-20 «Specord» (с призмами NaCl и NaF в области 800-3600 см-1, концентрация вещества 0,5%).

Удельное вращение гликозидов флавоноидов определяли на колориметре круговом «модель СМ» в кюветах с рабочей длиной 0,5 дм.

С целью установления качественного состава агликонов, которыми представлены флавоноидные гликозиды, проводили кислотный гидролиз 1-10% H2SO4, 50% HCl. Для доказательства (определения количества свободных гидроксильных групп) вещества подвергали ацетилированию свежеперегнанным уксусным ангидридом в присутствии натрия ацетата и метилированию диметилсульфатом в присутствии безводного калия карбоната, а затем молекулярный вес полученных веществ определяли по методу О.Расте и определяли температуру плавления. Для доказательства гликозидной связи проводили ферментативный гидролиз с использованием ферментного препарата из гриба Aspergillusoryzae и β-глюкозидазой и эмульсином [2].

При сравнении хроматографической подвижности достоверных образцов свидетелей и пятен из флавоноидов были обнаружены: 3,5,7,4'-тетраоксифлавон (кемпферол), 3,5,7,3'4'-пентаоксифлавон (кверцетин), кемпферол-3-глюкопиранозид (астрагалин), кемпферол-3-о-β-D-галактопиранозид (трифолин), кверцетин-3-рутинозид (рутин), робинин, кемпферол-3-о-β-рутинозил-7-о-α-L-рамнозид.

Вещество А1 – вещество желтого цвета, t пл. 194-196°С (из СН3ОН), УФ-спектр (С2Н5ОН, λmax, нм) 217, 234, 299пл, 235 нм, (СН3СООNa, λmax, нм) 310, 280; (СН3СООNa+Н3ВО3, λmax, нм) 320, 295, (AlCl3, λmax, нм) 350, 290. (С2Н5ОNa, λmax, нм) 360, 240, 315пл. Элементный анализ: найдено % С – 60,04, Н – 5,45; вычислено % С – 59,67, Н – 5,02; Rf – 0,83 (система I), 0,28 (система III). ИК-спектр (KBr, υ, см-1): 3400, 3235, 2975 (ОН), 1647, 1630 (>С=О), 1607, 1540 (Ar), 880, 860 (замещенный бензол). Ацетилпроизводное имеет температуру 183-187°С. Щелочное плавление дает протокатеховую кислоту с температурой плавления 201-203°С. Температура плавления полученного вещества соответствует температуре плавления кофейной кислоты. Также не наблюдается депрессии температуры плавления. Сравнивая полученные данные с литературными, вещество А1 идентифицировано как кофейная кислота.

Вещество А2 – С16Н18О9, т. пл. 203-206°С (из СН3ОН), УФ-спектр (С2Н5ОН, λmax, нм) 325, 300, 246. (СН3СООNa, λmax, нм) 330, 248; (СН3СООNa+Н3ВО3, λmax, нм) 350, 330, 255. (AlCl3, λmax, нм) 360, 315, 240. (С2Н5ОNa, λmax, нм) 380, 260. Элементный анализ: найдено % С – 53,87, Н – 5,01; вычислено С – 54,52, Н – 5,08. Rf – 0,63 (система I), 0,66 (система III). ИК-спектр (KBr, υ, см-1) 2970, 2900, 2780(ОН), 1740-1710 (сложноэфирная группировка), 1660, 1625(>С=О), 1605-1550(Ar), 840 (замещенный бензол). Щелочной гидролиз приводит к образованию кофейной кислоты (т. пл. 194-196°С) и D-хинной кислоты (т. пл. 182-184°С). На хроматограмме смешанная проба вещества А2 и хлорогеновой кислоты дает одно пятно, также не наблюдается депрессии температуры плавления вещества А2 и хлорогеновой кислоты. Данное вещество идентифицировано как хлорогеновая кислота.

Вещество А3 – С10Н10О4, т. пл. 167-168°С(из МеОН), УФ-спектр (EtOH, λmax, нм): 319, 234, 325, 300, 246, (СН3СООNa, λmax, нм) 310, 280; (СН3СООNa+Н3ВО3, λmax, нм) 345, 230. (AlCl3, λmax, нм) 345, 230. (С2Н5ОNa, λmax, нм) 342, 245. Элементный анализ: найдено % С – 61,12, Н – 4,98; вычислено С – 61,86, Н – 5,15. Rf – 0,34 (система I), 0,87 (система II). ИК-спектр (KBr, νmax, см-1): 3100-2995 (-ОН), 1690-1660(С=О), 1600, 1575, 1540 (-С=С- Ar-кольца), 1225, 1190, 1130 (-СН3). При щелочном сплавлении образуется 3-метокси-4-оксибензойная кислота. Не наблюдается депрессии температуры плавления вещества А3 и феруловой кислоты. Данное вещество идентифицировано как феруловая кислота.

Вещество F1 – С15Н10О6, т. пл. 273-275°С (из СН3ОН), УФ-спектр (С2Н5ОН, λmax, нм) 368, 267 нм; (СН3СООNa, λmax, нм) 380, 273; (СН3СООNa+Н3ВО3, λmax, нм) 365, 267. (AlCl3, λmax, нм) 425, 274; (AlCl3•HCl, λmax, нм) 425, 273; (С2Н5ОNa, λmax, нм) 408, 276. Элементный анализ: найдено % С – 62,48, Н – 3,25; вычислено % С – 62,58, Н – 3,48. Rf – 0.82(система I), 0.08 (система II). ИК-спектр (KBr, υ, см-1) 3340(ОН), 1660(>С=О), 1615, 1570, 1515(Ar), 810, 840 (п-замещение в кольце "В"). При щелочном плавлении образуется флороглюцин и п-оксибензойная кислота (т. пл. 210-212°С). На основании полученных данных и данных литературы вещество F1 идентифицировали как 3,5,7,4'-тетраоксифлавон (кемпферол).

Таблица 3

Качественные исследования оксикоричных кислот на бумажных хроматограммах со специфическими реактивами

В-во	Окраска пятен при действии						
	УФ-свет	УФ-свет и NH_4OH	КОН 0,5н в CH_3OH	Реактив Гепфнера	Реактив Паули	3% $FeCl_3$ в C_2H_5OH	Реактив Милона
А1	светло-голубая	усиление окраски	красно-коричневая окраска	красно-коричневая	коричневая	серо-зеленая	желтая
А2	голубая	зеленая	красная	желто-коричневая	желто-коричневая	зеленая	-
А3	голубовато-фиолетовая	ярко-голубовато-фиолетовая	желто-коричневая	желто-коричневая	фиолетовая	коричневая	желтая

Вещество F2 – $C_{15}H_{10}O_7$, т. пл. 310-312°С (из CH_3OH), УФ-спектр (C_2H_5OH, λmax, нм) 372, 264, 256 нм; (CH_3COONa, λmax, нм) 384, 374; ($CH_3COONa+H_3BO_3$, λmax, нм) 390, 259. ($AlCl_3$, λmax, нм) 458, 252; ($AlCl_3$•HCl, λmax, нм) 430, 271 (C_2H_5ONa, λmax, нм) 333, 270. Элементный анализ: найдено % С – 59,36, Н – 2,83; вычислено % С – 59,61, Н – 3,33. Rf – 0,64(система I), 0,04 (система II). ИК-спектр (KBr, υ, см-1) 3380, 3300(OH), 1665(>C=O), 1615, 1565, 1515 (Ar), 815, 840 (п-замещение в кольце "В"). При щелочном плавлении образуется флороглюцин, протокатеховая кислота (т. пл. 201-203°С). Ацетилирование дает вещество с т. пл. 196-197°С. Метилирование дает вещество с т. пл. 152-153°С. Не наблюдалось депрессии температуры плавления вещества F2 и достоверного образца кверцетина. Вещество идентифицировали как 3,5,7,3'4'-пентаоксифлавон (кверцетин).

Вещество F3 – $C_{21}H_{20}O_{11}$, т. пл. 178-180°С (из CH_3OH), УФ-спектр (C_2H_5OH, λmax, нм) 357, 255, 326 нм; (CH_3COONa, λmax, нм) 380, 275; ($CH_3COONa+H_3BO_3$, λmax, нм) 349, 267. ($AlCl_3$, λmax, нм) 397, 275; ($AlCl_3$•HCl, λmax, нм) 387, 275; (C_2H_5ONa, λmax, нм) 401, 275. Элементный анализ: найдено % С – 56,43, Н – 4,12; вычислено % С – 56,25, Н – 4,46. [α]20D= -560 (с 0.1; ДМФА), Rf – 0,72(система I), 0,43 (система II). ИК-спектр (KBr, υ,см-1) 3425, 3180(OH), 1665 (>C=O), 1610, 1575, 1510, 1455(Ar), 1095, 1055, 1030, 902, 885 (сахарный компонент), 815, 835 (п-замещение в кольце "В"). При кислотном (1% H_2SO_4) и ферментативном (Aspergillusoryzae) гидролизе образуется кемпферол и D-глюкоза, что было доказано БХ с использованием достоверных образцов свидетелей. На основании полученных данных вещество F3 идентифицировали как кемпферол-3-глюкопиранозид (астрагалин).

Вещество F4 – $C_{21}H_{20}O_{11}$, т. пл. 229-231°С (из MeOH), УФ-спектр (EtOH, λmax, нм): 359, 257, [α]21D -45,1 (с 1,00 MeOH). В результате кислотного гидролиза получили агликон кемпферол и D-галактозу. Данное вещество идентифицировали как кемпферол-3-о-β-D-галактопиранозид (трифолин).

Вещество F5 – $C_{21}H_{30}O_{16}$, т. пл. 190-192°С (из CH_3OH), УФ-спектр (C_2H_5OH, λmax, нм) 256, 264пл, 355 нм; (CH_3COONa, λmax, нм) 391, 273; ($CH_3COONa+H_3BO_3$, λmax, нм) 270, 362. ($AlCl_3$, λmax, нм) 416, 276; ($AlCl_3$•HCl, λmax, нм) 394, 272 (C_2H_5ONa, λmax, нм) 411, 274. Элементный анализ: найдено % С – 53,10, Н – 5,20; вычислено % С – 53,11, Н – 4,92. Rf – 0.45 (система I), 0.51 (система II). ИК-спектр (KBr, υ, см-1) 3595, 3400(OH), 1660(>C=O), 1605, 1575, 1510 (Ar), 1085, 1062, 1025, 980, 900 (сахарный компонент), 815, 840 (п-замещение в кольце "В"). При жестком кислотном гидролизе 10% H_2SO_4 образуется кверцетин и рутиноза (т. пл. 187-188оС). При кислотном гидролизе 1% H_2SO_4 (ступенчатый гидролиз) образуется кверцетин (т.пл. 312-313оС), D-глюкоза, L-рамноза, что было подтверждено БХ с достоверными образцами свидетелей. Ферментативный гидролиз дал кверцетин, D-глюкозу и L-рамнозу. Идентифицировано как рутин (кверцетин-3-рутинозид).

Вещество F6 – $C_{33}H_{40}O_{19}$, т. пл. 188-190°С (из MeOH), УФ-спектр (EtOH, λmax, нм): 350, 265. [α]21D -120,40 (Pyr, EtOH). При кислотном гидролизе получили агликон кемпферол, рамнозу и робинозу, идентифицированные методом хроматографии на бумаге. На основании полученных данных вещество F6 идентифицировали как робинин.

Вещество F7 – $C_{33}H_{40}O_{19}$, т. пл. 190-194°С, [α22D]-61,7о (с 0,1; этанол), УФ-спектр (EtOH, λmax, нм): 350, 260; ($Zr(NO_3)_4$) 360, 270; ($Zr(NO_3)_4$+лимонная кислота) 345, 260; (C_2H_5ONa) 395, 270. ИК-спектр (в вазелиновом масле) 3600-3200 (OH), 1610-1600 (γ-пирон), 1380 (-CH-), 920, 980 см-1(-CH-CH-). При кислотном гидролизе образуется агликон кемпферол, а в сахарной части обнаруживается D-глюкоза и L-рамноза. Ферментами расщепляется до монозида – кемпферол-7-рамнозида и биозы, идентичной рутинозе.

По полученным результатам вещество F7 идентифицировали как кемпферол-3-о-β-рутинозил-7-о-α-L-рамнозид.

Таблица 4

Качественные исследования флавоноидов на бумажных хроматограммах со специфическими реактивами

В-во	Окраска пятен						
	До обработки		После обработки в УФ-свете				
	В видимом свете	В УФ-свете	Конц. р-р NH3	5% р-р AlCl3 в C2H5OH	KOH 10% в CH3OH	Р-в Херхаммера	
						До гидролиза	После гидролиза
F1	бледно-желтая	желто-зеленая	желтая	желто-зеленая	ярко-желтая	+	+
F2	бледно-желтая	желтая	желто-зеленая	ярко-желтая	желтая	+	+
F3	бледно-желтая	коричневая	желтая	желто-зеленая	оранжевая	-	+
F4	бледно-желтая	коричневая	желтая	желто-зеленая	оранжевая	-	+
F5	бледно-желтая	коричневая	желто-зеленая	желто-зеленая	оранжевая	-	+
F6	бледно-желтая	коричневая	желтая	желто-зеленая	оранжевая	-	+
F7	бледно-желтая	коричневая	желтая	желто-зеленая	оранжевая	-	+

Количественное содержание кумаринов определяли в пересчете на умбеллиферон. Оно составило 0,47%. Содержание оксикоричных кислот в пересчете на кофейную кислоту – 3,2%, содержание флавоноидов в пересчете на робинин составило 2,57%.

Выводы:

1. Проведено фитохимическое исследование надземной части астрагала серпоплодного, произрастающего в Пятигорском флористическом районе. С использованием колоночной и препаративной хроматографии были выделены и идентифицированы: кофейная, хлорогеновая, феруловая кислота, флавоноиды: 3,5,7,4'-тетраоксифлавон (кемпферол), 3,5,7,3'4'-пентаоксифлавон (кверцетин), кемпферол-3-глюкопиранозид (астрагалин), кемпферол-3-о-β-D-галактопиранозид (трифолин), кверцетин-3-рутинозид (рутин), робинин, кемпферол-3-о-β-рутинозил-7-о-α-L-рамнозид, из кумаринов: умбеллиферон, скополетин, скополин, скимин.

2. Количественное содержание кумаринов в пересчете на умбеллиферон составило 0,47%. Содержание оксикоричных кислот в пересчете на кофейную кислоту – 3,2%, содержание флавоноидов в пересчете на робинин составило 2,57%.

3. На основании полученных данных надземная часть астрагала серпоплодного, произрастающего в Пятигорском флористическом районе, может быть использована для наработки сухого экстракта.

4. Данные соединения из надземной части астрагала серпоплодного, произрастающего в Пятигорском флористическом районе, были выделены впервые.

Литература

1. Гужва, Н.Н. Биологически активные вещества астрагала эспарцетного, произрастающего в Предкавказье / Н.Н. Гужва // Химия растительного сырья – 2009.– № 3. – С. 123-132.
2. Клышев, Л. К. Флавоноиды растений / Л.К. Клышев, В.А. Бандюкова, Л.С. Алюкина //Алма-Ата : Наука, 1978.– 219 с.
3. Алания, М.Д. Флавоноиды и циклоартаны астрагалов, произрастающих в Грузии : автореф. дис. … д-ра фарм. наук / М.Д. Алания.– Харков, 1990.– 41 с.
4. Гроссгейм, А.А. Растительные богатства Кавказа / А.А. Гроссгейм. – М. : Медицина, 1952. –486 с.
5. Гужва, Н.Н. Кумарины Astragalusasper / Н.Н. Гужва // Химия природных соединений. – 2008.– № 6.
6. Бандюкова, В.А. Фенолокислоты растения, их эфиры и гликозиды / В.А. Бандюкова // Химия природных соединений. – 1983. – № 3. – С. 263-273.

CONTENT AND COMPOSITION OF POLYPHENOLS, COUMARINES OF ASTRAGALUS FALCATUS, GROWING IN THE PYATIGORSK FLORISTIC DISTRICT

N.N. GUZHVA

Piatigorsk State Pharmaceutical Academy

e-mail: guzhvanikolai@rambler.ru

Oxycinnamon acids, flavonoids, coumarines were found by means of the specific reagents in the upground part of astragal falcum (A. Falcatus Lam) of Fabaceae family (Leguminaceae), growing in the Pyatigorsk floristic district. With the application of adsorbcionic column chromatography on the polyamide and silicagel we separated cofeinic, chlorogenic, ferulic acids, flavonoids: 3,5,7,4'-tetraoxyflavon (cempferol), 3,5,7,3'4'-pentaoxyflavon (quercetin), cempferol-3-glucopyranosid (astragalin), cempferol-3-o-β-D-galactopyranosid (trifolin), quercetin-3-rutinosid (rutin), robinin, cempferol-3-o-β-rutinosil-7-o-α-L-ramnosid, from the coumarins: umbelliferon, scopoletin, scopolin, scimin.

Separated substances were identified by the data of physico-chemical analysis (temperature of melting, optical spin, results of acidic, enzymatic hydrolisis, UV-, and IR-spectroscopy).

Key words: oxycinnamon acids, flavonoids, coumarines, UV-, IR-spectroscopy, acidic and enzymatic hydrolisis, temperature of melting, extraction, physico-chemical properties, quantitative determination.

УДК 613.495

ВЛИЯНИЕ ПРИРОДНОГО ГЕРОПРОТЕКТОРА НА РЕПАРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА КРЫС

А.П. РЫЖАК[1]
Б.И. КУЗНИК[2]
Л.П. МАЛЕЖИК[2]
Т.А. АКСЕНОВА[2]
Г.А. РЫЖАК[1]
Р.В. ЛЮТОВ[1]

[1)]Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

[2)]Читинская государственная медицинская академия

e-mail: galina@gerontology.ru

Репаративные процессы в слизистой оболочке желудка при старении значительно замедляются. В экспериментальной модели преждевременного старения вследствие острого иммобилизационного стресса у крыс показано, что природный геропротектор на основе экстракта из слизистой оболочки желудка телят способствует уменьшению сроков эпителизации эрозивных поверхностей, усилению иммунного ответа на воспалительную реакцию, нормализации морфофункционального состояния слизистой оболочки желудка, а также обладает гастропротекторным действием, снижая количество эрозий, образующихся при стрессе.

Ключевые слова: природный геропротектор, слизистая оболочка желудка, эпителизация эрозий, стресс.

Введение. Одной из важных проблем геронтологии и гериатрии является все более широкое распространение заболеваний желудочно-кишечного тракта у людей старших возрастных групп. По данным ряда авторов, язвенной болезнью желудка страдает от 6% до 10% населения экономически развитых стран [6]. Наиболее часто болезнь поражает людей трудоспособного возраста [1, 10, 11], однако недостаточная эффективность применяемых методов лечения способствует хронизации процесса и, как следствие, широкому распространению заболеваний желудочно-кишечного тракта среди людей старших возрастных групп [7, 12]. Течение заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста имеет особенности, связанные с нарушением репаративных процессов в слизистой оболочке желудка, которые следует учитывать при выборе методов комплексного лечения [9].

Новое направление медицины – пептидная биорегуляция – завоевала прочные позиции в лечении пациентов с возрастной патологией [8]. Доказаны геропротекторные и репаративные свойства многих пептидных биорегуляторов [4, 5]. Однако гастроэнтерологическим проблемам до последнего времени было уделено недостаточно внимания. В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии разработана технология выделения низкомолекулярных пептидов (с молекулярной массой до 1000 Да) из слизистой оболочки желудка.

Целью настоящего исследования было изучение репаративных свойств пептидного биорегулятора, созданного на основе экстракта из слизистой оболочки желудка животных, в экспериментальной модели преждевременного старения, вызванного острым иммобилизационным стрессом у крыс.

Материалы и методы исследования. Пептидный биорегулятор (ПБ) получен методом экстракции из слизистой оболочки желудка телят или свиней и представляет собой комплекс низкомолекулярных пептидных фракций с молекулярной массой до 1000 Да.

Исследование проведено на 137 белых беспородных крысах с массой тела 150-200 г. С целью создания эрозивного процесса в слизистой оболочке желудка у крыс использовали острый иммобилизационный стресс (ОИС) по методу О.Н. Забродина и соавторов [3]. Животные методом рандомизации были разделены на 3 группы: 1-я группа – контроль: животным после создания ОИС внутримышечно однократно в течение 5 суток вводили стерильный 0,9% физиологический раствор NaCl в объеме 0,5 мл; 2-я группа – животным после создания ОИС внутримышечно по той же схеме вводили пептидный биорегулятор слизистой оболочки желудка в дозе 0,15 мг/кг в 0,5 мл стерильного 0,9% физиологического раствора NaCl; 3-я группа – с целью изучения протекторного действия пептидного биорегулятора животным вводили препарат внутримышечно в течение 3 дней до начала эксперимента и затем во время ОИС через каждые 6 ч в дозе 0,15 мг/кг в 0,5 мл стерильного 0,9% физиологического раствора NaCl. Материал для исследования от животных 1-й и 2-й групп отбирали на 2, 9 и 21-е сутки от начала эксперимента, от животных 3-й группы – непосредственно после окончания ОИС (через 24 ч от начала эксперимента).

Для морфологического исследования желудок вскрывали по малой кривизне, промывали физиологическим раствором при температуре 37°С и фиксировали на чашке Петри, дно которой было заполнено застывшим парафином. Ткань расправляли и рассматривали слизистую оболочку желудка с помощью лупы ×3, регистрируя изменения.

Для микроскопического исследования материал фиксировали в жидкости Карнуа, 10% нейтральном растворе формалина, заливали в парафин и готовили на микротоме срезы толщиной 6-8 мкм. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином, азур II-эозином по Лилли, по Ван-Гизону. Углеводный компонент определяли ШИК-реакцией по Мак-Манусу в прописи Лилли, ДНК – по методу Фельгена. Для электронного выявления тучных клеток использовали окраску бисмарк-брауном по Шубичу, для определения плазматических клеток – пиронином-метиленовым зеленым по методу Браше. Микроморфометрию проводили методом точечного света с помощью окулярной стереометрической сетки Г.Г. Автандилова.

Результаты исследования обрабатывали статистическими методами, общепринятыми для анализа данных медико-биологических исследований [2].

Результаты исследования. Гистологические исследования показали, что у крыс после острого иммобилизационного стресса в слизистой оболочке желудка развиваются эрозивные поражения. При этом деструктивный процесс захватывает только слизистую оболочку, не проникая в подслизистый и мышечный слои, что свидетельствует об отсутствии язвообразования. Гиперемия и отек охватывают весь слой слизистой оболочки до мышечной пластинки, наблюдается стаз эритроцитов и формирование микротромбов, что свидетельствует о развитии ДВС-синдрома.

При исследовании скорости эпителизации эрозивных поверхностей установлено, что количество эрозий на слизистой оболочке желудка крыс 1-й и 2-й групп через 2 суток после начала эксперимента достоверно не различалось и составляло 4,1±0,7 и 3,7±0,9, соответственно (табл. 1). Однако на сроке наблюдения через 9 суток после начала эксперимента количество эрозий у животных подопытной группы, получавших пептидный биорегулятор, было в 1,9 раза меньше, чем в контроле, а на 21-е сутки у всех животных подопытной группы наблюдалась полная эпителизация эрозивных поверхностей слизистой оболочки желудка.

У крыс 3-й группы, получавших пептидный биорегулятор слизистой оболочки желудка до начала иммобилизации и затем каждые 6 часов во время иммобилизации животных, эрозивные поражения на слизистой оболочке желудка сразу после окончания иммобилизации отмечались в 62,1% случаев, тогда как в контроле – в 86,6% случаев (табл. 2). При этом количество эрозий на 1 животное в подопытной группе было в 2,5 раза меньше, чем в контроле – 1,5±0,9 и 3,8±1,6, соответственно (p<0,05).

Таблица 1

Влияние пептидного биорегулятора слизистой оболочки желудка на скорость эпителизации у крыс после острого иммобилизационного стресса

Группа животных	Количество эрозий на 1 животное		
	2-е сутки	9-е сутки	21-е сутки
1 – Контрольная ОИС + физ. раствор	4,1±0,7	4,6±0,6	2,5±0,9*
2 – Подопытная ОИС + ПБ	3,7±0,9	2,4±0,8*^	0

* p<0,05 по сравнению с показателем на 2-е сутки;
^p<0,05 по сравнению с показателем в контрольной группе.

Таблица 2

Протекторное действие пептидного биорегулятора слизистой оболочки желудка на состояние слизистой оболочки желудка у крыс после острого иммобилизационного стресса

Группа животных	Количество животных с эрозиями, %	Количество эрозий на 1 животное
1 – Контрольная ОИС + физ.раствор	86,6	3,8±1,6
3 – Подопытная ПБ + ОИС + ПБ	62,1	1,5±0,9*

* p<0,05 по сравнению с показателем в контрольной группе.

При морфологическом исследовании отмечено, что полифункциональный эпителий фундальных желез желудка существенно не изменен в разные сроки после стресса. Однако у крыс, получавших пептидный биорегулятор, на 21-е сутки возрастает количество слизьпродуцирующих клеток – до 29,7±0,1% (в контроле – 24,6±1,1%, p<0,05), что свидетельствует об усилении факторов защиты. Количество стромальных элементов слизистой оболочки желудка увеличивается у крыс обе-

их групп на 2-е сутки после стресса. В дальнейшем этот показатель нормализуется у животных подопытной группы, получавших пептидный биорегулятор, к 9-м суткам, в то время как в контрольной группе остается повышенным до 21-х суток.

Важно отметить также, что у животных в состоянии стресса, получавших пептидный биорегулятор, стимулировался иммунный ответ, поскольку наблюдалось усиление образования лимфоидных узелков, число лимфоидных фолликулов на 9-е сутки возрастало до 2,1±0,4 (при норме 0-1). Количество тучных и плазматических клеток было максимально увеличено на 2-е сутки после начала иммобилизации у крыс 2-й и 3-й групп, получавших пептидный биорегулятор, к 21-м суткам их количество нормализовалось у животных обеих групп, хотя у крыс контрольной группы оно еще продолжало оставаться увеличенным.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о репаративном и протекторном действии пептидного биорегулятора, созданного на основе экстракта из слизистой оболочки желудка телят, на морфофункциональное состояние слизистой оболочки животных в экспериментальной модели преждевременного старения, вызванного острым иммобилизационным стрессом. Это выражалось в ускорении эпителизации эрозивных поверхностей, уменьшении количества эрозий в случае предварительного введения препарата, снижении сроков нормализации морфологической структуры слизистой оболочки желудка, поврежденной вследствие стрессорного воздействия, а также в усилении иммунной реакции клеток слизистой оболочки желудка на воспалительный процесс. Эти данные позволяют рассматривать пептидный биорегулятор слизистой оболочки желудка в качестве перспективного геропротектора, предназначенного для нормализации функции желудочно-кишечного тракта у лиц пожилого и старческого возраста.

Литература

1. Гребенев, А.Л. Язвенная болезнь / А.Л. Гребенев, А.П. Шептулин. – М., 1995. – 192 с.
2. Григорьев, С.Г. Многомерные методы статистического анализа категорированных данных медицинских исследований / С.Г. Григорьев. – СПб. : ВМА, 2002. –103 с.
3. Забродин, О.Н. Роль адренергических механизмов в развитии и заживлении экспериментальных нейрогенных повреждений слизистой желудка (фармакологический анализ) : автореф. дис. … д-ра мед. наук / О.Н. Забродин. – Л., 1982. – 42 с.
4. Кузник, Б.И. Цитомедины / Б.И. Кузник, В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон. – СПб. : Наука, 1998. – 310 с.
5. Кузник, Б.И. Цитомедины и их роль в регуляции физиологических функций / Б.И. Кузник, В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон // Успехи современной биологии. – 1995. – Т. 115, вып. 3. – С. 353-367.
6. Логинов, А.С. Современные проблемы клинической гастроэнтерологии / А.С. Логинов // Терапевтический архив. – 1991. – Т. 63, № 2. – С. 4-9.
7. Рысс, Е.С. Эрозии желудка, эрозивный гастрит, их формы и подходы к лечению / Е.С. Рысс, Ю.И. Фишзон-Рысс // Клиническая медицина. – 1995. – № 4. – С. 31-34.
8. Хавинсон, В.Х. Пептидные биорегуляторы и старение / В.Х. Хавинсон, В.Н. Анисимов. – СПб. : Наука, 2003. – 223 с.
9. Циммерман, Я.С. Гастродуоденальные эрозии: этиология, патогенез, диагностика, клиника, классификация, лечение / Я.С. Циммерман, В.Е. Ведерников // Клиническая медицина. – 1999. – № 3. – С. 9-15.
10. Graham, D.Y. Peptic ulcer complication / D.Y.Graham // Amer.J.Med. – 1994. – Suppl. 1. – P. 56-58.
11. Kula, Z. Chronic gastritis and ulcer disease in young men / Z. Kula, W. Kozlowski, J. Rudsinsky // Pssegl.lek. – 1996. – Vol. 53, № 10. – P. 722-755.
12. Livingston, E.H. Blood flow, contractions and ischemia-reperfusion a possible pathogenetic mechanism to ulcer / E.H. Livingston, J. Gastroent // Hepatol. – 1994. – Vol. 6. – P. 652-653.

NATURAL PEPTIDE GEROPROTECTOR INFLUENCE ON REPARATIVE PROCESS IN MUCOUS COAT OF STOMACH

A.P. RYZHAK[1]
B.I. KUZNIK[2]
L.P. MALEZHIK[2]
T.A.AKSENOVA[2]
G.A. RYZHAK[1]
R.V. LYUTOV[1]

[1)] St.Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology,

[2)] Chita State Medical Academy

e-mail: galina@gerontology.ru

The reparative processes in mucous coat of stomach significantly slow down during aging. In the experimental model of premature aging caused by acute immobilizing stress in rats it was shown that natural geroprotector based on veal's mucous coat of stomach forwards decrease of the erosive surfaces epithelization period, reinforcement of the immune response to inflammation, normalization of morpho-functional condition of mucous coat of stomach. It also has a geroprotecting effect decreasing the number of erosions formed as a result of stress.

Key words: natural geroprotector, mucous coat of stomach, erosion epithelization, stress.

УДК 577.2., 613.98.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФУНКЦИЙ ЭПИФИЗА И СЕТЧАТКИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЭПИТАЛОНА

Н.С. ЛИНЬКОВА
В.Е. ПРОНЯЕВА
А.В. ДУДКОВ
Н.П. АЛЕКСЕЕВ

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

e-mail: miayy@yandex.ru

В работе отражены молекулярно-клеточные механизмы биологической активности тетрапептида эпиталона, восстанавливающего мелатонинобразующую способность эпифиза и функциональную активность клеток сетчатки глаза. Установлено, что эпиталон стимулирует пролиферацию в культурах клеток эпифиза и сетчатки, что может быть обусловлено онто- и филогенетической общностью клеток этих органов. В пинеалоцитах эпиталон снижает уровень апоптоза, что может лежать в основе его эффективности как геропротекторного препарата, восстанавливающего функции эпифиза. В сетчатке эпиталон индуцирует дифференцировку нейронов, что лежит в основе его регенерационного эффекта при повреждениях ретинальной ткани.

Ключевые слова: эпиталон, эпифиз, сетчатка, сигнальные молекулы.

Общность онтогенеза эпифиза и сетчатки – развитие из нейроэктодермы – обусловливает наличие тесной функциональной связи между ними. Секреция мелатонина эпифизом синхронизирована с уровнем освещенности, изменения которого передаются от сетчатки по ретиногипоталамическому тракту в эпифиз [9, 10]. При этом суточный ритм обновления наружных сегментов фоторецепторов сетчатки подчиняется циркадианным ритмам, регулируемым эпифизом. Кроме того, в сетчатке обнаружены рецепторы к мелатонину и секреция данного гормона в фоторецепторах [11]. У пожилых людей часто наблюдается нарушение ритмичности синтеза мелатонина в эпифизе, что еще более усугубляется при дистрофических заболеваниях сетчатки и снижении электрической активности ее нейронов. Функциональная и онтогенетическая общность эпифиза и сетчатки позволила разработать эффективный геропротекторный лекарственный препарат эпиталон, восстанавливающий активность обоих органов.

Тетрапептид эпиталон (Ala-Glu-Asp-Gly) восстанавливает уровень секреции мелатонина при старении эпифиза у человека и животных, что способствует увеличению средней и максимальной продолжительности жизни и снижению опухолеобразования [1-2, 7-8]. На молекулярном уровне механизм действия эпиталона связан с усилением секреции фермента арилалкиламин – N-ацетилтрансферазы (AANAT) и транскрипционного протеина pCREB в пинелоцитах [5]. Эпиталон также запатентован как лекарственный препарат, стимулирующий электрическую активность нейронов сетчатки и применяющийся в терапии дистрофических заболеваний сетчатки и диабетической ретинопатии у лиц пожилого возраста [3, 4].

Целью данной работы явилось изучение общих молекулярно-клеточных механизмов восстановления функций эпифиза и сетчатки под влиянием эпиталона.

Материалы и методы. Для получения эпифиза использовали самцов крыс линии Wistar в возрасте 24 мес., полученных из питомника Института физиологии имени И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург). Сетчатку забирали от 10-дневных эмбрионов цыплят, полученных ФГБУ НИИ гриппа Минздравсоцразвития России (Санкт-Петербург). Выбор эмбрионов цыплят для исследования сетчатки был обусловлен тем, что этот объект является общепринятым в физиологии, кроме того, данный тип сетчатки ближе по своему строению к человеческой в сравнении с крысиной. Эпифиз и сетчатку, выделенные у животных с помощью инструментов для глазной хирургии, помещали в стерильную чашку Петри и разделяли на эксплантаты (фрагменты около 1 мм^3). Эксплантаты размещали по 10 штук на чашку Петри с коллагеновым покрытием (размер 3.5×2.5 мм, Jet Biofil) и культивировали в 3 мл питательной среды, состоящей из 45% раствора Хенкса, 45% среды Игла, 10% фетальной бычьей сыворотки, глюкозы (10 мг/мл) и гентамицина (0.5 мг/мл).

Эксплантаты эпифиза (n=50) и сетчатки (n=50) были разделены на 2 равные группы – контрольную (введение физиологического раствора) и подопытную (введение пептида эпиталона в концентрации 0,05 нг/мл). Все эксплантаты культивировали в CO_2-инкубаторе при температуре 36,7^{o}C в среде с 5% содержанием CO_2. Продолжительность культивирования составила 3 суток, так как известно, что именно такой временной интервал является необходимым для формирования зоны роста, состоящей из пролиферирующих и мигрирующих клеток с примесью фибробластов [6].

Фиксацию эксплантатов для проведения иммуноцитохимического исследования в зоне роста эксплантатов осуществляли 95% этиловым спиртом, охлажденным до -20°С.

Иммуноцитоохимическую реакцию проводили с антителами к маркерам пролиферации Ki67 (1:50, Novocastra), апоптоза p53 (1:50, Novocastra) и дифференцировки Cxcl12, Pax6 (1:50, Dako) с использованием стандартного одноэтапного протокола с высокотемпературной демаскировкой антигена в цитратном буфере (pH=6.0). В качестве вторичных антител использовали универсальный набор, содержащий биотинилированные антимышиные иммуноглобулины. Для визуализации реакции применяли комплекс авидина с биотинилированной пероксидазой хрена и диаминобензидином (ABC-kit, Dako). Морфометрический подсчет данных осуществляли с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений, включавшей в себя микроскоп NikonEclipseE400, цифровую камеру NikonDXM1200, компьютер на базе IntelPentium 4 и программное обеспечение «VidiotestMorphology 5.0». В каждом случае анализировали 5 полей зрения при увеличении 100. Площадь экспрессии маркеров рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах. Оптическую плотность экспрессии измеряли в условных единицах (у.е.). Площадь экспрессии характеризует количество клеток, на которых экспрессируется исследуемый маркера, а оптическая плотность – количество маркерного белка, выделяемого одной клеткой. Для статистического анализа достоверности различий оптической плотности между группами применяли двухвыборочный критерий Вилкоксона ранговых сумм. Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0.

Результаты. Экспрессия исследуемых сигнальных молекул была выявлена во всех образцах эпифиза и сетчатки, что свидетельствует об активном процессе клеточного обновления, включающего в себя процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза в культурах клеток.

Эпиталон стимулировал экспрессию пролиферативного протеина Ki67 в культурах клеток эпифиза и сетчатки. Площадь и оптическая плотность экспрессии маркера Ki67 в эпифизе под действием эпиталона возрастала соответственно в 2 и 1,3 раза, а в сетчатке – в 2,5 и 1,3 раза по сравнению с контролем (табл. 1, 2). Таким образом, эпиталон стимулирует пролиферацию культур клеток эпифиза и сетчатки.

Таблица 1

Влияние эпиталона на площадь экспрессии сигнальных молекул в культуре клеток эпифиза и сетчатки

Маркер	Группа	Эпифиз	Сетчатка
Ki67	контроль	0,007±0,0004	0,040±0,005
	эпиталон	0,015±0,003*	0,100±0,010*
Pax6	контроль	0,003±0,001	0,026±0,009
	эпиталон	0,003±0,002	0,058±0,011*
Cxcl12	контроль	0,0061±0,0002	0,011±0,003
	эпиталон	0,0054±0,0004	0,009±0,0002
p53	контроль	0,150±0,02	0,081±0,009
	эпиталон	0,017±0,001*	0,087±0,011

* - p<0,05 по сравнению с соответствующим контролем.

Экспрессия маркера дифференцировки Pax6 под действием эпиталона возрастала в сетчатке, но не изменялась в эпифизе. Площадь и оптическая плотность экспрессии протеина Pax6 под влиянием эпиталона в сетчатке возрастала соответственно в 2,2 и в 1,4 раза по сравнению с контролем (табл. 1, 2). Усиление экспрессии маркера Pax6 в сетчатке свидетельствует о начальной дифференцировке в направлении предшественников амакриннных и горизонтальных клеток. В эпифизе белок Pax6 участвует в дифференцировке пинеалоцитов, однако, поскольку культура клеток эпифиза была получена от взрослых животных, представляется вероятным, что эпиталон не стимулирует созревание пинелоцитов по причине их исходно низкого дифференцировочного потенциала (табл. 1, 2). Это предположение подтверждается данными по изучению влияния эпиталона на другой маркер дифференцировки клеток – Cxcl12. В сетчатке под действием эпиталона наблюдалось увеличе-

ние оптической плотности экспрессии Cxcl12 в 1,4 раза, однако при этом площадь экспрессии не изменялась.

Таблица 2

Влияние эпиталона на оптическую плотность экспрессии сигнальных молекул в культуре клеток эпифиза и сетчатки

Маркер	Группа	Эпифиз	Сетчатка
Ki67	контроль	0,21±0,01	0,67±0,05
	эпиталон	0,27±0,01*	0,86±0,07*
Pax6	контроль	0,23±0,04	0,62±0,05
	эпиталон	0,19±0,03	0,87±0,07*
Cxcl12	контроль	0,30±0,04	0,72±0,07
	эпиталон	0,26±0,04	0,99±0,03*
p53	контроль	0,27±0,02	0,80±0,006
	эпиталон	0,19±0,02*	0,72±0,011

* - $p<0,05$ по сравнению с соответствующим контролем.

Эпиталон снижал уровень апоптоза в клетках эпифиза, но не влиял на данный показатель в сетчатке. Площадь и оптическая плотность экспрессии проапоптотического белка p53 при введении эпиталона снижалась соответственно и в 8,8 и 1,4 раза (табл. 1, 2).

В основе способности эпиталона восстанавливать функции эпифиза и сетчатки лежат различные молекулярные механизмы. Эпиталон стимулирует пролиферацию и снижает уровень апоптоза в культуре клеток эпифиза, что позволяет повысить число функционально активных пинеалоцитов и согласуется с данными по стимулирующему действию эпиталона на синтез фермента AA-NAT, участвующего в продукции мелатонина в пинеалоцитах [5]. Кроме того, сочетание снижение уровная апоптоза, усиливающего при старении и индукции клеточной пролиферации объясняет восстановление суточного ритма секреции мелатонина после введения эпиталона у человека и животных [2]. В сетчатке эпиталон стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток, но не влияет на апоптоз. Усиление экспрессии пролиферативного маркера Ki67 в культуре клеток сетчатки подтверждает полученные ранее данные, свидетельствующие об увеличении выживаемости нейронов сетчатки и клеток пигментного эпителия под действием эпиталона [4]. Вероятно, в сетчатке, в отличае от эпифиза, эпиталон одновременно затрагивает 2 параллельных процесса, связанных с повышением функциональной активности клеток, но не с их гибелью. Стимулируя пролиферацию полипотентных клеток сетчатки, а затем их дифференцировку, эпиталон способствует восстановлению ткани сетчатки при различных повреждениях. Вероятно, стимулирующий эффект эпиталона на пролиферацию клеток эпифиза и сетчатки обусловлен онто- и филогенетической общностью этих тканей и высокой степенью их функциональной взаимосвязи.

Таким образом, в основе повышения мелатонинобразующей способности эпифиза и репарации ткани сетчатки под действием эпиталона лежит его способность стимулировать пролиферацию и снижать апоптоз в пинеальной железе, а также индуцировать пролиферацию и дифференцировку ретинальных клеток.

Литература

1. Гончарова, Н.Д. Пептидная коррекция возрастных нарушений функции эпифиза у обезьян / Н.Д. Гончарова, А.А. Венгерин, В.Х. Хавинсон // Успехи геронтологии. – 2003. – Вып. 12. – С. 121-127.

2. Нормализующее влияние пептидов эпифиза на суточный ритм мелатонина у старых обезьян и людей пожилого возраста / О.В. Коркушко, Б.А. Лапин, Н.Д. Гончарова, В.Х. Хавинсон, В.Б. Шатило, А.А. Венгерин, И.А. Антонюк-Щеглова, Л.В. Магдич // Успехи геронтологии. – 2007. – Т. 20, № 1. – С. 74-85.

3. Хавинсон, В.Х. Тетрапептид, стимулирующий функцию сетчатой оболочки глаза, фармакологическое средство на его основе и способ применения. 20.01.2001 / В.Х. Хавинсон // Патент РФ. –RU 2161982 C1.

4. Влияние пептидов на пролиферативную активность клеток сетчатки и пигментного эпителия/ В.Х. Хавинсон, В.Н. Земчихина, С.В. Трофимова, В.В. Малинин // Бюлл. эксп. биол. мед. – 2003. – Т. 135, № 6. – С. 700-702.

5. Молекулярно-клеточные механизмы пептидной регуляции синтеза мелатонина в культуре пинелоцитов / В.Х. Хавинсон, Н.С. Линькова, И.М. Кветной, Т.В. Кветная, В.О. Полякова, Х. Корф // Бюлл. эксп. биол. мед. – 2012. – Т. 153, № 2. – С. 223-226.

6. Методика создания монослоя клеток на базе органотипической культуры для тестирования физиологически активных веществ / В.Х. Хавинсон, Н.С. Линькова, В.Е. Проняева, Н.И. Чалисова, Е.А. Концевая, В.О. Полякова, Т.В. Кветная, И.М. Кветной, Г.М. Яковлев // Бюлл. эксп. биол. мед. – 2012. – № 2. – С. 759-763.

7. Anisimov, V.N. Peptide bioregulation of aging: results and prospects / V.N. Anisimov, V.Kh. Khavinson // Biogerontology. – 2010. – № 11. – P. 139-149.

8. Khavinson, V.Kh. Short Peptides Modulate the Effect of Endonucleases of Wheat Seedling / V.Kh. Khavinson, L.I. Fedoreeva, B.F. Vanyushin // Doklady Biochemistry and Biophysics. – 2011. – Vol. 437. – P. 64-67.

9. Kvetnoy, I.M. Diffuse neuroendocrine system and mitochondrial diseases: molecular and cellular bases of pathogenesis, new approaches to diagnosis and therapy / I.M. Kvetnoy, J. Hernández-Yago, J.M. Hernández // Neuro Endocrinol Lett. – 2000. – Vol. 21, № 2. – P. 83-99.

10. Functional Unity of the Thymus and Pineal Gland and Study of the Mechanisms of Aging / V.O. Polyakova, N.S. Linkova, I.M. Kvetnoy, V.Kh. Khavinson // Bul. Exp. Biol. Med. –2011. – Vol. 151, №.5. – P. 627-630.

11. Visual photoreceptor subtypes in the chicken retina: melatonin-synthesizing activity and in vitro differentiation / P. Voisin, V. Cailleau, N. Naud, A. Cantereau, M. Bernard // Cell Tissue Res. – 2012. – Vol. 134. – P. 1123-11128.

MOLECULAR ASPECTS OF PINEALON EFFECTS ON RESTORATION PINEAL GLAND AND RETINA'S FUNCTIONAL ACTIVITY

N.S. LINKOVA, V.E. PRONAYEVA, A.V. DUDKOV, N.P. ALEXEEV

Saint Petersburg Institute of bioregulation and gerontology

e-mail: miayy@yandex.ru

The work presents the investigation of molecular mechanisms of biological activity of tetrapeptide epitalon, which can restore melatonin synthesis in the pineal gland and functional activity of retina. Epitalon stimulates proliferation in cell cultures from pineal gland and retina, which can be explain by onto- and filogenesis unity of these organs. Epitalon discreases apoptosis level in pinelocytes and stimulates neuronal differentiation in the retina.

Keywords**:** epitalon, pineal gland, retina, signal molecules.

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ

УДК 574:539.1.04

ВОЗДЕЙСТВИЕ МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ КАК ФАКТОРА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Т.А. АХМЕДОВ
С.А. РУКАВИШНИКОВА
А.А. ЯКОВЛЕВ

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

e-mail: kdlb2@yandex.ru

В статье описано негативное влияние ионизирующего излучения как фактора преждевременного старения на течение хронической сердечной недостаточности у лиц, профессионально связанных с воздействием малых доз ионизирующего излучения.

Ключевые слова: преждевременное старение, хроническая сердечная недостаточность, ионизирующее излучение.

Введение. По данным эпидемиологических исследований последних 10 лет, проведенных в Российской Федерации, распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в популяции растет в среднем на 1,2 человека на 1000 населения в год, при этом годовая смертность от ХСН достоверно выше, чем в популяции; так, за один год от ХСН умирают около 612000 больных [1]. Во всем мире сохраняется тенденция к росту абсолютного количества больных с ХСН, а годичная смертность остается высокой [2].

В исследованиях ряда авторов [3] было показано, что концентрация мозгового натрийуретического пептида (BNP) может использоваться для диагностики, определения прогноза и мониторинга эффективности лечения пациентов, страдающих ХСН [4]. При нарушении сократительной функции сердца уровень BNP в плазме повышается. Концентрация BNP является клинически значимой информацией для диагностики и ведения пациентов с нарушением функции левого желудочка и сердечной недостаточностью, дополняющей данные других диагностических исследований.

Уровень BNP может использоваться в оценке тяжести сердечной недостаточности [5]. Европейское общество кардиологов включило тестирование натрийуретических пептидов в руководство по диагностике и лечению сердечной недостаточности [2].

Увеличение концентрации BNP у пациентов с сердечной недостаточностью является признаком прогрессирования заболевания и ассоциировано с повышенной заболеваемостью и смертностью [5]. По результатам предварительных исследований, определение концентрации BNP было рекомендовано для оптимизации лечения и ведения пациентов с сердечной недостаточностью [2].

Среди пациентов, страдающих ХСН, можно выделить группу лиц, профессионально связанных с воздействием малых доз ионизирующего излучения. В патогенезе ХСН у таких пациентов, несомненно, важную роль играет повреждение биомолекул ионизирующим излучением. В литературе описано, что воздействие малых доз ионизирующего излучения приводит к повреждению ДНК, что, в свою очередь, активирует работу проапоптотического белка p53. Данный фермент, запуская каскад реакций апоптоза, приводит к преждевременному старению и гибели клетки [6, 7, 8].

В современной медицине под термином «преждевременное старение» понимают возрастные изменения, наступающие раньше, чем у здоровых людей соответствующего возраста. Преждевременное старение характеризуется более ранним развитием возрастных изменений или/и большей

их выраженностью и ускорением темпа старения, приводящим к тому, что биологический возраст человека опережает его календарный (паспортный) и, соответственно, средний уровень старения своей возрастной группы [9, 10].

Вместе с тем, практически не встречаются данные об особенностях течения ХСН у лиц, подвергающихся воздействию малыми дозами ионизирующего излучения.

Цель исследования. Оценить влияние ионизирующего излучения, как фактора преждевременного старения, на прогноз и течение ХСН у лиц, профессионально связанных с воздействием малых доз ионизирующего излучения.

Материалы и методы. Проводились исследования уровня BNP в трех группах, которые составляли сотрудники Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», страдающие ХСН.

Основную группу составили медицинские работники, имеющие ХСН, профессионально связанные с воздействием ионизирующего излучения (персонал отделения лучевой диагностики, непосредственно проводящий исследования), среднего возраста 45-59 лет – 18 человек, из которых мужчины составили 7 человек (43%), женщины – 14 человек (57%).

Контрольную группу 1 составили медицинские работники, имеющие ХСН, среднего возраста 45-59 лет – 18 человек, из которых мужчины – 8 человек (44%), женщины – 10 человек (56%). Контрольную группу 2 составили медицинские работники, имеющие ХСН, пожилого возраста 60-74 лет – 21 человек, из которых мужчины – 5 человек (24%), женщины – 16 человек (76%). В контрольные группы входили медработники той же больницы, не подвергавшиеся в ходе выполнения своих профессиональных обязанностей воздействию ионизирующего излучения.

Исследование концентрации BNP в плазме крови определяли при помощи иммуноферментной системы AxSYM BNP [Abbott, США]. Полученные значения концентрации BNP использовали для диагностики и оценки тяжести сердечной недостаточности.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи пакета программ статистической обработки «SPSS Statistics 17.0».

Результаты исследования. В таблице представлены полученные данные о средней концентрации BNP в плазме крови у лиц исследуемых групп.

У пациентов основной группы со II функциональным классом (ФК) ХСН средний уровень BNP составил 275,7±28,8 пг/мл и достоверно отличался от показателя контрольной группы 1 – 216,2±9,2 пг/мл ($p<0,05$), но этот же показатель у больных основной группы достоверно не отличался от среднего показателя BNP у пациентов контрольной группы 2 – 283,3±29,8 пг/мл ($p>0,05$). При этом имелись достоверные различия у пациентов со II ФК ХСН групп контрольной группы 2 и контрольной группы 1 ($p<0,05$).

Таблица 1

Результаты определения уровня BNP (пг/мл) в плазме крови обследуемых лиц

ФК ХСН (NYHA)	Средняя концентрация BNP в плазме крови, пг/мл		
	Контрольная группа 1, возраст 45-59 лет, n=18	Контрольная группа 2, возраст 60-74 года, n=21	Основная группа, возраст 45-59 лет, n=18
II ФК	216,2±9,2	283,3±29,8*	275,7±28,8*
III ФК	418,0±12,6	736,1±31,1**	774,7±24,6**
IV ФК	816,5±4,3	1198,2±27,1**	1284,7±12,3**

* $p<0,05$ по сравнению с показателем у пациентов контрольной группы 1;
**$p<0,001$ по сравнению с показателем у пациентов контрольной группы 1.

В группе больных с ХСН III ФК средний уровень BNP достоверно различался у больных контрольной группы 2 – 736,1±31,1 пг/мл и контрольной группы 1 – 418,0±12,6 пг/мл ($p<0,001$), основной группы – 774,7±24,6 пг/мл и контрольной группы 1 – 418,0±12,6 ($p<0,001$), в то время как между пациентами контрольной группы 2 и основной группы достоверной разницы выявлено не было ($p>0,05$).

При сравнении уровней BNP у пациентов с IV ФК ХСН контрольной группы 2 и основной группы достоверной разницы выявлено не было ($p>0,05$). Пациенты с IV ФК ХСН контрольной

группы 1 имели уровень BNP – 816,5±4,3, который достоверно отличался от того же показателя больных группы других групп (p<0,001).

Выводы:

1. Пациенты среднего возраста, профессионально связанные с воздействием малых доз ионизирующего излучения, и пациенты того же возраста, не подвергавшиеся данному воздействию, в пределах одного и того же функционального класса ХСН имели достоверно отличающуюся концентрацию BNP, а значит, течение ХСН у пациентов основной группы было более тяжелым, и прогноз для жизни таких пациентов был хуже.

2. Пациенты среднего возраста, профессионально связанные с воздействием малых доз ионизирующего излучения, и пациенты пожилого возраста, не подвергавшиеся данному воздействию, в пределах одного и того же функционального класса ХСН достоверно не отличались по концентрации BNP, что может свидетельствовать об отрицательном влиянии малых доз ионизирующего излучения на течение и прогноз ХСН, а также об ускоренном старении пациентов среднего возраста, подвергающихся влиянию данного фактора.

Литература

1. Оганов, Р.Г. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности : национальные клинические рекомендации / Р.Г. Оганов // Сборник. – 3-е изд. – М. : Силицея-Полиграф, 2010. – С.70-71.

2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // European Journal of Heart Failure. – 2008. – Vol. 10, Iss. 10. – P. 933-989.

3. Яковлев, А.А. Опыт определения мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста / А.А. Яковлев, С.А. Рукавишникова, С.В. Трофимова // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23, № 2. – С. 314-318.

4. Мареев, В.Ю. Российские национальные Рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) /В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов и др. // Сердечная недостаточность. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 1-36.

5. Нестерко, А.О. Опыт применения определения мозгового натрийуретического пептида (BNP) у больных с хронической сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста / А.О. Нестерко, С.А. Рукавишникова, А.А. Яковлев // Клинико-лабораторный консилиум. – 2009. – Т. 31, № 6. – С. 34-37.

6. Эйдус, JI.X. О механизме индукции репарации повреждений ДНК при действии ионизирующего излучения на клетки / JI.X. Эйдус // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2000. – № 6. – С. 674-677.

7. Филюшкин, И.В. Объективизация оценок канцерогенного риска у человека при низких уровнях облучения: новый взгляд на старую проблему / И.В. Филюшкин, И.М. Петоян // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2000. – Т.45, №3. – С. 33-40.

8. Gire, V. DNA damage checkpoint kinase Chk2 triggers replicative senescence / V. Gire,P. Roux, D. Wynford-Thomas et al. // The EMBO Journal. – 2004. – Vol. 23, Iss. 13. – P. 2554-2563.

9. Пристром, М.С. Старение физиологическое и преждевременное. Место статинов в предупреждении преждевременного старения / М.С. Пристром, В.Э. Сушинский, И.И. Семененков, Е.П. Воробьёва // Медицинские новости. – 2009. – № 6. – С. 81-89.

10. Коркушко, О.В. Факторы риска и подходы к профилактике ускоренного старения / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило // Проблемы старения и долголетия. – 2008. – Вып. 17, № 4. – С. 378-398.

SMALL DOSES OF IONIZING RADIATION, AS A FACTOR OF PREMATURE SENESCENCE, AND CHRONIC HEART FAILURE

T.A. AKHMEDOV
S.A. RUKAVISHNIKOVA
A.A. YAKOVLEV

St. Petersburg institute of bioregulation and gerontology

e-mail: kdlb2@yandex.ru

This article describes the negative influence of ionizing radiation, as a factor of premature senescence, on chronic heart failure course in people professionally connected with small doses of ionizing radiation influence.

Keywords: premature senescence, chronic heart failure, ionizing radiation.

УДК 61.616.3.616.-006.66.577.29

АКТИВНОСТЬ КОМПОНЕНТОВ ТКАНЕВОЙ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

О.И. КИТ
Е.М. ФРАНЦИЯНЦ
Е.А. НИКИПЕЛОВА
Е.Ф. КОМАРОВА

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

e-mail: rnioi@list.ru

В статье представлены результаты исследования некоторых показателей активности тканевой фибринолитической системы в злокачественных опухолях прямой и сигмовидной кишки. В ткани рака толстой кишки при обеих локализациях протекал процесс активного образования плазмина из плазминогена. Обнаруженные изменения в тканевой фибринолитической системе свидетельствуют о ее участии в процессе неоангиогенеза при раке толстой кишки.

Ключевые слова: рак толстой кишки, фибринолитическая система, ткань опухоли, линия резекции.

Введение. Одной из особенностей злокачественных заболеваний считают «раковую» коагулопатию. Генез этого синдрома отчетливо прослеживается на границе опухоль – кровеносный сосуд. Считается, что в результате контакта злокачественных клеток с компонентами системы фибринолиза нарушаются регуляторные барьеры контроля физиологического гемостаза за счет изменения активности урокиназы и последующей активации факторов онконеогенеза, а применение ингибиторов активатора плазминогена предотвращает развитие неоангиогенеза [5, 11, 13]. Накопление факторов регуляции компонентов фибринолитической системы в ткани опухоли и окружающей ее ткани является одним из патогенетических признаков развития опухоли [1]. Пролиферативные и инвазивные свойства относятся к важнейшим биологическим характеристикам злокачественной опухоли, основным результатом которых является разрушение окружающей базальной мембраны и внеклеточного матрикса ассоциированными с опухолью протеазами. Т.е. компоненты системы фибринолиза можно рассматривать как надежные маркеры процессов, происходящих в злокачественной опухоли на различных этапах ее роста и гибели.

Считается, что уровень и соотношение экспрессии различных компонентов системы активации плазминогена в опухолевой ткани может служить показателем метастатической и инвазивной активности опухоли, являясь вследствие этого биологически значимым фактором прогноза при различных новообразованиях. Кроме того, подавление активации плазминогена на различных уровнях (ингибирование активаторов, торможение их связывания с рецепторами) может стать одним из подходов к разработке новых видов терапии [2, 4].

Целью настоящего исследования явилось изучение некоторых показателей активности тканевой фибринолитической системы в злокачественных опухолях прямой и сигмовидной кишки.

Материалы и методы. В основу работы положен анализ результатов исследования послеоперационного материала, полученного от 73 больных (43 женщин и 30 мужчин) с первичными аденокарциномами (st III) сигмовидного и прямого отделов толстой кишки. Возраст больных составил от 38 до 74 лет. Верификация характера процесса проводилась в патоморфологической лаборатории РНИОИ. В ходе оперативных вмешательств производилось удаление аденокарциномы с последующим биохимическим исследованием ткани опухоли, а также визуально неизмененных участков кишки, отступая 10 см (линия резекции = условно интактная ткань) от края опухолевой ткани.

В образцах тканей была изучена активность некоторых компонентов фибринолитической системы. Методом иммуноферментного анализа проводили определение: концентрации комплекса «плазмин-а2-антиплазмин» (PAP), тканевого активатора плазминогена (t-PA акт) и содержания антигена (t-PA антиген), урокиназы (u-PA акт) и содержания антигена (u-PA антиген), активность а2-макроглобулина (а2-МГ) с помощью тест-наборов фирмы Elisa, активности плазминогена (фирмы di), матрикс металопротеиназ-3=стромелизин-1 (MMP-3) (фирмы Biosource).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования мы обнаружили u-PA и t-PA во всех исследованных образцах условно интактной ткани (линия резекции) различных отделов толстой кишки. При этом уровень t-PA акт и t-PA а/ген был выше, чем u-PA акт и u-PA а/ген: в ткани сигмовидной кишки в 22,8 раза и 7,5 раза соответственно, а в ткани прямой кишки в 33,8 раза и 6,7 раза соответственно (табл.). Эти результаты согласуются с данными литературы о преобладании активатора

плазминогена тканевого типа над урокиназным в интактной ткани молочной железы и матки (Верескунова М.И., 2011).

Таблица

Показатели тканевой фибринолитической системы в различных отделах толстой кишки

Показатели	Прямая кишка		Сигмовидная кишка	
	опухоль	линия резекции	опухоль	линия резекции
PAP, нг/г ткани	109, ±10,11	77,6±6,2	177,6±12,01,2	87,3±10,6
Плазминоген, мMPl/г ткани	1,9±0,141	2,8±0,3	2,4±0,11,2	3,6±0, 2
t-PA акт, U/г ткани	3,13±0,731	7,1±0,74	4,6±0,91	5,7±0,79
t-PA антиген, нг/г ткани	32,3±7,8	38,5±6,3	26,14±5,71,2	38,2±4,1
u-PA акт , U/г ткани	0,68±0,081	0,21±0,05	0,81±0,11	0,25±0,07
u-PA антиген, нг/г ткани	45,6±3,21	5,7±0,09	35,8±9,11	5,1±1,3
MMP-3, нг/г ткани	68,0±6,71	22,1±7,5	18,9±1, 61,2	10,7±2,8
a2- МГ, нг/г ткани	8,5±0,95	8,95±1,5	8,7±0,641	12,3±1,6

Примечание: 1 – достоверно относительно показателя соответствующей линии резекции ($p \leq 0,01$), 2 – достоверно относительно показателя в прямой кишке ($p \leq 0,01$).

Вместе с тем, в ткани злокачественной опухоли сигмовидной и прямой кишки уровень показателей активаторов плазминогена имел разнонаправленный характер. Уровень u-PA акт в указанных образцах неоплазмы был повышен относительно соответствующей интактной ткани в среднем в 3,2 раза, уровень u-PA а/г в злокачественной опухоли сигмовидной кишки был выше, чем в соответствующей интактной ткани в 7 раз, а в опухоли прямой кишки – в 8 раз (табл.). Другая направленность изменений наблюдалась относительно показателей t-PA в ткани злокачественной опухоли прямой и сигмовидной кишки. Так в ткани опухоли прямой кишки уровень t-PA акт был снижен в 2,3 раза относительно интактной ткани, а уровень t-PA а/г не отличался от контрольных значений. В ткани опухоли сигмовидной кишки, напротив, уровень t-PA акт не отличался от контрольных значений, а t-PA а/г был снижен в 1,5 раза.

Полученные результаты согласуются с данными литературы. Так, в исследовании Е.С. Герштейна (2000) указывается, что средняя концентрация u-PA в опухолях оказалась в 3,9 раза выше, чем в неизмененной ткани молочной железы, а концентрация t-PA в опухолях и гистологически неизмененных тканях достоверно не отличалась.

Известно, что активаторы плазминогена в многоступенчатой цепочке протеаз занимают ключевую позицию, поскольку катализируют образование плазмина из его предшественника плазминогена. Образованный из плазминогена плазмин расщепляет основные компоненты базальной мембраны, активирует основные факторы роста. Очевидно, что в ткани злокачественной опухоли различных отделов толстой кишки равновесие в системе плазминоген-плазмин было в сторону активного образования плазмина.

Действительно, активность комплекса плазмин-антиплазмин в тканях опухоли прямой и сигмовидной кишки была повышенной в 1,4 раза и 2 раза соответственно. При этом отмечено снижение активности плазминогена в ткани опухоли прямой кишки и сигмовидной кишки в среднем в 1,5 раза (см. табл.).

В индукции ангиогенеза и метастазирования опухоли помимо экспрессии ростовых факторов [9,10], немаловажная роль принадлежит таким составляющим гидролитической системы, как металлопротеиназы, осуществляющие деградацию коллагена и внеклеточного матрикса. Ряд металлопротеиназ были обнаружены в ткани рака толстой кишки 70-90% больных [3]. Считается, что активация металлопротеиназ происходит по паракринному механизму с участием факторов роста, активных форм кислорода и цитокинов, секретируемых лимфоцитами и макрофагами, инфильтрирующими неоплазму [15]. При этом тканевые ингибиторы металлопротеиназ обладают также антиангиогенными свойствами [8, 14]. В свою очередь показано, что на активность фибринолитической системы непосредственное влияние оказывает взаимодействие ее с металлопротеиназами – ММР [6]. В частности, ММР-3 (стромелизин-1) специфически активирует урокиназу (u-PA) через расщепление и инактивацию ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) с образованием фрагмента, активно взаимодействующего с ее рецептором. Было установлено, что активность стромелизина-1 в ткани опухоли прямой кишки была выше показателей в соответствующей интактной ткани в 3,1 раза, в ткани опухоли сигмовидной кишки – в 1,8 раза (см. табл.).

Другим важным фактором регуляции активности системы плазмин – плазминоген является расщепление и инактивация с помощью ММР-3 α2-макроглобулина – основного физиологического ингибитора плазмина. Эти молекулярные взаимодействия ММР-3 с компонентами фибринолитической системы играют важную роль в формировании новых сосудов.

Активность α2-макроглобулина в ткани злокачественной опухоли сигмовидной кишки была снижена в 1,4 раза относительно показателей в интактной ткани, тогда как в ткани опухоли прямой кишки активность ингибитора не имела достоверных отличий от значений в визуально не измененной ткани (см. табл.).

Полученные результаты указывали на то, что в ткани рака толстой кишки при обеих локализациях равновесие в системе плазминоген-плазмин было сдвинуто вправо, т.е. протекал процесс активного образования плазмина из плазминогена. В опухолевой ткани отмечался повышенный уровень всех исследованных активаторов фибринолитическкой системы на фоне сниженной активности ингибитора протеолиза – α2-макроглобулина. Известно, что система активаторов плазминогена опосредует неоваскуляризацию, активируя внеклеточный протеолиз, который, в свою очередь, приводит к разрушению базальной мембраны и матриксных белков, создавая условия для миграции эндотелиальных клеток и формирования новых капилляров [7, 12]. Таким образом, обнаруженные изменения свидетельствуют о несомненном участии тканевой фибринолитической системы в процессе неоангиогенеза при раке толстой кишки.

Литература

1. Верескунова, М.И. Эндокринно-метаболические механизмы развития гиперпластических процессов органов женской репродуктивной системы в пери-ипостменопаузе / М.И. Верескунова : автореф. дис. … канд. мед. наук. – Ростов н/Д, 2011. – С. 23.

2. Герштейн, Е.С. Система активации плазминогена как показатель метастатической активности опухолей и потенциальная мишень противоопухолевой терапии / Е.С. Герштейн // Материалы IV ежегодной Российской онкологической конференции. – М., 2000. – С. 21.

3. Герштейн, Е.С. Матриксные металлопротеиназы 2,3,13 и их тканевой ингибитор 2-го типа в опухолях и плазме крови больных раком толстой кишки / Е.С. Герштейн, Е.А. Короткова, В.В. Пророков, Н.Е. Кушлинский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т.145. – № 3. – С. 337-341.

4. Герштейн, Е.С. Активаторы плазминогена урокиназного и тканевого типов и их ингибитор PAI-1 в опухолях человека / Е.С. Герштейн, Н.Е. Кушлинский // Бюлл. эксп. биол. мед. – 2001. – Т. 131, № 1. – С. 81.

5. Герштейн, Е.С. Клиническая роль системы активации плазминогена в опухолях человека / Е.С. Герштейн, Ш.Ж. Талаева, М.Н. Сандыбаев, Н.Е. Кушлинский // Молек. мед. – 2007. – № 1. – С.4-8.

6. Лайнен, Г.Р. Матриксные металлопротеиназы и фибринолитическая активность клеток / Г.Р. Лайнен // Биохимия. – 2002. – Т. 67, вып. 1. – С. 107-115.

7. Парфенова, Е. В. Система активаторов плазминогена в ремоделировании сосудов и ангиогенезе / Е.В. Парфенова, О.С. Плеханова, В.А. Ткачук // Биохимия. – 2002. – Т. 67. – С. 139-156.

8. Спирина, Л.В. Металлопротеиназы как регуляторы неоангиогенеза в злокачественных новообразованиях/ Л.В. Спирина, И.В. Кондакова, Е.В. Клишо и др. // Сибирский онкол. журн. – 2007. – Т. 21, № 1. – С. 67-71.

9. Chen, Ji-xiang. Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов С и его связь с метастазами в лимфатических узлах при распространенном раке желудка / Chen Ji-xiang, Wang Chong-gao, Zhang Ming-Yi // Shandong Med.J. –2007. – № 47. – P. 7-9.

10. Expression of VEGF – Cand VEGF – Das significant markers for assessment of lymphangiogenesis and lymphnodemetastasis in non-small cell lung cancer / FengYukuan,Wang Wei, Hu Jing, Ma Jing, Zhang Yafang, Zhang Jianguo // Anat.Rec.: Adv.Integr.Anat.andEvol.Biol. – 2010. – V. 293, № 5. – P.802-812.

11. Effect of pharmacologic plasminogen activator ingibitor-1 ingibition on cell mobility and tumor antiogenesis / C.E. Leik, E.J. Su, P. Nambi, D.L. Crandall, D.A. Lawrence // J. Thromb and Haemost. – 2006.–V. 4, № 12. – P. 2710-2715.

12. Mostefa,i H. A. Plasma membrane microparticles in angiogenesis: role in ischemic diseases and in cancer / H.A Mostefai, R. Andriantsitohaina, M.C. Martínez // Physiol.Res. – 2008. – V.57, № 3. – P. 311-320.

13. Rak, Janusz. Oncogene-driven hemostatic changes / Rak Janusz, Yu Joanne, Milsom Chloe // Cancer Invest. – 2009. – № 27. – Прил. 1. – P. 28-35.

14. Ramnath, N. Matrix metalloproteinase inhibitors / N. Ramnath, P.J. Creaven // Curr. Oncol. Rep. – 2004. – V. 6, № 2. – P. 96-102.

15. Roeb, E. Simultaneous determination of matrix metalloproteinase (MMP)-7, MMP-1, -3, and -13 gene expression by multiplex PCR in colorectal carcinomas / E. Roeb, M. Arndt., B. Jansen et al. // Int. J. ColorectalDis. – 2004. – Vol. 19, № 6. – P.518-524.

ACTIVE COMPONENTS OF THE FIBRINOLYTIC SYSTEM IN THE TISSUE OF MALIGNANT TUMORS OF THE COLON

O.I. KIT
E.M. FRANTZIYANTZ
E.A. NIKIPELOVA
E.F. KOMAROVA

Rostov Research Oncological Institute

e-mail: rnioi@list.ru

The article presents the results of the research activity of some indicators of fibrinolytic system tissue in malignant tumors of the rectum and sigmoid. In colorectal cancer tissue at both locales there was a process of active formation of plasmin from plasminogen. The observed changes in fibrinolytic system tissue showed its involvement in the process of neoangiogenesis at colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, fibrinolytic system, tumor tissue, the line of resection

УДК 616.62-003.7-053.8

К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ ВОЗРАСТНОГО ФАКТОРА НА ТЕЧЕНИЕ УРОЛИТИАЗА

О.В. ТЕОДОРОВИЧ
Н.Б. ЗАБРОДИНА
И.М. ДРАГУЦА

Российская медицинская академия последипломного образования. Центральный военный клинический госпиталь, Республика Молдова, Кишинев

e-mail: Ilariondragua@yahoo.com

Уролитиаз является одной из актуальных проблем современной медицины. Данное заболевание преимущественно выявляется у пациентов в наиболее трудоспособном возрасте. В предлагаемом обзоре приводятся мнения различных авторов относительно специфики распространенности, особенностей метаболизма, клинических проявлений, состава уролитов, результатов лечения мочекаменной болезни у пациентов различных возрастных групп.

Ключевые слова: уролитиаз, обмен веществ, оксалат, мочевая кислота.

В настоящее время мочекаменная болезнь (МКБ) встречается не менее чем у 1-5,3% населения, причем больные в возрасте 30-55 лет составляют около 80%, отмечают О.И. Аполихин (2007), M. Stechman и соавт. (2009), A.Tănase и соавт. (2005) [1, 2, 3]. Статистические данные разных источников указывают на несоответствие частоты развития и выраженности клинических проявлений уролитиаза в разных возрастных группах. Например, результаты обследования сельского населения округа Тебеса в Греции на предмет заболеваемости МКБ выявили увеличение частоты этой патологии с возрастом [4]. О высокой заболеваемости уролитиазом лиц пожилого возраста, планово обратившихся за медицинской помощью, сообщают также исследователи J. Lieske и соавт. и I. Pinduli и соавт. [5, 6].

Иная картина прослеживается при анализе срочных обращений по поводу мочекаменной болезни. Американские исследователи S. Strope и соавт. рассмотрели 8589 случаев нефролитиаза в госпиталях Флориды и выявили значительное преобладание частоты заболеваемости у пациентов 40-59 лет (3440 случаев – 40%) по сравнению с больными других возрастных групп [7]. Похожие данные приводит и J. Brown, изучивший 1139257 историй болезни пациентов с МКБ, которые нуждались в срочной медицинской помощи и были зарегистрированы Американским департаментом неотложной медицины в 2000 г. [8]. Согласно его результатам, 48,2% (548939 больных) были в возрасте 25-44 лет. О выраженной клинической картине уролитиаза у лиц в возрасте 41-50 лет сообщают и M. Tanthanuch и соавт. [9].

Возрастные особенности патогенеза уролитиаза

Процессу камнеобразования в почке свойственно разнообразное течение. Клинические проявления МКБ могут варьировать от единичных эпизодов камневыделения, с минимальной симптоматикой, до тяжелых форм – коралловидного нефролитиаза, отмечают В. П. Авдошин и соавт. (2008) [10] .

О взаимосвязи активности МКБ и возраста пациентов, степени метаболических изменений указывают S. Simić-Ogrizović и соавт. (2007). Ученые проанализировали 134 случая заболеваемости уролитиазом, у 51 пациента отмечена активная форма заболевания. Под критерием активности подразумевается рецидив камнеобразования в почках, увеличение размеров и количества конкрементов в течение 2 лет. Больные активной формой были моложе при первичном эпизоде МКБ. Также у них наблюдались повышенный уровень креатинина сыворотки крови, сниженные показатели содержания цитрата мочи (p=0,04), чаще выявлялась микрогематурия и лейкоцитурия (p=0,033) по сравнению с больными неактивной формой [11]. Аналогичные сведения приводит и E.H. Lambert и соавторы (2010) [12].

О большой активности уролитиаза у больных в молодом возрасте сообщают C. Liu и соавт. (2007), исследовавшие пациентов на предмет аллельного полиморфизма витамин-D рецепторов, их распределению по значению среднего возраста возникновения первичного эпизода МКБ. Больные, имеющие FF генотип (повышенная функциональность витамин-D рецепторов, ассоциированная с нарушениями кальциевого обмена), были значительно моложе 45 лет, у них наблюдалось значительное увеличение частоты эпизодов рецидивов камнеобразования по сравнению с другими исследуемыми [13] .

Одним из наиболее частых видов нарушения метаболизма при уролитиазе является гиперкальциурия [14]. О влиянии возрастного фактора на степень кальциурии указывают исследователи E. Taylor и соавт. (2009). По их мнению, уровень кальциурии обратно пропорционален возрасту пациента [15] . Похожие свидетельства приводят O. Karabacak и соавт. (2010). В научной работе выска-

зывается мнение о том, что, гиперкальциурия чаще встречается у больных уролитиазом в молодом возрасте [16] . Одной из причин гиперкальциурии является перегрузка возможностей почек резорбировать профильтровавшийся кальций [14] . H. Y. Kim и соавт. (2011) отметили выделение реактивных форм кислорода вследствие увеличения свободного цитозольного Ca(2+) [17]. Возможно, гиперкальциурия является частью механизма обратной связи (feedbackmechanism), оберегающей клетку от чрезмерного токсического накопления кальция, отмечают L. Vyklický и соавт. (2008) [18] . В свете изложенного очень убедительны замечания E.M. Worcester и соавторов (2006), сообщающих о снижении почечной функции чаще у больных уролитиазом среднего возраста, по сравнению с другими возрастными категориями [19].

Сведения об особенностях изменения метаболизма кальция у пациентов с МКБ у лиц различного возраста приводятся учеными H. Tsuji и соавт. (2005). Методом двойной рентгеновской абсорбциометрии (dualenergy X-rayabsorptiometry) была определена плотность L2-L3 позвонков у 310 больных МКБ, разделенных условно на 3 возрастные категории: 20-39 лет, 40-59 лет и старше 60 лет. В результате, наибольшее снижение плотности костной ткани отмечено у больных мужчин в возрасте 20-59 лет и больных женщин старше 40 лет [20] . Примечательны в сравнении утверждения G. Vezzoli и соавт. (2005), согласно которым, у пожилых здоровых мужчин с повышенным уровнем кальциурии отмечается значительное снижение плотности костной ткани [21]. Этого явления исследователи не отметили у женщин и среди молодых мужчин.

О влиянии возрастного фактора на обменные процессы сообщают E. Taylor и соавт., обнаружившие обратно пропорциональную зависимость между возрастом пациента и уровнем оксалата мочи [22]. При каждом 5-летнем увеличении возраста наблюдается снижение уровня оксалата мочи на 0,6 мг/день. По мнению авторов, повышенное употребление в пищу оксалата ассоциируется с незначительным риском возникновения мочекаменной болезни у мужчин и пожилых женщин, также не отмечено связи между количеством употребляемого оксалата и риском появления нефролитиаза у молодых женщин. Исследование показало, что употребление пищи, богатой калием, ассоциируется со снижением риска МКБ у мужчин и пожилых женщин, однако такой зависимости не отмечено у молодых женщин [23]. Для уточнения взаимосвязи между величиной экскреции мочевой кислоты и риском образования оксалатных конкрементов был исследован метаболический профиль более 3300 больных МКБ. Учеными установлена обратно пропорциональная связь между уровнем мочевой кислоты в моче и высоким риском возникновения МКБ у мужчин, незначительным риском появления МКБ у молодых женщин и отсутствием влияния на риск МКБ у пожилых женщин. Увеличение содержания натрия мочи также повышает риск возникновения МКБ у мужчин и пожилых женщин. У молодых женщин такой закономерности не выявлено [24].

Влияние возрастного фактора на состав уролитов

Важное значение для правильного выбора тактики лечения МКБ имеют сведения о составе и величине конкрементов. T.C. Ngo и соавт. приводят данные о зависимости возрастного фактора и состава уролитов: оксалаты чаще отмечены у пациентов в возрасте 36-45 лет, ураты – 55-65 лет, фосфаты кальция – 26-35 лет, смешанные конкременты – 45-55 лет. Одним из наиболее распространенных видов камней являются оксалаты, формирование которых чаще отмечается в возрасте 30-50 лет. Конкременты мочевой кислоты наиболее часто обнаруживаются в пожилом возрасте [25]. H. Kuruma и соавт. изучили состав 8664 уролитов, полученных после дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) и эндоурологических операций, из них 33% состояли из урата аммония. Чистый состав камней данного вида чаще встречался у молодых женщин, смешанный – у мужчин среднего возраста [26]. M. Ansari и соавт. описали состав 1050 камней почек и мочеточников и не установили корреляции между возрастом пациентов и составом уролитов [27]. V. Singh и соавт. [28] исследовали состав уролитов пациентов различного возраста методом лазерной искровой спектроскопии и выявили взаимосвязь между возрастным фактором и составом камней. Любопытные данные сообщаются в работе A. Costa-Bauza и соавт., исследовавших 2453 почечных камней в период с 1988 по 2004 гг. По мнению ученых, частота формирования ведделитов (Ca-оксалат-дигидрат) снижается с возрастом, но только у мужчин. Частота вевеллитов (Ca-оксалат-моногидрат) увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин. Также отмечено увеличение частоты неадгезированных к сосочку конкрементов оксалата кальция по мере увеличения возраста как у мужчин, так и у женщин ($P<0,0001$). Столь выраженной динамики в отношении частоты выявления адгезированных к сосочку конкрементов оксалата кальция среди исследованных групп не отмечено. Однако чаще данный вид конкрементов выявлялся у больных мужчин 45-53 лет – 57 случаев, по сравнению с больными остальных возрастных групп: 36-44 лет – 33 случая, 54-63 лет – 39 случаев, 64-92 лет – 35 случаев [29].

Данные о зависимости размеров уролитов от возраста немногочисленны и противоречивы. Примерно равными были средние размеры конкрементов у пациентов МКБ в различных возрастных группах в наблюдениях H. Karami и соавт. (2010) [30]. По утверждениям J. Hodzici соавт.

(2007), среди исследованных больных уролитиазом в более молодом возрасте отмечался большой размер конкрементов [31].

Особенности лечения осложнения мочекаменной болезни в различном возрасте

Методы лечения мочекаменной болезни разнообразны, однако первоначально уролитиаз рассматривается как хирургическое заболевание. О влиянии возрастного фактора на результативность оперативного лечения сообщают P.E. Davol и соавт. (2006). Проанализировав результаты выполненных 45 чрескожных пункционных нефролитотрипсий (ЧПНЛ), авторы установили снижение риска резидуальных фрагментов по мере увеличения возраста пациентов (каждый год увеличения возраста снижает риск резидуальных фрагментов в 0,96 раз) [32]. Исследователь I.Vakalopoulos отметил снижение эффективности ДУВЛ у лиц пожилого возраста [33]. Равная частота полного удаления конкрементов после ДУВЛ у 238 мужчин с конкрементами мочеточников (23 пациента находились в возрасте старше 70 лет) отмечена исследователями S. Halachmi и соавт. По мнению ученых, несмотря на значительное увеличение частоты сопутствующих заболеваний у пожилых пациентов, частоту возникновения осложнений регистрировали в 1% случаев, а у лиц молодого возраста в 3,7% случаев [34].

По данным A. El-Nahas и соавт., изучавших причины послеоперационных осложнений у 5039 больных, перенесших ЧПНЛ с 1985 по 2004 гг., частота осложнений составила 0,3%. По их мнению, риск осложнений увеличивался с возрастом пациента. Средний возраст 15 пациентов, с возникшими осложнениями, составил 57 лет [35].

Исследователи T. Anagnostou и соавт. подвергли анализу 852 случая ЧПНЛ и антеградных уретеролитотрипсий, проведенных больным в возрасте 17-69 лет и пожилым пациентам старше 70 лет, отмечена равная безопасность и доступность эндоурологических вмешательств [36]. С целью выявления потенциальных факторов, влияющих на частоту послеоперационных осложнений у пациентов с камнями мочеточника, рассмотрены результаты уретероскопических операций, статистически достоверной зависимости частоты осложнений от возраста больных не отмечено [37, 38, 39].

О некоторых возрастных особенностях протекания мочекаменной болезни, осложненной уросепсисом, сообщается в работе K. Yoshimura и соавт. По мнению ученых, при возникновении необходимости срочного дренирования верхних мочевых путей фактором риска является возраст пациента старше 75 лет [40].

Проведенный анализ отечественных и зарубежных научных публикаций об особенностях МКБ в различных возрастных группах, показал актуальность изучения данной проблемы, поскольку она недостаточно освещена в литературе, а мнения авторов в данном вопросе противоречивы. Учитывая значительный рост заболеваемости МКБ, увеличение средней продолжительности жизни населения, необходимы дополнительные исследования с целью уточнения возрастных особенностей уролитиаза. Лучшее освещение данной проблемы, возможно, позволит выработать дифференцированный подход в тактике лечения и клинического ведения больных разного возраста, страдающих МКБ.

Литература

1. Аполихин, О.И. Состояние оказания урологической помощи в России и задачи службы по реализации национального проекта «ЗДОРОВЬЕ». Пути улучшения образования уролога. – М. : Дипак, 2007. – 32 с.

2. Stechman, M.J. Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis / M.J. Stechman, N.Y. Loh, R.V. Thakker // Pediatr. Nephrol. – 2009. –Vol. 24(12). – P. 2321-32.

3. Tănase, A. Urologie şinefrologiechirurgicală: (cursdeprelegeripentru studentisirezidenti) / A. Tănase, I. Dumbrăveanu, M. Barsan. – Chişinău : Medicina, 2005. – 224p.

4. Stamatiou, K.N. Prevalence of urolithiasisinrural Thebes, Greece / K.N. Stamatiou, V.I. Karanasiou, R.E. Lacroix et al. // Rural Remote Health. – 2006. – Vol. 6(4). – P. 610.

5. Lieske, J.C. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update / J.C. Lieske, L.S. Peña de la Vega, J.M. Slezak et al. // Kidney Int. – 2006. – Vol. 69(4). – P. 760-764.

6. Pinduli, I. Prevalence of urolithiasis in the autonomous city of Buenos Aires, Argentina / I. Pinduli, R. Spivacow, E. del Valle et al. // Urol. Res. – 2006. – Vol. 34, №1. – P. 8-11.

7. Strope, S.A. Weekend admission and treatment of patients with renal colic: a case of avoidable variation? / S.A. Strope, Z. Ye, J.M. Hollingsworth et al. // J. Urol. – 2009. – Vol. 73, № 4. – P. 720-724.

8. Brown, J. Diagnostic and treatment patterns for renal colic in US Emergency Department/ J. Brown // Int. Urol. Nephrol. – 2006. – Vol. 38. – P. 87 -92.

9. Tanthanuch, M. Urinary tract calculi in southern Thailand / M. Tanthanuch, A. Apiwatgaroon, C. Pripatnanont // J. Med. Assoc. Thai. – 2005. – Vol. 88, № 1. – P. 80-85.

10. Авдошин, В.П. Мочекаменная болезнь / В.П. Авдошин // Лечащий врач. – 2008. – № 1.– С. 42-46.

11. Simić-Ogrizović, S. The most important factor for active urinary stone formation in patients with urolithiasis / S. Simić-Ogrizović, V. Dopsaj, S. Jovicić et al. // Med. Pregl. – 2007. –Vol. 60. – Suppl 2. – P. 117-120.

12. Lambert, E.H. Analysis of 24-hour urine parameters as it relates to age of onset of cystine stone formation / E.H. Lambert, J.R. Asplin, S.D. Herrell, N.L. Miller // J. Endourol. – 2010. – Vol. 24. – P. 1179-1182.

13. Liu, C.C. Association of vitamin D receptor (Fok-l) polymorphism with the clinical presentation of calcium urolithiasis / C.C.Liu, C.H. Huang, W.J. Wu et al. // B.J. U. International. –2007. – Vol. 99, № 6. – P. 1534-1538.

14. Вощула, И.И. Мочекаменная болезнь. Этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика / И.И. Вощула. – Минск : ВЭВЭР, 2006. – С. 37, 44, 268.

15. Taylor, E.N. Demographic, dietary, and urinary factors and 24-h urinary calcium excretion / E.N. Taylor, G.C. Curhan // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 4(12). – P. 1980-1987.

16. Karabacak, O.R. Metabolic evaluation in stone disease metabolic differences between the pediatric and adult patients with stone disease / O.R. Karabacak, B. Ipek, U. Ozturk et al. // Urology. – 2010. – Vol. 76. – P. 238-241.

17. Kim, H.Y. Mitochondrial Ca(2+) uptake is essential for synaptic plasticity in pain / H.Y. Kim, K.Y. Lee, Y. Lu et al. //J. Neurosci. – 2011. – Vol. 31(36). – P.12982-12991.

18. Vyklický, L. Calcium-dependent desensitization of vanilloid receptor TRPV1: a mechanism possibly involved in analgesia induced by topical application of capsaicin / L. Vyklický, K. Nováková-Tousová, J. Benedikt et al. // Physiol. Res. – 2008. – Vol. 57. – Suppl 3. – P. 59-68.

19. Worcester, E.M. Renal function in patients with nephrolithiasis / E.M.Worcester, J.H. Parks, A.P. Evan, F.L. Coe // J. Urol. – 2006. – Vol. 176. – P. 600-603.

20. Tsuji, H. Analysis of bone mineral density in urolithiasis patients / H. Tsuji, T. Umekawa, T. Kurita et al. // Int. J. Urol. – 2005. – Vol. 12, № 4. – P. 335-339.

21. Vezzoli, G. Urinary calcium is a determinant of bone mineral density in elderly men participating in the InCHIANTI study / G. Vezzoli, L. Soldati, T. Arcidiacono et al. // Kidney Int. – 2005. – Vol. 67(5). – P. 2006-2014.

22. Taylor, E.N. Determinants of 24-hour urinary oxalate excretion/ E. N. Taylor, G. C. Curhan // Clin. J. Am . Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 3, № 5. – P. 1453-1460.

23. Taylor, E.N. DASH-style diet associates with reduced risk for kidney stones / E.N. Taylor, T.T. Fung, G.C. Curha // J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 20, №10. – P. 2253-2259.

24. Curhan, G.C. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones / G.C. Curhan, E.N. Taylor // Kidney Int. – 2008. – Vol. 73. – P. 489-496.

25. Ngo, T. C. Uric acid nephrolithiasis: recent progress and future directions / T.C. Ngo, D.G. Assimos // Rev. Urol. – 2007. – Vol. 9, № 1. – P. 17 -27.

26. Kuruma, H. Ammonium acid urate urolithiasis in Japan / H. Kuruma, T. Arakawa, S. Kubo et al. // Int. Urol. – 2006. – Vol. 13, № 5. – P. 498-501.

27. Ansari, M.S. Spectrum of stone composition: structural analysis of 1050 upper urinary tract calculi from northern India / M.S. Ansari, N.P. Gupta, A.K. Hemal et al. // Int. J .Urol. – 2005. – Vol. 12, № 1. – P. 12-16.

28. Singh, V.K. Cross-sectional study of kidney stones by laser-induced breakdown spectroscopy / V.K. Singh, A.K. Rai, P.K. Rai, P.K. Jindal // Lasers Med. Sci. – 2009. – Vol. 24, № 5. – P.749-759.

29 Costa-Bauza, A. Type of renal calculi: variation with age and sex /A. Costa-Bauza, M. Ramis, V. Montesinos et al. // World J. Urol. – 2007. – Vol. 25, № 4. – P. 415-421.

30. Karami, H. Does age affect outcomes of percutaneous nephrolithotomy? / H. Karami, M.M. Mazloomfard, A. Golshan et al. //Urol J. – 2010. – Winter; 7(1). – P.17-21.

31. Hodzic, J. Analgesia with acupuncture in extracorporeal shock wave lithotripsy of kidney stones--first results/ J. Hodzic, K. Golka, S. Selinski et al. // Urologe A. – 2007.– Vol. 46(7). – P. 740, 742-724, 746-747.

32. Davol, P.E. Success in treating renal calculi with single-access, single-event percutaneous nephrolithotomy: is a routine "second look" necessary / P.E. Davol, C. Wood, B. Fulmer // J. Endourol. – 2006. – Vol. 20, № 5. – P. 289-293.

33. Vakalopoulos, I. Development of a mathematical model to predict extracorporeal shockwave lithotripsy outcome / I. Vakalopoulos // J. Endourol. – 2009. – Vol.23, №6. – P. 891-897.

34. Halachmi, S. Shock wave lithotripsy for ureteral stones in the elderly male patient/ S. Halachmi, S. Meretyk // Aging Male. – 2006. – Vol. 9, № 3. – P. 171-174.

35. El-Nahas, A.R. Colonic perforation during percutaneous nephrolithotomy: study of risk factors / A.R. El-Nahas, A.A. Shokeir, A.M. El-Assmy et al. // Urology. – 2006. – Vol. 67, № 5. – P. 937-941.

36. Anagnoustou, T. Safeti and outcome of percutaneous nephrolithotomy in the elderliy: retrospective comparision to a younger patients group / T. Anagnoustou, T. Thompson, C.F. Ng et al. // J. Endourol. – 2008. – Vol. 22, № 9. – P. 2139-2145.

37. Fuganti, P. Predictiv factors for intrajperative complication in semirigidureteroscopy: analysis of 1235 ballistic ureterolitothripsies / P. Fuganti, S. Pires, R. Branco et al. // Urology. – 2008. – Vol. 72(4). – P. 770-774.

38. Abdelrahim, A.F. Rigid ureteroscopy for ureteral stones: factors associated with intraoperative adverse events / A. F. Abdelrahim, A. Abdelmaguid, H. Abuzeid et al. // J. Endourol. – 2008. – Vol. 22, № 2. – P. 277-280.

39. Leijte, J.A. Holmium laser lithotripsy for ureteral calculi: predictive factors for complications and success / J.A. Leijte, J.R. Oddens, T.M. Lock // J. Endourol. – 2008. – Vol. 22(2). – P. 257-260.

40. Yoshimura, K. Emergency drainage for urosepsis associated with upper urinary tract calculi / K. Yoshimura, N. Utsunomiya, K. Ichioka et al. // J. Urol. – 2005. – Vol. 173, №2. – P. 458-462.

SOME CHARACTERISTICS OF THE STONE DISEASE COURSE IN DIFFERENT AGE GROUPS

O.V. TEODOROVICH
N.B. ZABRODINA
I.M. DRAGUTA

Endoscopic urology department of Russian Medical Academy of the Post-Diploma Education. Central military clinic hospital, Republic of Moldova, Chisinau

e-mail: Ilariondragua@yahoo.com

The urolithiasis is one of topical problems of the modern medicine. The given disease mainly comes to light in patients at the working age. The offered review gives opinions of different authors reffering to the specificity of spreading, metabolism features, clinical displays, urolites structure, the results of patients treatment of the urolithiasis of different age groups.

Keywords: urolithiasis, metabolism, oxalate, uric acid.

УДК 616.611-002.151.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО МЕМБРАНОЗНОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

Д.И. БОТЕРАШВИЛИ[1], А.М. ЕСАЯН[1], А.Ш. РУМЯНЦЕВ[1], Л.С. КОЗИНА[2], Н.В. СОВЕТКИНА[2], А.Л. АРЬЕВ[3]

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

[2] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

[3] ГБО УВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова»

[1] e-mail: essaian.ashot@gmail.com

Целью исследования было изучить эффективность длительного применения комбинированной терапии цитостатиками и стероидными гормонами у больных с мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом (МПГН) в зависимости от возраста. Было обследовано 78 пациентов с морфологически доказанным МПГН, из них 51 моложе 60 лет и 27 старше 60 лет. Больные получали терапию стероидными гормонами и цитостатиками в течение 1 года. Переносимость терапии была удовлетворительной. Несмотря на наличие признаков нефросклероза, эффективность лечения была хорошей. Признаки нефротического синдрома были купированы и достигнута стойкая ремиссия у всех пациентов 1-й и 2-й группы через 12 месяцев от начала лечения.

Ключевые слова: мембранознопролиферативный гломерулонефрит, нефротический синдром, комбинированная терапия, побочные эффекты.

Введение. Хронический гломерулонефрит (ХГН) является одной из основных причин терминальной почечной недостаточности. Продление додиализной стадии ХГН за счет торможения прогрессирования нефросклероза и профилактика внепочечных осложнений представляет важную медико-социальную задачу [6, 18]. Одним из наиболее ярких клинико-лабораторных проявлений гломерулонефрита является нефротический синдром. Считается, что у взрослых около 30% случаев нефротического синдрома обусловлено мембранознопролиферативным гломерулонефритом (МПГН).

Пожилой возраст относят к немодифицируемым факторам риска развития ХБП [4, 5, 9, 17, 19, 20, 22, 23, 24, 25]. У пожилых пациентов МПГН встречается нечасто. Тем не менее, заболевание довольно быстро прогрессирует. При этом в качестве основного критерия прогрессирования рассматривается развитие терминальной почечной недостаточности, определяющей качество и продолжительность жизни пациентов, борьба с которой имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение [3, 7].

Концепция хронической болезни почек (ХБП) ориентирует врача на первичную и вторичную профилактику модифицируемых факторов риска. В то же время, очень мало внимания уделяется первичной профилактике немодифицируемых факторов риска.

Нам не встретилось исследований, посвященных особенностям лечения МПГН у лиц пожилого возраста.

В связи с этим мы поставили целью настоящего исследования изучить эффективность длительного применения комбинированной терапии цитостатиками и стероидными гормонами у больных с МПГН пожилого возраста.

Пациенты и методы. Для достижения поставленной цели обследовали 78 больных с морфологически подтвержденным МПГН. Пациентов распределили на 2 группы в зависимости от возраста. В 1-ю группу включили 51 больного в возрасте до 60 лет (условно – «молодые»), во 2-ю группу 27 человек, получавших лечение, старше 60 лет (условно – «пожилые»). В группе «молодых» было 25 мужчин и 26 женщин, средний возраст составил 40,9±1,7 лет. В группе «пожилых» было 10 мужчин и 17 женщин, средний возраст составил 65,8±1,5 лет. По половому составу группы не различались.

Все больные проходили полное нефрологическое обследование в условиях специализированного нефрологического стационара исходно, через 6, 12 и 24 месяца после начала лечения. Дебют гломерулонефрита был представлен нефритическим синдромом у 21 человек в 1-й группе (41,2%) и у 7 во 2-й группе (22,3%); соответственно – нефротическим синдромом у 30 человек (58,8%) в 1-й группе и у 21 человека (77,7%) – во 2-й группе. Таким образом, МПГН дебютировал во 2-й группе чаще с развития нефротического синдрома (ТМФ χ^2=3,95 $p<0,05$). На момент начала исследования нефротический синдром был выявлен у 42 человек (82,4%) в 1-й группе и у 23 человек (85,1%) – во 2-й группе, достоверных межгрупповых различий не выявлено (ТМФ

χ^2=1,65 p>0,1). Можно сделать вывод о том, что тяжесть МПГН за время заболевания увеличилась в обеих группах.

У «молодых» больных МПГН чаще начинался с нефритического синдрома (41,2% больных), затем постепенно трансформируясь в нефротический синдром, который к началу исследования отмечался у 82,4% пациентов 1 группы. Среди «пожилых» пациентов у 7 дебют заболевания был представлен нефритическим синдромом. Вероятность подобного начала болезни была выше у женщин (ОШ=2,5 ДИ 1,735-8,502 χ^2=3,486 p=0,022), вне связи с инфекционным фактором (ОШ=3,571 ДИ 1,934-8,662 χ^2=3,186 p=0,031). Достоверности влияния прочих факторов выявлено не было, вероятнее всего в связи с малочисленностью группы. У большинства «пожилых» больных заболевание сразу начиналось с нефротического синдрома (77,7% пациентов). К началу исследования частота НС у пациентов 1 и 2 групп не различалась и превышала 80%.

Длительность гломерулонефрита в обеих группах составила около 6 лет. У всех больных отмечалась артериальная гипертензия. В 1-й группе со средним систолическим АД 160±3 мм рт.ст. и средним диастолическим АД 92±1 мм рт. ст., во 2-й группе со средним систолическим АД 175±4 мм рт. ст. и средним диастолическим АД 98±3 мм рт. ст., различия между группами достоверны (p<0,05).

Диурез у всех обследованных оставался сохранным, однако отмечалось повышение уровня креатинина (0,120±0,009 ммоль/л в 1-й группе и 0,167±0,018 ммоль/л во 2-й группе, p<0,05) и мочевины (до 9,5±0,5 ммоль/л в 1-й группе и 10,4+0,7 ммоль/л во 2-й группе, p<0,05). Соответственно была снижена и СКФ (58,9±5,8 мл/мин в 1-й группе 49,4±2,5 мл/мин во 2-й группе, p<0,05). Высокая протеинурия (6,2+0,4 г/сут. в 1-й группе и 8,2±0,9 г/сут. во 2-й группе, p<0,05) сопровождалась снижением уровня альбумина (27,6±0,7 г/л в 1-й группе и 21,6±0,16 г/л во 2-й группе, p<0,05). Уровни билирубина и трансаминаз были нормальными. У всех больных отмечалась гиперлипидемия (общий холестерин 7,85±0,21 ммоль/л в 1-й группе и 8,53±0,51ммоль/л во 2-й группе, p>0,1). Дизэлектролитемии не наблюдалось. В клиническом анализе крови обращала на себя внимание тенденция к начальной анемии (гемоглобин 116,9±2,2 г/л в 1-й группе и 118,0+5,7 во 2-й группе, p>0,1) и увеличение СОЭ (30,5±3,7 мм/час в 1-й группе и 35,5±4,6 мм/час во 2-й группе, p>0,1).

Отеки отсутствовали только у 5 (9,8%) пациентов в 1-й группе. Незначительные отеки регистрировали у 9 пациентов (17,6%) в 1-й группе и только у 1 (3,7%) во 2-й группе (ТМФ χ^2=3,03 p=0,079). Умеренные отеки регистрировали у 18 пациентов (35,3%) в 1-й группе и у 9 (33,3%) во 2-й группе (ТМФ χ^2=0,031 p=0,862). Выраженные отеки регистрировали у 19 (37,3%) в 1-й группе и у 17 (62,9%) – во 2-й группе, ТМФ χ^2=4,69 p=0,030. Следовательно, отечный синдром был более выражен во 2-й группе.

В табл. 1 представлены результаты морфологического исследования нефробиоптатов. Сопутствующая патология была представлена следующими заболеваниями. ИБС выявлена в 1-й группе у 4, во 2-й у 17 человек (ТМФ χ^2=26,7 p=0,0001), хронический бронхит вне обострения в 1-й группе у 6, во 2-й у 7 человек (ТМФ χ^2=2,55 p=0,110), язвенная болезнь вне обострения в 1-й группе у 2, во 2-й группе у 7 человек (ТМФ χ^2=8,37 p=0,003). В 1-й группе ИБС проявлялась в форме стенокардии напряжения не выше II функционального класса. Во 2-й группе ИБС также проявлялась в виде стенокардии напряжения не выше II функционального класса, при этом у 3 пациентов в анамнезе (более 1 года до начала патогенетической терапии гломерулонефрита) был эпизод острого инфаркта миокарда без подъема сегмента ST. Только у этих больных отмечались признаки сердечной недостаточности не выше II функционального класса. У большинства обследуемых в 1-й группе сопутствующей патологии выявлено не было. При расчете индекса коморбидности Чарльсона для 1-й группы его значение составило 2,9±0,3 балла, а для 2-й группы 4,8±0,4 балла, p<0,05. Таким образом, заболеваемость во 2-й группе была выше за счет сердечно-сосудистой патологии и язвенной болезни.

После проведения обследования больным назначалось комбинированное лечение цитостатиками и глюкокортикостеридами по следующей схеме. Циклофосфан назначали в дозе 2 мг/кг массы тела, но не более 200 мг в сутки. Через 6 месяцев дозу циклофосфана снижали до 50 мг ежедневно, и пациенты продолжали принимать его еще в течение 1 года. Преднизолон назначали из расчета 1 мг/кг массы тела, но не более 80 мг в сутки. К 5-й неделе лечения дозу снижали на 10 мг, к 6-й неделе еще на 10 мг. В последующем проводили еженедельное снижение дозы (на 5 мг/нед) до 10 мг к 6-му месяцу от начала лечения. Поддерживающую дозу преднизолона (10 мг в день или 20 мг через день) пациенты продолжали принимать еще в течение 1 года.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Учитывая данные нефробиопсии, решение о начале комбинированной терапии у «пожилых» больных на первый взгляд могло показаться недостаточно обоснованным. Однако, с одной стороны, следовало учесть, что проводимая до этого симптоматическая

терапия была малоэффективна и при относительно небольшой давности основного заболевания отмечалось значительное снижение СКФ до уровня ХБП III стадии и увеличение числа пациентов с нефротическим синдромом. Кроме того, морфологические признаки активности воспалительного процесса были очевидны. С учетом темпов снижения выделительной функции почек можно было предполагать, что в ближайшей перспективе у пациентов 2-й группы возникнет необходимость в заместительной почечной терапии. С другой стороны, следует помнить, что годичная выживаемость пациентов старше 60 лет, получающих лечение гемодиализом, по данным британских исследователей, хотя и возросла за последние 10 лет, но составляет не более 75% [Castledine C]. При проведении непараметрического корреляционного анализа по Спирмену для 1-й группы были выявлены следующие взаимосвязи: для СКФ – с возрастом (Rs=-0,284 p<0,035), систолическим АД (Rs=-0,379 p<0,002), диастолическим АД (Rs=-0,305 p<0,013), уровнем креатинина (Rs=-0,666 p<0,0001), уровнем мочевины (Rs=-0,610 p<0,0001), уровнем общего белка (Rs=-0,276 p<0,05), количеством эритроцитов (Rs=0,429 p<0,0001), концентрацией гемоглобина (Rs=0,335 p<0,006); для суточной протеинурии – с концентрацией общего белка (Rs=-0,352 p<0,004), концентрацией альбумина (Rs=-0,291 p<0,012), уровнем холестерина (Rs=0,275 p<0,012).

Далее для 1-й группы выполнен множественный пошаговый регрессионный анализ, в который в качестве зависимой переменной включена СКФ, а в качестве независимых – возраст, систолическое АД, диастолическое АД, уровень креатинина, уровень мочевины, уровень общего белка, количество эритроцитов, концентрация гемоглобина. В результате получена математическая модель следующего вида.

СКФ, мл/мин=163,8 - 0,314×Мочевина - 0,209×Креатинин + 0,444×эритроциты - 0,248×Общий белок

R^2= 0,882 F=15,296 p<0,0001

Далее для 2-й группы выполнен множественный пошаговый регрессионный анализ, в который в качестве зависимой переменной включена СКФ, а в качестве независимых – возраст, систолическое АД, диастолическое АД, уровень креатинина, уровень мочевины, уровень общего белка, количество эритроцитов, концентрация гемоглобина. В результате получена математическая модель следующего вида.

СКФ, мл/мин=163,8 – 1,802×Мочевина - 0,879×Креатинин + 3,19×холестерин – 0,515×возраст

R^2= 0,974 F=9,460 p<0,022

В обеих группах была выявлена отрицательная взаимосвязь СКФ с возрастом, однако у «пожилых» больных она была выше. Во 2-й группе, в отличие от 1-й группы, не отмечалось взаимосвязи СКФ с выраженностью анемии. Следует отметить, что во 2-й группе отмечалась положительная взаимосвязь суточной потери белка с возрастом. Величина систолического и диастолического АД коррелировала не с СКФ, а с величиной суточной протеинурии.

Таблица 1

Результаты морфологического исследования до начала лечения в зависимости от возраста пациентов

Признак	1 группа n=51 <60 лет	2 группа n=27 >60 лет	p
Глобальный склероз, % клубочков	4,8 (ДИ 4,5-11,5)	35,5 (ДИ 30,1-47,5)	<0,0001
Сегментарный склероз	9 (17,6%)	10 (37.0%)	<0,05
Перигломерулярный склероз	0	10 (37,0%)	<0,0001
Эластофиброз артерий	7 (13,7%)	10 (37%)	<0,01
Интерстициальный фиброз	9 (17,6%)	12 (44.4%)	<0,01
Атрофия канальцев	9 (17,6%)	12 (44.4%)	<0,01
Гиалиноз артериол	3 (5,9%)	18 (66.7%)	<0,01

При сравнении двух математических моделей обращает на себя внимание, что помимо основных взаимосвязанных с СКФ показателей – концентрации креатинина и мочевины – имелись различия между пациентами моложе и старше 60 лет. Так, для лиц более молодого возраста дополнительными значимыми факторами оказались выраженность анемии и гипопротеинемии. Для пациентов старших возрастных групп в модель вошли концентрация холестерина и возраст. В связи с этим можно думать, что для пациентов 1-й группы степень снижения СКФ в большей мере зависела от активности МПГН, а для пациентов 2-й группы важное влияние оказывали выраженность атеросклероза и возрастные изменения в почках.

В табл. 2 показаны клинико-лабораторные данные через год от начала комбинированной терапии цитостатиками и глюкокортикоидами.

Несмотря на предпринятые усилия, ни в 1-й, ни во 2-й группах не удалось снизить систолическое АД до целевых значений, во 2-й группе величина систолического АД оставалась выше по сравнению с 1-й группой (135±1 в 1-й группе и 140±3 во 2-й группе, p<0,05). Кроме того, не было выявлено достоверной взаимосвязи снижения АД и улучшения функции почек, а также уменьшения выраженности симптомов нефротического синдрома. Это может быть обусловлено постепенным снижением эффективности нефропротективной терапии по мере прогрессирования нефросклероза. Артериальная гипертензия является одним из важных факторов прогрессирования ХБП [Black C.; Hanratty]. Однако нам не удалось достигнуть целевых значений АД.

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика больных через 12 месяцев от начала терапии

Показатель	1 группа n=51 <60 лет	2 группа n=27 >60 лет	p
Систолическое АД, мм рт. ст.	135±1	140±3	<0,05
Диастолическое АД, мм рт. ст.	87±1	87±1	НД
Протеинурия, г/сут.	1,9±0,4	2,8±0,4	<0,05
S_{Cr}, ммоль/л	0,122±0,032	0,143±0,015	<0,05
S_{Ur}, ммоль/л	9,5±0,5	10,9±1,1	НД
СКФ, мл/мин.	69,5±2,5	52,1±3,7	<0,05
Общий белок, г/л	65,2±1,0	62,5±1,2	НД
Альбумин, г/л	36,8±0,9	34,8±0,3	<0,05
Холестерин, ммоль/л	5,33±0,22	5,62±0,12	НД
S_K, ммоль/л	4,60±0,08	4,71±0,12	НД
S_{Na}, ммоль/л	138,5±0,3	138,7±0,6	НД
Билирубин, мкмоль/л	11,2±0,3	10,9±0,8	НД
АЛТ, Ед/мл	24,5±1,6	22,8±3,1	НД
АСТ, Ед/мл	25,6±1,7	25,3±3,9	НД
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	4,01±0,05	3,95±0,09	НД
Гемоглобин, г/л	129,4±1,9	125,1±3,9	НД
ЦП	0,92±0,01	0,92±0,01	НД
СОЭ, мм/час	28,5±3,1	27,0±1,5	НД

Можно думать, что это связано с недостаточным комплаенсом. Показано, что у больных с патологией почек несоблюдение врачебных рекомендаций отмечается в широком диапазоне 30-60% [12]. Отчасти это объясняют стоимостью лекарственной терапии [2], отчасти расстройствами нейро-эмоциональной сферы [1]. Так как у большинства пациентов АД сохранялось в диапазоне высокого нормального, мы полагаем, что антигипертензивная терапия не оказала решающего влияния на улучшение клинико-лабораторных показателей у наших пациентов.

Следует отметить, что максимальный антипротеинурический эффект у всех больных был достигнут в течение 12 месяцев от начала лечения. Тесно сопряженные с ним концентрации общего белка и альбумина плазмы крови нормализовались. Также к концу первого года лечения было отмечено умеренное снижение уровня азотемии и увеличение СКФ в обеих группах. Следовательно, проводимое лечение позволило не только купировать нефротический синдром, но и достоверно замедлить прогрессирование ХБП.

Частота побочных эффектов постепенно уменьшалась по мере снижения дозы цитостатиков и глюкокортикоидов. Так, через 12 месяцев угревая сыпь сохранялась только у больных 1-й группы (23,5%), лейкопению, анемию, артериальную гипертензию, обострение язвенной болезни не регистрировали ни у одного из больных. Частота стероидного диабета оставалась выше во 2-й группе (17,6% в 1-й группе и 25,9% во 2-й группе, p<0,01 44,4% во 2-й группе, p<0,001). Также во 2-й группе выше была частота эрозивного гастрита (5,9% в 1-й группе и 25,9% во 2-й группе, p<0,011).

Таким образом, частота побочных эффектов была выше во 2-й группе. Выраженность осложнений была умеренной, ни у одного из больных не потребовалась полная отмена терапии, за исключением пациентов с лейкопенией, которым цитостатики отменяли на срок не более 1-2 недель. Учитывая приведенные данные, считали переносимость лечения удовлетворительной.

Надеемся, что результаты нашего исследования убеждают в том, что тактика ведения пожилых больных с гломерулонефритом принципиально не должна отличаться от таковой у более молодых пациентов.

Выводы:

1. Комбинированная терапия цитостатиками и кортикостероидами одинаково эффективна при лечении пациентов старше и моложе 60 лет.

2. Для достижения стойкого эффекта необходимо применение комбинированной терапии не менее 12 месяцев. Отмена лечения на более ранних сроках неизбежно приведет к обострению МПГН как у «молодых», так и у «пожилых» больных.

3. Переносимость патогенетической терапии хуже у пациентов старше 60 лет. Это требует коррекции дозы используемых препаратов, но не является причиной прекращения лечения.

4. Комбинированная терапия позволяет замедлить прогрессирование ХБП как у «молодых», так и у «пожилых» пациентов с МПГН.

Литература

1. Психологическая адаптация к болезни у лиц с хронической почечной недостаточностью. Сообщ. 2. Результаты экспериментально-психологического исследования / И.А. Васильева, Б.В. Иовлев, Р.О. Серебрякова, Е.В. Ткалина, О.Ю. Щелкова // Обозрение психиатрии и мед. психологии. – 2008. – № 4. – С. 8-11.

2. Гуревич, К.Г. Комплаенс больных, получающих гипотензивную терапию / К.Г.Гуревич // Качественная клиническая практика. – 2003. – № 4. – С. 53-58.

3. Макарова, Ю.А. Ретроспективная оценка течения хронического гломерулонефрита дебютировавшего в детском возрасте / Ю.А. Макарова, А.Н. Шишкин, М.В. Эрман // Нефрология. – 2006. – № 3. – С. 38-42.

4. Сафарова, Г.Л. Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований / Г.Л. Сафарова // Успехи геронтол. – 2009. – Т. 22, № 1. – С. 49-59.

5. Смирнов, А.В. Превентивный подход в современной нефрологии / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, А.М. Есаян и др. // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 3. – С. 7-14.

6. Смирнов, А.В. Кардио-ренальный континуум; патогенетические основы превентивной нефрологии / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 3. – С.7-15.

7. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г.К аюков и др. // Нефрология. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 7-13.

8. Agarwal, R. Effects of statins on renal function / R.Agarwal // Am J Cardiol. – 2006. – Vol. 97, № 5. – P. 748-755.

9. Antón-Pérez, G. Vascular accesses in haemodialysis: a challenge to be met/ G. Antón-Pérez, P. Pérez-Borges, F. Alonso-Almán, N. Vega-Díaz // Nefrologia. – 2012. – Vol. 32, № 1. – P. 103-107.

10. Early referral strategies for management of people with markers of renal disease: a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, cost-effectiveness and economic analysis / C. Black, P. Sharma, G. Scotland et al. // Health Technol Assess. – 2010. – Vol. 14, № 21. – P. 1-184.

11. Castledine, C. Chapter 6: Survival and Causes of Death of UK Adult Patients on Renal Replacement Therapy in 2009: National and Centre-Specific Analyses / C. Castledine, R. Steenkamp, T. Feest, C.R. Tomson // Nephron Clin Pract. – 2011. – Vol. 119, Suppl 2. – P. 107-134.

12. Anxiety, depression, and quality of life in patients with familial glomerulonephritis or autosomal dominant polycystic kidney disease / B.P.de Barros, J.L. Nishiura, I.P.Heilberg, G.M.Kirsztajn // J Bras Nefrol. – 2011. – Vol. 33, № 2. – P. 120-128.

13. Drummond, M.J. Nutritional and contractile regulation of human skeletal muscle protein synthesis and mTORC1 signaling / M.J. Drummond, H.C. Dreyer, C.S. Fry et al. // J Appl Physiol. – 2009. – Vol. 106, № 4. – P. 1374-1384.

14. Fry, C. S.Blood flow restriction exercise stimulates mTORC1 signaling and muscle protein synthesis in older men / C.S. Fry, E.L. Glynn, M.J. Drummond et al. // J Appl Physiol. – 2010. – Vol. 108, № 5. – P. 1199-1209.

15. Fry, C.S. Aging impairs contraction-induced human skeletal muscle mTORC1 signaling and protein synthesis / C.S. Fry, M.J. Drummond, E.L. Glynn et al. // Skelet Muscle. – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 11-16.

16. Hanratty, R. Incident chronic kidney disease and the rate of kidney function decline in individuals with hypertension / R. Hanratty, M. Chonchol, L. Miriam Dickinson et al // Nephrol Dial Transplant. – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 801-807.

17. Kucirka, L.M. Association of race and age with survival among patients undergoing dialysis / L.M. Kucirka, M.E. Grams, J. Lessler et al. // JAMA. – 2011. – Vol. 306, № 6. – P. 620-626.

18. Lee, CC. Long-term modality-related mortality analysis in incident dialysis patients / C.C. Lee, C.Y. Sun, M.S. Wu // Perit Dial Int. – 2009. – Vol. 29, № 2. – P. 182-190.

19. Levey, A.S. Definition and classification of chronic ridney disease: a position statement from Kidney disease Improving Global Outcomes (KDIGO) / A.S. Levey, K.U. Eckhardt, Y. Tsukamoto et al. // Kidney Int. – 2005. – Vol. 67, № 6. – P. 2089-2100.

20. Manjunath, G. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly / G. Manjunath, H. Tighiouart, J. Coresh et al.// Kidney Int. – 2003. – Vol. 63. – P. 1121-1129.

21. Shurraw, S. Statins for treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease / S. Shurraw, M. Tonelli // Perit Dial Int. – 2006. – Vol. 26, № 5. – P. 523-539.

22. Smith, S.C. Jr AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation / S.C. Smith, E.J. Benjamin, R.O. Bonow et al. // Circulation. – 2011. – Vol. 124, № 22. – P. 2458-2473.

23. VanDeVoorde, R.G. Hypertension and CKD/ R.G. VanDeVoorde, M.M. Mitsnefes // Adv Chronic Kidney Dis. – 2011. – Vol. 18, № 5. – P. 355-361.

24. Visser, A.Exploration of the difference in incidence of renal replacement therapy in elderly patients in Flanders and the Netherlands – a comparison of referral policy / A. Visser, P. Sunaert, C.F. Franssen et al. // Nephrol Dial Transplant. – 2012. – Vol. 27, № 1. – P.338-344.

25. Walter, S. Genetic, Physiological and Lifestyle Predictors of Mortality in the General Population / S. Walter, J. Mackenbach, Z. Vokó et al. // Am J Public Health. – 2012. – Vol. 102, № 4. – P. 3-10.

AGE FEATURES OF TREATMENT OF IDIOPATHIC MEMBRANOPROLIFERATIV GLOMERULONEPHRITIS

D.G. BOTERASHVILI[1], A.M. ESAYAN[1], A.SH. RUMYANTSEV[1], L.S. KOZINA[2], N.V. SOVETKINA[2], A.L. ARIEV[3]

[1] Saint Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov

[2] Saint Petersburg institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS

[3] Ministry of Public Health and Social Affairs of Russian Federation, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

e-mail: essaian.ashot@gmail.com

The aim of the study was to investigate the effectiveness of long application of the combined therapy by cytostatics and steroid hormones at patients with morphologically proved membranoproliferative glomerulonephritis depending on age. There were 51 patients younger than 60 and 27 patients older than 60 years old investigated. Patients received therapy of steroid hormones and cytostatics within 1 year. Acceptability of therapy was satisfactory. Despite the presence of nephrosclerosis signs, the efficiency of treatment was good. Signs of a nephrotic syndrome were proof remission at all patients of groups 1 and 2 in 12 months from the beginning of the treatment.

Key words: membranoproliferative glomerulonephritis; nephritic syndrome; combined therapy; side effects.

УДК 612.67+616-083

ХАРАКТЕР ПРОБЛЕМ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С СОМАТИЧЕСКИМИ НЕОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В КОНТЕКСТЕ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ

И.П. ПОНОМАРЕВА[1], Л.Ю. ВАРАВИНА[2], Т.И. ТИТЕНКО[2]

[1] Белгородский государственный национальный исследовательский университет

[2] МБУЗ «Городская клиническая больница №1», г. Белгород

e-mail: ponomareva@bsu.edu.ru

В статье рассматривается проблема оказания паллиативной помощи гериатрическим больным с хроническими соматическими неонкологическими заболеваниями в соответствии с современной концепцией: помощь предлагается в течение всей траектории болезни наряду с радикальным лечением и интегрируется в существующую систему здравоохранения.

Для выявления потребности в паллиативной помощи больным старшей возрастной группы с соматической неонкологической патологией и решения организационных вопросов необходима предварительная гериатрическая оценка и анализ имеющихся проблем. В статье приводятся данные проведенного авторами исследования, целью которого было выявление и оценка проблем медико-социального, физического и социально-психологического характера у пациентов с соматической неонкологической патологией в контексте оказания паллиативной помощи.

Ключевые слова: паллиативная помощь, гериатрия, медико-социальные проблемы.

В связи со старением популяции вопрос паллиативной помощи встал особенно остро в гериатрии. Г.А. Новиков с соавт. (2008, 2010) полагают, что этот вид помощи может рассматриваться в качестве неотъемлемой части общей системы медицинского обслуживания и интегрировать в систему лечения основного заболевания [2, 4].

Паллиативная помощь складывается из двух больших компонентов — это облегчение страданий больного на протяжении всего периода болезни (наряду с радикальным лечением) и медицинская помощь в последние месяцы, дни и часы жизни. По данным ряда авторов (Новиков Г.А., Рудой С.В., Вайсман М.А., Самойленко В.В., Ефимов М.А., 2010), помощь должна предлагаться по мере возникновения потребностей до того, как их станет невозможно удовлетворить [2, 3, 4].

Особенностью гериатрической соматической патологии неонкологической природы может быть даже более длительный временной период, когда больной потенциально нуждается в паллиативной помощи и лечении.

Рис. 1. Траектория болезни (Г.А. Новиков, 2009)

Для выявления потребности в паллиативной помощи больным старшей возрастной группы с соматической неонкологической патологией и решения организационных вопросов необходима предварительная гериатрическая оценка и анализ имеющихся проблем.

Цель исследования – выявление и оценка проблем медико-социального, физического и социально-психологического характера у пациентов с соматической неонкологической патологией.

Методы исследования. Изучение жалоб, анамнеза, а также статистическая обработка результатов анкетирования, проводимого среди пациентов старше 60 лет, обратившихся за медицин-

ской помощью к участковым терапевтам по поводу хронических неонкологических заболеваний. Критерии включения в группу исследования – клинически достоверные признаки прогрессирования хронического заболевания, подтвержденные данными физикального и инструментального обследования. Критерии исключения – онкологические заболевания и болезни крови. Основные заболевания, по поводу которых гериатрические пациенты обратились за помощью, традиционны для этого возраста: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хронический обструктивный бронхит и бронхиальная астма, деформирующий остеоартроз.

Нужно учитывать тот факт, что одной из главных проблем соматической патологии лиц пожилого и старческого возраста является полиморбидность, а также множественность симптомов, обусловленных не только основной нозологией, но связанных с сопутствующими заболеваниями [1]. Кумулятивное действие множественных проблем может быть намного сильнее, чем воздействие любой отдельно взятой болезни.

Анкета, предлагаемая респондентам, состояла из нескольких блоков вопросов, позволяющих выявить медико-социальные, физические и социально-психологические проблемы. Кроме того, оценивалась способность к независимому существованию и самообслуживанию по 100-бальной шкале Бартелла.

Результаты исследования. В исследовании приняли участие 112 пациентов (n=112), возраст которых составил 60-80 лет и старше. В общей выборке мужчин – 34 человека (30,4%), женщин – 78 человек (69,6%). Уровень образования: начальное – 30,0%, среднее – 29,0%, среднее специальное – 27,0%, высшее – 14,0%. Семейное положение: одиноки – 60% (смерть второго супруга, разведены), состоят в браке – 40% респондентов. Проживает в отдельной квартире – 79% пожилых и стариков, в частном доме – 21%.

Из общего числа не состоящих в браке 67,7% не чувствуют себя одинокими, т.к. проживают с детьми или родственниками. 32,3% респондентов ощущают свое одиночество, ссылаясь на одинокое проживание и невнимание детей и родственников.

В ходе исследования было выявлено, что 77,0% пожилых и стариков считают себя верующими людьми. Это помогает им переносить жизненные трудности, а также трудности, связанные с болезнями. 7% респондентов не относят себя к числу верующих, 16% – затруднились ответить на этот вопрос.

Материальное положение в настоящее время играет значительную роль, от него зависит и общая удовлетворенность настоящей жизнью. Так, оценивая свое материальное положение, респонденты ответили следующим образом: не могут свести концы с концами – 44 человека (39,3%); считают, что денег достаточно, чтобы прожить одному – 36 человек (32,2%); полагают, что доход достаточен, а потому готовы помочь близким – 22 человека (19,6%); имеют отложенные деньги – 10 человек (8,9%)(рис. 2).

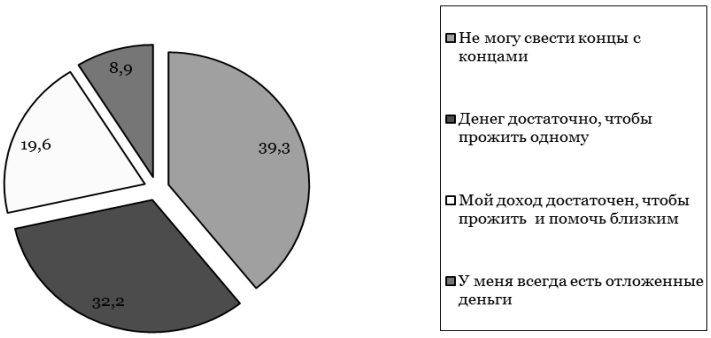


Рис. 2. Распределение респондентов по субъективной оценке материального положения, %

Платные медицинские услуги готовы получать только 8% гериатрических больных, участвующих в исследовании, остальные респонденты подобный подход к оказанию медицинских услуг категорически отрицают. Что касается социально-бытовых услуг, то 72% пациентов не готовы получать их платно.

Состояние своего здоровья пациенты пожилого и старческого возраста оценили следующим образом: хорошее состояние здоровья – у 5,3%, удовлетворительное – у 43,8%, плохое – у 40,2%, очень плохое – у 10,7%% (рис. 3).

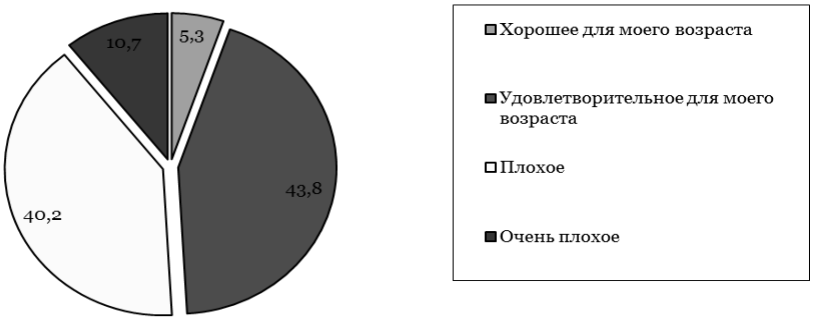


Рис. 3. Распределение респондентов по субъективной оценке состояния своего здоровья, %

В ходе исследования респондентам предлагалось указать самые важные факторы, которые больше всего влияют на состояние их здоровья. По мнению лиц пожилого и старческого возраста, на их здоровье, в первую очередь, влияет возраст (46,4%), затем нестабильность жизни в стране (38,4%), недоступность медицинской помощи (23,2%), озлобленность людей (17,9%), одиночество (11,6%), невнимание родственников (7,1%).

В ходе наблюдения был выявлен спектр многочисленных симптомов, требующих коррекции, а также паллиативного лечения и активно влияющих на качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста (см. табл.). В группу сравнения вошли пациенты в возрасте 50-59 лет (n=51).

Таблица

Распространенность основных патологических симптомов у пациентов с соматической неонкологической патологией, %

Симптомы	50-59 лет	60-80 лет и старше
Боль в суставах ног, мешающая передвигаться	41,2	54,5
Боль в спине	37,3	23,2
Частые боли в суставах рук, мешающие работать по дому	25,5	27,7
Затруднения при ходьбе из-за того, что плохо слушаются ноги	13,7	33,0
Ухудшение памяти	13,7	29,5
Головокружение	41,2	42,9
Головные боли	43,1	46,4
Сжимающие и давящие боли за грудиной	25,5	33,0
Одышка	54,9	42,0
Отеки на ногах	39,2	35,7
Артериальная гипертензия	58,8	58,9
Снижение зрения	49,0	60,7
Снижение слуха	5,9	22,3
Запоры	9,8	12,5

Кроме стандартного изучения жалоб, анамнеза и результатов, полученных при физикальном обследовании, определялась способность к независимому существованию и самообслуживанию по 100-балльной шкале Бартелла. Она отражает потребность старого человека в посторонней помощи и снижение его способности в осуществлении самообслуживания. Анализ выявленных потребностей в медицинском уходе показал, что в старшей возрастной группе 34 человека (30,3%) наибольшие затруднения испытывают при приеме ванны, одевании, передвижении и подъеме по лестнице, нуждаясь в частичной помощи и наблюдении. В группе старше 80 лет 2 пациента (1,8%) имели отдаленные последствия перенесенного инсульта и потому нуждались в постоянном постороннем уходе (10 баллов по шкале Бартелла).

При оценке потребностей в медицинской помощи выявлено следующее распределение: 82,3% пациентов с соматической неонкологической патологией нуждались в медикаментозном ле-

чении; 62,9% – в постоянном контроле артериального давления; 41,9% – в инъекциях лекарственных препаратов; 48,4% – в физиотерапевтической реабилитации; 19,4% – в заборе анализов на дому для проведения диагностических исследований; 8,1% – в перевязках и обработке пролежней.

Говоря о предпочтительном месте получения медицинской помощи, респонденты старшей возрастной группы традиционно выбирают стационар – 46%, дневной стационар – 15%, поликлинику – 13%, хотели бы получать медицинскую помощь на дому – 22% пациентов.

В ходе проведенного исследования были проанализированы медико-социальные услуги, которые получают больные. Результаты распределились следующим образом: помощь в самообслуживании – 2,7%, помощь сиделки – 1,8%, помощь в работах по дому – 0,9%, приготовление пищи – 3,6%,снабжение продуктами и товарами – 5,4%, финансовая помощь – 4,5%, справочные услуги – 2,7%, психологическая помощь – 5,4%, медицинский уход – 5,4%, помощь в приобретении протезов и устройств – 0,9%.

В случае необходимости длительного ухода большинство гериатрических больных ожидают помощь только от своих родственников и детей – 73,2%, надеются на знакомых и соседей – 13,4%, на социальные службы, к сожалению, надеются только 3,6% опрошенных. На помощь медицинских учреждений – 6,2%, надеются только на себя – 5,4%, обратиться не к кому – 3,6%.

Таким образом, наибольшая нагрузка по обеспечению ухода за пожилыми и престарелыми больными с соматическими неонкологическими заболеваниями традиционно ложится на родных. Это необходимо учитывать при организации паллиативной помощи данной категории больных, а также их семьям в вопросах обеспечения длительного ухода.

Паллиативная помощь представляет собой направление медико-социальной деятельности, целью которого является улучшение качества жизни больных и их семей, столкнувшихся с трудностями уносящего жизнь заболевания, путем предотвращения страдания и избавления от него, благодаря ранней диагностике, тщательной оценке и лечению боли и других проблем, физических, психосоциальных и духовных (Wold Health Organization, Geneva, 2002).

Наиболее желательной формой медико-социальной помощи пациенты пожилого и старческого возраста считают квартиру в жилом доме с комплексом медицинских и социальных услуг – 27,7%, пансионат для ветеранов войн и труда – 2,7 %, дом-интернат с постоянным пребыванием – 3,6%, центр медико-социальной помощи с дневным пребыванием – 8,9%, помощь на дому – 29,5%.

В процессе наблюдения оценивалось также социально-психологическое самочувствие лиц пожилого и старческого возраста. Проблемы социально-психологического характера могут оказывать влияние на качество жизни, а также усугублять имеющиеся многочисленные симптомы заболеваний. Так, сложные взаимоотношения с окружающими отмечались у 19,4% респондентов, бессонница и прерывистый сон – 37,5%, повышенная раздражительность – 41,1%, постоянные мысли о прошлом, о детях и семье – 23,2%, отсутствие способности что-либо решать – 10,7%, потеря интереса в жизни – 11,6%, трудности в преодолении жизненный проблем – 34,8%, критика со стороны окружающих – 11,6% (рис. 4).

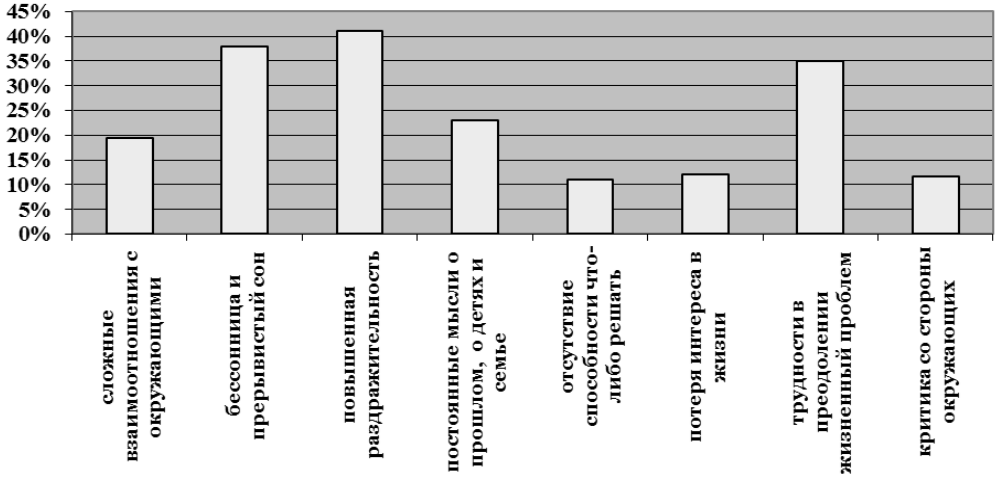


Рис. 4. Частота психологических проблем гериатрических пациентов с соматической патологией

Обращает на себя внимание тот факт, что 35% респондентов гораздо меньше, чем раньше, интересуются происходящим за порогом дома, 14% – не интересуются совсем. В то же время 41% стариков сохранили интерес к жизни, и даже больше, чем 10-15 лет назад.

Вывод: гериатрические больные с соматической неонкологической патологией имеют множественные проблемы медико-социального, социально-психологического характера, а также физические проблемы, выходящие за рамки одной нозологии и требующие мультидисциплинарного подхода для их решения. Полученные данные могут быть использованы в медицинской и социальной службе при решении организационных вопросов в области паллиативной помощи лицам пожилого и старческого возраста, а также для подготовки специалистов, работающих в этой области.

Литература

1. Лазебник, Л.Б. Полиморбидность и старение / Л.Б.Лазебник // Клиническая геронтология. – 2005. – № 12. – С.16-19.
2. Новиков, Г.А. Современное состояние и перспективы развития паллиативной помощи в Российской Федерации / Г.А. Новиков, С.В. Рудой, М.А. Вайсман, В.В. Самойленко, Б.М. Прохоров, М.А. Ефимов // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2008. – № 3. – С.5-11.
3. Новиков, Г.А. Паллиативная помощь больным с тяжелой хронической сердечной недостаточностью / Г.А. Новиков, С.В. Рудой, М.А. Вайсман, В.В. Самойленко, М.А. Ефимов // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2008. – № 4. – С.5-10.
4. Новиков, Г.А. Стандарты паллиативной помощи: обзор европейских рекомендаций / Г.А. Новиков, В.В. Самойленко, С.В. Рудой, М.А. Вайсман //Паллиативная помощь и реабилитация. – 2010. – № 4. – С. 6-10.
5. Совершенствование паллиативной помощи пожилым людям / ВОЗ Европа. – Женева : ВОЗ, 2005. – С. 40-46.
6. Сокорева, И.Е. Проблемы пожилого пациента: взгляд менеджера сестринского дела / И.Е. Сокорева // Клиническая геронтология. – 2005. – № 9. – С. 120-121.

THE CHARACTER OF THE PROBLEMS OF THE GERIATRIC PATIENTS WITH CHRONIC SOMATIC NON-ONCOLOGICAL DISEASES IN THE CONTEXT OF PALLIATIVE HELP

I.P. PONOMAREVA [1]
L.YU. VARAVINA [2]
T.I. TITENKO [2]

[1)] Belgorod National Research University

[2)] Belgorod City Clinical Hospital № 1.

e-mail: ponomareva@bsu.edu.ru

The article is devoted to the problem of providing palliative help to geriatric patients with chronic somatic non-oncological diseases. According to the modern conception the help is provided during the whole disease course with radical treatment and it is integrated into the modern system of health service.

To discover the needs in palliative help to geriatric patients with somatic non-oncological pathology and to answer some organizing questions the prior geriatric estimation and the analysis of problems are necessary.

The article includes the data of the research. The purpose of this research is the discovering and the estimation of medical, social, physical and psychological problems of patients with somatic non-oncological pathology in the context of providing palliative care.

Keywords: palliative care, geriatrics, medical and social problems.

УДК 616.34:616.22

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ INSITU ГИБРИДИЗАЦИЯ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РЕЦИДИВА РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В ПЕРВЫЕ 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ЛИЦ СТАРЧЕСКОГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Г.А. РЫЖАК
А.С. ПУШКИН

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

e-mail: pushkindoc@mail.ru

В статье изложены результаты опыта применения методики флуоресцентной in situ гибридизации (FISH) в ранней диагностике рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря у 103 пациентов среднего, пожилого и старческого возраста, перенёсших трансуретральную резекцию мочевого пузыря.

Ключевые слова: гериатрия, рак мочевого пузыря, флуоресцентная in situ гибридизация, трансуретральная резекция, пожилой и старческий возраст.

Во многих развитых странах за последнее время значительно возросла численность пожилого населения. В результате сокращения рождаемости и увеличения продолжительности жизни население все большего числа стран будет стремительно стареть. В период с 2005 по 2050 годы половина прироста численности населения в мире будет являться результатом роста численности населения в возрасте старше 60 лет. Таким образом, население в возрасте старше 60 лет увеличится практически в два раза (с 245 миллионов человек в 2005 году до 406 миллионов в 2050 году). Например, в Российской Федерации в 2000 г. в возрасте старше 65 лет было около 18 миллионов человек, а в 2020 г., по прогнозам, их будет уже 21 миллион человек [1]. В Германии на 82 миллиона населения приходится 17% людей в возрасте старше 60 лет, а к 2020 г. их численность повысится до 22% от ожидаемой общей численности населения. В США к 2020 г. ожидается увеличение численности людей старших возрастных групп на 5 миллионов человек [2].

В структуре онкологических заболеваний населения России рак мочевого пузыря (РМП) занимает 8-е место среди мужчин и 18-е место среди женщин. Ежегодно в России регистрируется 11267 больных с впервые выявленным диагнозом РМП [3]. РМП занимает седьмое место в мире среди общего количества онкологических заболеваний [4] и четвёртое среди общего количества злокачественных новообразований, диагностируемых у мужчин в Соединённых Штатах и европейских странах [5]. Опухоли мочевого пузыря превалируют среди новообразований мочевого тракта и составляют 70% от их числа. Около 80% пациентов относятся к возрастной группе 50-80 лет, а пик заболеваемости приходится на 7-е десятилетие жизни. Уровень смертности от этого заболевания во многих индустриально развитых странах составляет от 3% до 8,5% [6].

Лечение поверхностного РМП начинают с трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря (за исключением больных с тотальным поражением мочевого пузыря, им показана цистэктомия). В 40-80% случаев после ТУР в течение 6-12 месяцев развивается рецидив, а у 10-25% больных инвазивный рак. После ТУР мочевого пузыря пациентам рекомендуется проходить динамическое наблюдение, включающее ряд регулярных диагностических исследований, в том числе: цистоскопическое исследование с цитологическим анализом мочи, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза в первые 2 года 1 раз в 3 месяца [7].

Генетические нарушения появляются уже на начальных стадиях развития опухоли и являются основными определяющими факторами малигнизации. Флуоресцентная in situ гибридизация (FISH) является цитогенетической технологией, которая используется для анализа хромосомных нарушений в исследуемых клетках. FISH использует флуоресцентные метки в исследовании ДНК, которые крепятся к центромерам хромосом или уникальным участкам для обнаружения клетки с числовыми, структурными нарушениями, показательными для злокачественного развития [8]. В настоящее время становится широко популярна FISH-методика с высокой чувствительностью и специфичностью для обнаружения РМП, использующая четыре флуоресцентные метки, выявляющие цитогенетические транслокации в хромосомах 17, 3 и 7 и локус-специфический ген 9p21 – ген из семейства опухолевых супрессоров, в 9-й хромосоме [9, 10, 11].

В приказе Минздравсоцразвития РФ от 07.12.2004 г. № 303 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным злокачественным новообразованием мочевого пузыря» не упоминается о цитогенетическом исследовании клеток эпителия мочевого пузыря. Ввиду роста популярности данной методики как в Российской Федерации, так и в мировой практике возникает вопрос о целе-

сообразности включения её в стандарт диагностики РМП, в частности для лиц пожилого и старческого возраста.

Цель данного исследования заключалась в определении целесообразности включения методики флуоресцентной in situ гибридизации в стандартный алгоритм диагностики рецидива рака мочевого пузыря после ТУР мочевого пузыря применительно к лицам пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы. Проведено обследование 103 человек, проходящих диспансерное наблюдение по поводу поверхностного рака мочевого пузыря после ТУР. Обследуемые лица по результатам наблюдения в течение 12 месяцев после ТУР мочевого пузыря были разделены на 3 группы: 1 группа – пациенты в возрасте от 35 до 59 лет (средний возраст), 31 человек; 2 группа – 60-74 года (пожилой возраст), 37 человек; 3 группа – 75-86 лет (старческий возраст), 35 человек. Всем пациентам в течение 12 месяцев после ТУР мочевого пузыря каждые 3 месяца было проведено однотипное обследование, включающее цистоскопию с последующей гистологией и FISH-методикой.

Методика FISH осуществлялась на реагентах компании ABBOTT (США). Набор UroVysion™ Multi-color FISH Probe Mixture включал флуоресцентные ДНК-зонды для определения анеуплоидии хромосом 3, 7 и 17 и утраты локуса 9p21 в образцах мочи больных раком мочевого пузыря (CEP 3 SpectrumRed™, CEP 7 SpectrumGreen, CEP 17 SpectrumAqua, LSI 9p21 (p16) SpectrumGold™). Производился забор утренней мочи (первая, около 7 ч. 30 мин.) в стеклянную емкость (объем 50 мл). После сбора 33 мл мочи добавляли в пробирку, содержащую 17 мл CarboWax, и перемешивали, переворачивая пробирку. Хранились образцы при t 4оС, пока продолжался процесс подготовки. Далее из полученной смеси выделяли клеточную суспензию путем центрифугирования при 1000 об./мин. (600 g) согласно протоколу. Для приготовления препаратов использовали стекла с 3 лунками, количество клеточной суспензии от 10-30 мкл в зависимости от осадка, хранение препаратов -20оС; предварительная обработка препаратов – согласно лабораторному протоколу для прямомеченных зондов; денатурация и гибридизация – прибор «Thermobrite» (Abbott Molecular, США); постгибридизационная обработка – по протоколу. Анализ готовых препаратов производился на микроскопе ZEISS AXIO Imager.M2, Германия, с использованием световых фильтров компании ABBOTT Vysis®, США: SpectrumRed, SpectrumGreen, SpectrumAqua, SpectrumGold. Препараты анализировались сканирующим методом. Критерии отбора морфологически аномальных (предположительно злокачественных) клеток: большой размер ядра; неправильная форма ядра; «пятнистость» DAPI окраски. Клеточные кластеры: клетки в кластере при наложении клеток друг на друга не учитывались. Результат считался FISH-положительным, если в 4 из 25 аномальных клеток обнаруживалось увеличение количества сигналов по 2 и более хромосомам (3, 7 или 17) в одной и той же клетке, или более чем в 12 из 25 аномальных клетках отсутствует сигнал 9p21. Если это условие не соблюдалось, то препарат анализировали до тех пор, пока не было обнаружено 4 клетки с увеличенным количеством сигналов по 3,7 и 17 хромосомам или 12 клеток с отсутствием сигнала 9p21.

Результаты. Согласно гистологическому исследованию из общей группы (103 человека) выявлен рецидив заболевания у 17 пациентов, однако результаты методики FISH оказались выше, согласно её результатам рецидив возможен у 34 человек. Общее количество рецидивов во всей выборке (103 человека) на срок 12 месяцев после ТУР мочевого пузыря соответствует данным отечественной и зарубежной литературы. При ретроспективном анализе через 12 месяцев после начала исследования выявлено 15 пациентов, у которых диагноз рецидива рака мочевого пузыря подтверждён гистологически и методикой FISH, при этом средний срок обнаруженного рецидива составил 9,6 месяцев при проведении гистологического исследования и 8,5 при проведении FISH-диагностики. Таким образом, FISH-диагностика позволила обнаружить рецидив РМП на 1 месяц раньше ($p<0,05$).

Данные исследования, проведенного в трех группах, представлены в таблице. В первой группе FISH-диагностика позволила обнаружить рецидив в среднем через 8,6 месяца, в то время как при проведении стандартного гистологического метода исследования этот временной период составил 9,6 мес. Во второй группе были определены следующие сроки возникновения рецидива: 7,9 и 9,4 мес. при проведении FISH-диагностики и стандартного гистологического исследования, соответственно. В третьей группе рецидив был обнаружен через 8,5 мес. (данные FISH-диагностики) и 9,6 мес. (результаты гистологического исследования).

В первой группе (пациенты среднего возраста) выявлено наименьшее количество пациентов с рецидивами.

Во второй группе (пожилой возраст) максимальная разница в сроках обнаружения рецидива при проведении данных методик составила 1,45 месяца ($p<0,05$). Проведение FISH-диагностики рецидива РМП было наиболее оправдано именно у лиц пожилого возраста.

Поскольку высокий риск возникновения рецидива РМП сохраняется на протяжении второго года, мы сочли целесообразным продолжать данное исследование, о результатах которого мы доложим позже.

Таблица

Результаты обследования пациентов, перенесших трансуретральную резекцию мочевого пузыря

Метод исследования	Сроки после ТУР мочевого пузыря, мес.				Всего	Средний срок возникновения рецидива, мес.
	3	6	9	12		
Группа 1. 35-59 лет, n=31						
FISH (+)	1	2	2	3	8	8,6±0,5
FISH (-)					23	
Гистологическое исследование (+)	0	1	2	2	5	9,6±0,75
Гистологическое исследование (-)	0	0	0	0	26	
Группа 2. 60-74 лет, n=37						
FISH (+)	2	4	5	3	14	7,9±1
FISH (-)					23	
Гистологическое исследование (+)	0	2	3	3	8	9,4±1
Гистологическое исследование (-)					29	
Группа 3. 75-86 лет, n=35						
FISH (+)	1	2	5	4	12	8,5±1,5
FISH (-)					23	
Гистологическое исследование (+)	0	1	1	2	4	9,6±0,5
Гистологическое исследование (-)					31	

Примечание: FISH (+) – количество пациентов, у которых по результатам FISH методики выявлен положительный результат; FISH (-) - количество пациентов, у которых по результатам FISH методики выявлен отрицательный результат; гистологическое исследование (+) – количество пациентов, у которых по результатам гистологического исследования выявлен рецидив рака мочевого пузыря; гистологическое исследование (-) – количество пациентов, у которых по результатам гистологического исследования не выявлен рецидив рака мочевого пузыря.

Заключение. Внедрение молекулярно-цитогенетических методов в урологическую практику будет способствовать ранней диагностике рака мочевого пузыря, окажет существенную помощь при мониторинге заболевания, значительно повысит эффективность выявления рецидивов РМП, особенно у лиц пожилого возраста. Использование молекулярно-цитогенетических маркеров позволяет расширить общепринятую систему клинико-морфологических маркеров прогноза течения поверхностного рака мочевого пузыря.

Литература

1. World population prospects. The 2000 revision. – New York : United Nations, Department of Economic and Social Affairs, 2001. – 13 p.

2. Millions walk as WHO launches a global movement for active ageing World Health Organization. – Geneva : World Health Organization, Office of Press and Public Relations, 1999. – 3 p.

3. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2008. – 248 с.

4. In World Health Organization Classification of Tumors, Volume 7 (Third Edition) IARC Press / J.N. Eble, G. Sauter, J.I. Epstein, I.A. Sesterhenn // Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. – 2004. – P. 90-157.

5. IARC Cancer Base no. 5. IARC Press / J. Ferlay, F. Bray, P. Pisani, D.M. Parkin. – GLOBOCAN, 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 2.0.

6. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России: статистика, научные достижения, проблемы / В.И. Чиссов, Б.Н. Ковалев и др. // Казан. мед. журн. – 2000. – Т. 81, №4. – С. 241-248.

7. Чиссов, В.И.Клинические рекомендации. Онкология. 2-е издание / В.И. Чиссов, С.Л. Дарьялова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 925 с.

8. Julia, A. Cushman-Vokoun (2011) Molecular Diagnostics of Soft Tissue Tumors / A.Julia, Bridge and M.Allison // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. – 2011. – May. – Vol. 135, № 5. – P. 588-601.

9. Clinical evaluationofamulti-targetfluorescentinsituhybridizationassayfordetectionof bladder cancer / M.F. Sarosdy,P. Schellhammer, G. Bokinsky, P. Kahn, R. Chao, L. Yore, J. Zadra, D. Burzon,G.Osher, J.A. Bridge, S. nderson, S.L. Johansson, M. Lieber, M. Soloway, K.Flom // J. Urol. – 2002. – V. 168, № 5. – P. 1950-1954.

10. Halling, K.C. Bladder cancer detection using FISH (UroVysion assay) / K.C.Halling, B.R.Kipp // Adv. Anat. Pathol. – 2008. – Sep. – Vol. 15(5). – P. 279-286.

11. Quantitative fluorescence in situ hybridization and its ability to predict bladder cancer recurrence and progression to muscle-invasive bladder cancer / B.R. Kipp, M. Tanasescu, T.A. Else, S.C. Bryant, R.J. Karnes, T.J. Sebo, K.C. Halling // J. Mol. Diagn.– 2009. – Mar. – Vol. 11(2). – P. 148-154.

FLUORESCENCE IN SITU HYBRIDIZATION IN EARLY DIAGNOSTICS OF RELAPSE OF A BLADDER CANCER IN THE FIRST 12 MONTHS AFTER A TRANSURETHRAL RESECTION OF A BLADDER AT OLD AND ELDERLY PEOPLE

G. A. RYZHAK
A.S. PUSHKIN

St. Petersburg institute of bioregulation and gerontology of northwest branch of the Russian academy of medical sciences

e-mail: pushkindoc@mail.ru

The article presents the results of application experience of a fluorescent technique in situ hybridization (FISH) in early diagnostics of relapses of a superficial bladder cancer at 103 middle, old and elderly people who have transurethral resection of the bladder (TURB).

Key words: a bladder cancer, fluorescence in situ hybridization, transurethral resection of the bladder, old and elderly people

УДК 616.314;616.31-08

ОСОБЕННОСТИ СОМАТИЧЕСКОГО И СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

О.Н. САПРОНОВА

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

e-mail: sapronova_olga@mail.ru

В представленной статье автор приводит обзор специальной литературы по проблеме особенностей соматического и стоматологического статуса пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: соматический статус, стоматологический статус, пожилой возраст.

Известно, что старение представляет собой генетически запрограммированный процесс, сопровождающийся определенными возрастными изменениями в организме [1]. С возрастом снижается интенсивность обменных процессов. Одновременно возрастает риск развития атеросклероза, гипертонической болезни, инфаркта миокарда, инсульта, сахарного диабета, опухолевых и других заболеваний. В старости происходит естественное и обязательное снижение силы, ограничение физических возможностей. Эти инволюционные процессы касаются и психической деятельности, что выражается в снижении подвижности психических процессов. Пожилые люди не так сильны, как в молодые годы, не способны выдерживать длительную физическую или нервную нагрузку; нарастает обезвоживание организма, что приводит ко многим нарушениям, в первую очередь – со стороны костно-мышечной системы. Из-за ослабления чувствительности нервной системы пожилые и старые люди замедленно реагируют на изменения внешней температуры и поэтому больше подвержены неблагоприятному воздействию жары и холода. Внешние проявления выражаются в ослаблении чувства равновесия, в неуверенности поступи, в потере аппетита, в потребности более яркой освещенности пространства и т.д. [26].

Особенности заболеваемости у пожилых людей выражаются в неспецифическом проявлении болезней, непредсказуемости их течения, быстроте ухудшения состояния, высокой частоте осложнений и необходимости последующей реабилитации [6].

В старших возрастных группах значительно выше не только заболеваемость, но и количество заболеваний у каждого пациента [25, 19, 37, 32, 41]. По сравнению с лицами молодого возраста пожилые имеют в два раза больше заболеваний, а лица старческого возраста – в 6 раз и больше [2].

В среднем при обследовании больных пожилого и старческого возраста определяется 3-5 болезней [23]. Автор приводит данные Самарского областного госпиталя ветеранов войны, согласно которым, у 70% пациентов старше 70 лет регистрируется три и более болезней. По сведениям Г.В. Аксаментова (2002), у одного пожилого пациента гериатрического стационара в среднем имелось 4,1 заболевания, а у старого – 4,6 (учитывались только клинически выраженные нозологические формы, проявлявшиеся у пациентов в течение ряда лет). По данным M. van den Akker et al. (1998), 78% лиц 80 лет и старше имеют два и более хронических заболевания, тогда как среди детей и подростков до 19 лет процент полиморбидности не превышает 10.

В связи с множественностью заболеваний пациенты пожилого и старческого возраста принимают большое количество различных лекарств [42, 43]. Две трети лиц старше 65 лет принимают ежедневно от 5 до 12 таблеток. При увеличении количества используемых лекарств возрастает частота побочных реакций: у 60-летних пациентов количество лекарственных осложнений в 2 раза выше, а у 70-летних – в 7 раз выше по сравнению с 20-летними [15].

Полиморбидность, снижение жизненных сил, работоспособности, физической и психической активности, ухудшение качества жизни – все это сопровождает старение и в той или иной мере проявляется у каждого пожилого человека.

С возрастом происходят также глубокие преобразования скелета и мягких тканей лица. Заметно трансформируется жевательно-речевой аппарат [27]. Внешним признаком старения зубов является появление трещин, изменение окраски эмали. Она становится более темной, приобретая желто-коричневый оттенок. Потемнение зубов объясняется образованием вторичного дентина, изменениями в пульпе зуба, а также проникновением красящих веществ из слюны и пищи в эмаль и

дентин. В процессе старения увеличивается твердость эмали, отмечается возрастное утолщение вестибулярной, оральной и контактных поверхностей зубов [5].

При старении сужаются межпризменные пространства, снижается пористость эмали, сокращается просвет дентинных трубочек, уменьшается количество свободной воды в тканях зубов. С возрастом уменьшается в объеме полость зуба, дентин становится менее чувствительным к препарированию. Происходит жировое перерождение нервов пульпы, влекущее за собой последующую кальцификацию, склерозирование, что в итоге значительно уменьшает чувствительность пульпы. Порог раздражения пульпы повышается до 8-20 мА. Пульпа превращается в волокнистый тяж, практически лишенный клеток, сокращается сеть микрососудов и, как следствие, снижаются репаративные возможности [18].

Нередко в пожилом и старческом возрасте отмечается атрофия нитевидных сосочков языка, изменение вкусовой чувствительности [5].

В старости происходит заметная инволюция слюнных желез, снижается их секреция, вследствие чего возникает сухость во рту, некоторые трудности при глотании твердой пищи [24]. Гипосаливация наблюдается у 70% людей пожилого возраста, что может ухудшать течение воспалительных процессов в полости рта [5].

Доказано, что у пациентов пожилого и старческого возраста показатели медико-социального и соматического статусов имеют тесные корреляционные связи с большинством показателей стоматологического статуса [9]. Это согласуется с положением о том, что любое патологическое состояние должно рассматриваться через призму гомеостаза организма [7]. Е.Т. Гончаренко (2006) рекомендовал использовать широко применяемые в гериатрической практике индексы СИФС и CIRS(G) (суммарный индекс физического состояния и кумулятивный рейтинговый индекс заболеваний) для определения реабилитационного потенциала пациентов старших возрастных групп и в качестве прогностических маркеров адекватности предстоящего и проводимого стоматологического ортопедического лечения.

Важной задачей геронтостоматологии является сохранение зубов в пожилом и старческом возрасте. Это позволяет не только поддерживать эстетические и фонетические особенности ротовой полости, но и облегчить полноценную функцию жевания [17, 28, 36].

Следует отметить, что при сохранении не менее 20 собственных зубов значительное число пациентов не испытывают нарушения основных функций жевательно-речевого аппарата [12]. Так называемый «индекс 20» широко применяется в зарубежных странах для оценки стоматологического статуса (Пахомов Н.Г., 1992). В Японии в начале XXI в. среди обследованных лиц в возрасте 80 лет 15,7% сохранили 20 и более зубов [34].

Российская статистика конца XX в. свидетельствует о следующем. По данным Е.Н. Борисовой (2001), из общего числа обследованных в возрасте 55 лет практически каждый третий пациент не имел зубов (32%), а после 70 лет потеря зубов отмечалась более чем у половины обследованных (52%). Показатели заболеваемости кариесом у пожилых незначительно отличаются от таковых у более молодых лиц; чаще это вторичный кариес – как следствие плохой гигиены полости рта. Значителен также процент кариеса корней зубов.

У обследованных жителей Краснодарского края в возрасте 55-64 года, по данным И.И. Козыревой (1999), сохранено в среднем 16,12 зубов, в 65-74 года – 13,05 и в 75-84 года – лишь 9,1 зуба. 60,54% лиц пожилого возраста нуждаются в ортопедическом лечении частичной потери зубов, 39,46% – полной потери зубов.

При исследовании состояния ротовой полости у 268 женщин старше 60 лет, проведенном А.И. Кирсановым и В.Ф. Носовой (1998) в геронтологическом отделении Максимилиановской больницы № 28 Санкт-Петербурга, потеря зубов выявлена у 146 больных (54,5%). Среди пожилых потеря зубов встречалась в 28% наблюдений (36 человек из 130), среди старых – в 76% (у 84 из 110), а у долгожителей – в 92% (у 26 из 28 обследованных). Столь же закономерно изменялось и среднее количество сохранившихся зубов: в группе пожилых – 10 зубов, старых – 6 зубов, долгожителей – 2 зуба.

Г.Н. Апресян (2005) обнаружил, что нуждаемость в протезировании полости рта составляет 98,6% в возрастной группе 60-69 лет и 100% – в 70-79 и 80 лет и старше.

О низком уровне сохранности зубов у пожилых и престарелых жителей различных регионов России свидетельствуют также исследования Е.Б. Ольховской (1997), В.К. Леонтьева и др. (2000) и др. Следует отметить, что статистические исследования проводятся в стоматологических учреждениях и ориентируются в основном на обращаемость за стоматологической помощью. Поэтому имеющиеся данные не полностью учитывают возрастную категорию старше 80-90 лет [23].

Установлено, что многие пожилые люди с незначительным числом собственных зубов или вообще беззубые, а также со съемными протезами не предъявляют жалоб на нарушение жевательной функции, что свидетельствует об их хорошей адаптации к указанному состоянию [40]. Исследование R.K. Ow et al. (1997) показало, что субъективная оценка пожилыми людьми функции жевания связана прежде всего с общим состоянием здоровья.

Функции откусывания и жевания при принятии твердой пищи нарушаются уже при утрате 4-6 зубов [12], соответственно в 21, 43 и 20% случаев. С ростом числа утраченных зубов увеличивается и процент пациентов с нарушением названных функций. При почти полной утрате собственных зубов (отсутствуют 21-27 зубов) затруднения при откусывании и жевании испытывают 3/4 больных (73,74%), а принятие твердой пищи затруднено у 76,77%.

В рамках Британского национального исследования питания и диеты проведено обследование 955 жителей Великобритании в возрасте 65 лет и старше [39]. Применяли анкету Oral Impacts on Daily Performances (OIDP). Из всех респондентов, указавших на затруднения в питании, 25% охарактеризовали их как серьезные, у 42% опрошенных такие затруднения отмечались почти ежедневно. Обследованные пациенты отмечали, что не могут (или с трудом могут) есть 16 видов пищи. Пожилые люди с полной утратой зубов дольше жуют и глотают более крупные куски пищи [33], что может привести к развитию заболеваний пищеварительного тракта.

По данным W.O. Seiler и H.B. Stahelin (1995), полученным в Швейцарии, от 30 до 60% людей старше 65 лет имеют те или иные нарушения питания; ведущими причинами этого авторы считают полиморбидность и социальную изоляцию.

При потере зубов наблюдаются также нарушения функции жевательных мышц. По данным О.Г. Омарова и др. (2002), при отсутствии одной пары зубов-антагонистов биопотенциал жевательных мышц снижается в среднем на 30,4%, а при отсутствии 4 пар зубов – на 59,5% по сравнению с нормой.

Стоматологическая патология у лиц пожилого и старческого возраста имеет ряд особенностей и несколько отличается по видам преобладающих заболеваний от младших возрастных групп. Потеря зубов в пожилом и старческом возрасте обусловлена главным образом двумя факторами – кариесом и пародонтопатиями [5].

Обследуя пациентов пожилого и старческого возраста (60-69 лет, 70-79 лет и 80 лет и старше), обратившихся за ортопедической помощью в 2002-2003 гг. в одну из стоматологических клиник г. Москвы, Г.Н. Апресян (2005) обнаружил, что распространенность кариеса у лиц пожилого и старческого возраста достигает 100%. Причем до 60-70% всех случаев кариеса у пожилых составляет кариес пришеечной локализации.

Практически у каждого пациента преклонного возраста обнаруживается патология пародонта. Именно заболевания пародонта в старших возрастных группах являются основной причиной удаления зубов. Клиническое течение заболеваний пародонта в пожилом возрасте имеет ряд специфических особенностей. В частности, патологические процессы отличаются высокой активностью. Часто встречается абсцедирование. Обильные зубные отложения обусловливают выраженность воспаления десны и значительную подвижность зубов. Стабилизация хронических воспалительных процессов в пародонте характерна для лиц глубокого старческого возраста и долгожителей [14, 31, 11].

Для людей пожилого и старческого возраста характерна повышенная стираемость твердых тканей зубов. Одной из основных причин вышеуказанного патологического состояния является нарушение эндокринной системы, в том числе фосфорно-кальциевого обмена [10].

По данным Е.Е. Шварцзайда (1990), у больных пожилого и старческого возраста преобладает генерализованная декомпенсированная форма повышенной стираемости зубов, которая усугубляется парафункцией жевательных мышц и дисфункцией височно-нижнечелюстных суставов. Нарушение регионарного кровообращения в пародонте (по данным реопародонтографии) свидетельствует о нарастании склеротических изменений. Помимо этого, с возрастом увеличивается частота деформаций зубных рядов. Е.Е. Шварцзайд (1990) обнаружил их у 81,2% обследованных пациентов пожилого и старческого возраста.

Следует отметить, что широко распространенным фактором, негативно влияющим на соматический и стоматологический статус пациентов старших возрастных групп, является малая обращаемость пожилого населения для осмотров и проведения профессиональной гигиены полости рта [29].

Таким образом, проведенный анализ специальной литературы показал, что одной из первоочередных задач стоматолога является правильная мотивация пациентов пожилого и старческого возраста, направленная на своевременное и адекватное стоматологическое лечение, а также на повышение уровня личной гигиены полости рта.

Литература

1. Абрамова, Г.С. Возрастная психология. – 4-е изд. / Г.С. Абрамова. – М. : Академич. проект, 2003. – 670 с.

2. Аксаментов, Г.Б. Клинические и функциональные особенности пациентов гериатрического стационара / Г.Б. Аксаментов // Здравоохранение. – 2002. – № 2. – С.51-54.

3. Алимский, А.В. Стоматологическая помощь населению пожилого возраста / А.В. Алимский, О.В. Артемьева, В.Н. Васильчиков // Руководство по геронтологии. – М., 2005. – С. 681-699.

4. Апресян, Г.Н. Нуждаемость в ортопедической стоматологической помощи населения пожилого и старческого возраста и особенности ее оказания в условиях бесплатного (льготного) зубного протезирования : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Г.Н. Апресян ; ЦНИИ стоматологии. – М., 2005. – 25 с.

5. Архипов, В.Д.Гериатрическая стоматология / В.Д. Архипов, В.П. Кириллова, Д.А. Трунин и др. // Практическая гериатрия : руководство для врачей. – Самара, 1995. – С. 562-596.

6. Арьева, Г.Т. Геронтостоматология – объективная реальность / Г.Т. Арьева, А.Л. Арьев // Клинич. геронтология. – 2008. – № 7. – С. 3-8.

7. Арьева, Г.Т. Стоматологический континуум / Г.Т. Арьева, А.Л. Арьев // Пародонтология. – 2011. – № 4. – С. 28-31.

8. Борисова, Е. Последствия полной и частичной адентии у пожилых / Е. Борисова, М. Ершова // Врач. – 2001. – № 7. – С. 32-33.

9. Гончаренко, Е.Т. Прогнозирование эффективности стоматологического ортопедического лечения пациентов гериатрического профиля с мультиморбидными состояниями : автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.00.53; 14.00.21 / Е.Т. Гончаренко / С.-Петерб. ин-т биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН. – СПб., 2006. – 26 с.

10. Епишев, В.А. Состояние полости рта у лиц пожилого и старческого возраста, основы тактики врача при оказании им стоматологической помощи / В.А. Епишев, А.А. Зуфаров, М.Г. Лунева // Мед.журн. Узбекистана. – 1990. – № 4. – С. 41-44.

11. Иорданишвили, А.К. Стоматологический статус людей пожилого и старческого возраста / А.К. Иорданишвили, С.В. Солдатов, Л.Н. Солдатова и др. // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23, № 4. – С. 644-651.

12. Йолов, Ц. Самооценка стоматологического здоровья людьми пожилого возраста. Функциональные и психосоциальные проблемы/Ц. Йолов // Стоматология. – 2002. – Т.81, №3. – С. 59-61.

13. Кирсанов, А.И. Органно-системные изменения пищеварительного тракта в пожилом и старческом возрасте /А.И.Кирсанов, В.Ф. Носова // Реабилитация жевательного аппарата : юбил. сб. трудов, посвящ. 40-летию каф.ортопед. стоматологии и материаловедения С.-Петерб. гос. мед. ун-та им. акад. И.П. Павлова. – СПб., 1998. – С.83-85.

14. Козырева, И.И. Стоматологическая заболеваемость и потребность в ортопедической помощи лиц пожилого возраста Краснодарского края / И.И.Козырева : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Кубан. гос. мед. акад. – Краснодар, 1999. – 19 с.

15. Косарев, В.В. Клиническая фармакология в гериатрии / В.В. Косарев, А.С. Шпигель // Практическая гериатрия : руководство для врачей. – Самара, 1995. – С.64-80.

16. Лебеденко, И.Ю. Функциональные и аппаратурные методы исследования в ортопедической стоматологии / И.Ю. Лебеденко, Т.И. Ибрагимов, А.Н. Ряховский. – М. : Мед. информ. агентство, 2002. – 127 с.

17. Леонтьев, В.К. Здоровые зубы и качество жизни / В.К. Леонтьев // Стоматология. – 2000. – Т.79, № 5. – С.10-13.

18. Луцкая, И.К. Структура твердых тканей зуба и содержание в них свободной воды в возрастном аспекте / И.К. Луцкая // Стоматология : респ. межвед. сб. – Киев, 1988. – Вып. 23. – С.7-10.

19. Модестов, Е.А. Методические подходы к комплексной оценке состояния здоровья лиц пожилого и старческого возраста / Е.А. Модестов, О.М. Новиков, В.В. Шевченко и др. // Сиб. мед. обозрение. – 2001. – № 2. – С.23-25.

20. Ольховская, Е.Б. Состояние зубов у лиц пожилого возраста в Тверской области : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Е.Б. Ольховская // Твер. гос. мед. акад. – Тверь, 1997. – 26 с.

21. Омаров, О.Г. Функциональное состояние мышц челюстно-лицевой области при дефектах зубных рядов в зависимости от количества отсутствующих пар антагонистов / О.Г.Омаров, Л.С. Персин, Х.О. Омарова // Стоматология. – 2002. – Т. 81, № 3. – С. 49-50.

22. Пахомов, Н.Г. Успехи и проблемы оказания стоматологической помощи пожилым людям в США : обзор лит. / Н.Г. Пахомов // Стоматология. – 1992. – Т. 71, № 2. – С. 86-88.

23. Пименов, Ю.С. Питание пожилого и старого человека / Ю.С. Пименов // Практическая гериатрия : руководство для врачей. – Самара, 1995. – С. 49-52.

24. Пожарицкая, М.М. Возрастные изменения секреторной функции слюнных желез / М.М. Пожарицкая, Ю.М. Максимовский, О.В. Макарова и др. // Стоматология. – 1992. – Т. 71, № 3/6. – С. 53-55.

25. Пушкова, Э.С. Третий возраст / Э.С. Пушкова // Мир медицины. – 1997. – № 8. – С.32-33.

26. Важнейшие вопросы сохранения здоровья и долголетия / М.Ф. Савченков, Л.М. Соседова, А.Н. Калягин, И.Ю. Тармаева // Альманах сестринского дела. – 2011. – № 1-2. – С. 4-13.

27. Трезубов, В.Н. Ортопедическая стоматология. Пропедевтика и основы частного курса : учебник для медицинских вузов / В.Н. Трезубов, А.С. Щербаков, Л.М. Мишнев. – 4-е изд., испр. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 416 с.

28. Ортопедическая стоматология / В.Н. Трезубов, Л.М. Мишнев, Е.Н. Жулев, В.В. Трезубов // Прикладное материаловедение : учебник для студ. – 5-е изд., испр. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 384 с.

29. Усова, Н.Ф. Некоторые особенности отечественной геронтостоматологии / Н.Ф. Усова // Сиб. мед. журн. – 2006. – № 3. – С. 75-76.

30. Шварцзайд, Е.Е. Оказание ортопедической стоматологической помощи инвалидам, больным пожилого и старческого возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Е.Е. Шварцзайд ; Всесоюзн. НПО «Стоматология». – М., 1990. – 17 с.

31. Юдина, Н.А. Состояние тканей периодонта и выявление факторов риска развития болезней периодонта у пожилого населения г. Могилева и Могилевской области / Н.А. Юдина, Л.Г. Борисенко // Белорус. мед. журн. – 2004. – № 1. – С. 95-97.
32. Bohmer, F. Aufgaben der Pravention in der Gerontologie / F. Bohmer // Wien. Med. Wochenschr. – 2001. – Bd. 151, № 18/20. – S. 468-471.
33. Budtz-Jorgensen, E. Successful aging – the case for prosthetic therapy / E. Budtz-Jorgensen, J.P. Chung, P. Mojon // J. Publ. Health Dent. – 2000. – Vol. 60, № 4. – P. 308-312.
34. Matsumura, K. Association of dental status with blood pressure and heart rate in 80-year-old Japanese subjects / K. Matsumura, T. Ansai, S. Awano et al // Jpn. Heart J. – 2003. – Vol. 44, № 6. – P. 943-951.
35. Perceived masticatory function among elderly people / R.K Ow, T. Loh, J. Neo, J. Khoo // J. Oral Rehab. – 1997. – Vol. 24, № 2. – P. 131-137.
36. Palmer, C.A. Gerodontic nutrition and dietary counseling for prosthodontic patients : Rev. / C.A. Palmer // Dent. Clin. North Am. – 2003. – Vol. 47, № 2. – P. 355-371.
37. Ribera-Casado, J.M. Ageing and the cardiovascular system / J.M. Ribera-Casado // Z. Gerontol. Geriatr. – 1999. – Vol. 32, № 6. – P. 412-419.
38. Seiler, W.O. Besondere Aspekte der Malnutrition in der Geriatrie / W.O. Seiler, H.B. Stahelin // Schweiz. Med. Wochenschr. – 1995. – Bd. 125, № 5. – S. 149-158.
39. Sheiham, A. Prevalence of impacts of dental and oral disorders and their effects on eating among older people : A natl. survey in Great Britain / A. Sheiham, J.G. Steele, W. Marcenes et al. // Community Dent. Oral Epidemiol. – 2001. – Vol. 29, № 3. – P. 195-203.
40. Self-assessed masticatory ability in relation to maximal bite force and dental state in 80-year-old subjects / K. Tsuga, G.E. Carlsson, T. Osterberg, S. Karlsson // J. Oral Rehab. – 1998. – Vol.25, № 2. – P. 117-124.
41. Van den Akker M.Problems in determining occurrence rates of multimorbidity /M.Van den Akker, F. Buntinx, S. Roos, J.A. Knottnerus // J. Clin. Epidemiol. – 2001. – Vol. 54, № 7. – P. 675-679.
42. Arzneimitteltherapie im Alter. Misten Sie die Pillendoschen aus! / C.U.Vogel, A.Peiter, M.Feuring, M.Wehling // MMW Fortschr. Med. – 2001. – Bd. 143, № 51/52. – S.33-35.
43. Wehling, M. Arzneimitteltherapie im Alter aus der Sicht des klinischen Pharmakologen / M. Wehling, A. Peiter // Internist. – 2003. – Bd. 44, № 8. – S.1003-1009.

THE FEATURES OF SOMATIC AND STOMATOLOGICAL STATUS OF PATIENTS OF SENIOR AGE GROUPS

O.N. SAPRONOVA

St Petersburg State Medical University named after I.P.Pavlov

e-mail: sapronova_olga@mail.ru

In submitted article the author presents the review on a problem of the features of somatic and stomatological status of elderly and senile age patients.

Keywords: somatic status, stomatological status, elderly age.

УДК 612.015: 616.33-006.6

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА В ТКАНИ ОПУХОЛИ И ЕЕ ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЫ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА РАЗЛИЧНОГО ГИСТОТИПА

Е.В. ШАЛАШНАЯ
И.А. ГОРОШИНСКАЯ
Ю.А. ГЕВОРКЯН
М.Л. МАЛЕЙКО
Е.М. НЕПОМНЯЩАЯ
П.С. КАЧЕСОВА
И.В. НЕСКУБИНА
Е.И. СУРИКОВА
Л.А. НЕМАШКАЛОВА

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

e-mail:rnioi@list.ru

Проведено сравнительное исследование системы глутатиона в образцах тканей опухоли и ее перифокальной зоны при перстневидноклеточном раке и аденокарциноме желудка. Выявлены различия в функционировании данной антиоксидантной системы в опухолях и прилегающих к ним тканях при раке желудка различного гистогенеза, что может послужить основой для разработки новых методов лечения.

Ключевые слова:перстневидноклеточный рак желудка, аденокарцинома желудка, перифокальная зона, система глутатиона.

Введение. Рак желудка – одна из наиболее частых злокачественных опухолей человека, занимающая на данный момент второе место в структуре онкологической заболеваемости [1]. В последние годы в литературе появляются сообщения об увеличении доли перстневидноклеточного рака среди всех форм рака желудка. Перстневидноклеточный рак желудка считается прогностически неблагоприятной формой с плохими отдаленными результатами лечения. Однако существует неоднозначность мнений в оценке злокачественности данной морфологической формы рака [2]. В настоящее время не вызывает сомнений патогенетическая роль свободнорадикальных процессов в развитии злокачественных новообразований [3, 4, 5]. Наряду с этим, не менее существенны процессы, происходящие в непосредственной близости от опухоли. Тканевое окружение влияет на функции опухолевых клеток, стромы опухоли, продукцию энзимов деградации и отличается большим разнообразием [6]. Важная роль в изменении гомеостаза организма отводится нарушениям в антиокислительной системе защиты, частью которой является система глутатиона, образующая вторую линию антиоксидантной защиты клеток. Помимо этого глутатион участвует во многих внутриклеточных процессах, таких как синтез белка, регуляция и экспрессия генов клеточного цикла, детоксикацияксенобиотиков [7]. В связи с вышеизложенным, целью работы явилось сравнительное исследование системы глутатиона в ткани опухоли и перифокальной зоны перстневидноклеточного рака желудка и аденокарциномы желудка для выявления патогенетических особенностей течения злокачественного процесса.

Материалы и методы. Активность глутатионпероксидазы (ГПО) [8], глутатионредуктазы (ГР) [9], глутатионтрансферазы (ГТ) [10] и содержание восстановленного глутатиона [10] определяли в образцах опухоли и ее перифокальной зоны, взятых во время операции у 21 больного раком желудка. При проведении гистологического анализа операционного материала у 13 больных был верифицирован перстневидноклеточный рак желудка, у 8 больных - аденокарцинома желудка. В качестве контроля были исследованы здоровые ткани желудка, взятые у 12 случайно погибших людей. Содержание глутатиона и активность глутатионзависимых ферментов определяли в 10% гомогенате в пересчете на мг белка. Содержание белка в исследуемых тканях определяли по методу Лоури. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использование пакета статистических программ «Statistica6.0».

Результаты и их обсуждение. При изучении системы глутатиона в опухолевых тканях желудка различного гистотипа было выявлено, что содержание восстановленного глутатиона существенно отличалось от значений в нормальных тканях желудка (табл. 1). В ткани перстневидноклеточного рака желудка уровень восстановленного глутатиона был на 78% выше, чем в контроле, а при аденокарциноме – снижен на 43% соответственно. При этом содержание восстановленного глутатиона в ткани перстневидноклеточного рака было в 3 раза выше, чем в ткани аденокарциномы. В то же время активность ГР, фермента, участвующего в восстановлении окисленного глутатиона, не отличалась от значений в интактных желудках как при перстневидноклеточном раке, так и при аденокарциноме.

Таблица 1

Содержание глутатиона и активность глутатионзависимых ферментов в ткани опухоли и ее перифокальной зоне при перстневидноклеточном раке и аденокарциноме желудка

Группы	Восстановленный глутатион (мкм/мг белка)	Глутатион-пероксидаза (МЕ/мг белка)	Глутатион-редуктаза (МЕ/мг белка)	Глутатион-трансфераза (МЕ/мг белка)
Интактная ткань желудка n=12	36,77±7,23	317,6±42,8	16,3±1,8	70,87±8,0
Опухолевая ткань ПКРЖ n=13	66,13±9,58 P<0,05	614,9±3,6 P<0,01	19,36±1,52 P>0,1	105,98±7,23 P<0,05
Перифокальная зона ПКРЖ n=13	26,3±4,98 P>0,1 Роп<0,01	449,4±56,4 P<0,05 Роп>0,1	22,82±2,45 P<0,05 Роп>0,1	95,21±6,84 P<0,05 Роп>0,1
Опухолевая ткань аденокарциномы n=8	21,05±2,59 P<0,05 P1<0,01	704±64,1 P<0,001 P1>0,1	19,94±1,99 P>0,1 P1>0,1	102,26±11,0 P<0,05 P1>0,1
Перифокальная зона аденокарциномы n=8	11,63±1,08 P<0,05 Роп<0,05 P2<0,01	417,9±61,8 P>0,1 Роп<0,01 P2>0,1	16,51±1,97 P>0,1 0,1>Роп.п.>0,05 0,1>P2>0,05	83,91±10,76 P>0,1 Роп>0,1 P2>0,1

Примечание. р – достоверность различий по сравнению со значениями в ткани интактных желудков, роп. – достоверность различий между значениями в ткани опухоли и перифокальной зоны, р1 – достоверность различий между значениями в ткани опухоли при ПКРЖ и аденокарциноме желудка, р2 – достоверность различий между значениями в ткани перифокальной зоны опухоли при ПКРЖ и аденокарциноме желудка.

Активности глутатионзависимыхпероксидаз были повышены в образцах опухолей обоих гистотипов. Так, активность ГПО в ткани аденокарциномы желудка на 121,7% превышала контрольные величины, а в ткани перстневидноклеточного рака желудка – на 93,6%. Активность ГТ в ткани перстневидноклеточного рака желудка превышала значения в интактных тканях на 49,5%, а в ткани аденокарциномы на 44,3%. Достоверных отличий между активностями глутатионзависимыхферментов в опухолях различных гистотипов не было выявлено. Таким образом, нами обнаружены разнонаправленные изменения в содержании восстановленного глутатиона и однонаправленные – в активности глутатионзависимых ферментов в опухолевых тканях при перстневидноклеточном раке и аденокарциноме желудка.

При изучении системы глутатиона в перифокальных зонах опухолей желудка обоих гистотипов нами были выявлены следующие особенности. В перифокальной зоне аденокарциномы показатели активности глутатионзависимых ферментов не отличалась от значений в интактных желудках, и оказались ниже, чем в опухоли. Иная направленность имела место в перифокальной зоне перстневидноклеточного рака желудка: показатели активности глутатионзависимых ферментов достоверно не отличались от соответствующих значений в опухолевой ткани – они были повышены относительно контрольных величин. Уровень восстановленного глутатиона в перифокальных зонах оказался ниже, чем в соответствующих опухолевых тканях: при перстневидноклеточном раке на 60,2%, а при аденокарциноме – на 44,8%. В то же время в перифокальной зоне перстневидноклеточного рака уровень восстановленного глутатиона не отличался от значений в интактных желудках, а в перифокальной зоне аденокарциномы был на 68,7% ниже контрольных величин. Сопоставив данные, полученные при изучении системы глутатиона в перифокальных зонах опухолей обоих гистотипов, были выявлены достоверные различия в содержании восстановленного глутатиона – при аденокарциноме он был на 55,8% ниже, чем при перстневидноклеточном раке. Это может быть обусловлено более низкой активностью ГР в перифокальной зоне аденокарциномы – на 27,7% относительно значений в перифокальной зоне перстневидноклеточного рака.

Учитывая полученные результаты можно сказать, что нами были выявлены глубокие нарушения в функционировании системы глутатиона как в опухолевой ткани, так и в перифокальной зоне обоих гистотипов рака желудка. Отмечалась высокая активность глутатионзависимыхпероксидаз – ГП и ГТ в опухолевой ткани, а при перстневидноклеточном раке и в ее перифокальной зоне. При этом при аденокарциноме желудка происходило истощение уровня восстановленного глута-

тиона как в ткани, прилегающей к опухоли, так и в самой опухоли. В то же время при перстневидноклеточном раке, несмотря на высокую активность глутатионзависимыхпероксидаз, субстратом для которых служит восстановленный глутатион, было выявлено резкое повышение его содержания в опухолевой ткани. Мы полагаем, что накопление данного антиоксиданта происходит не за счет восстановления окисленного глутатионаглутатионредуктазой, а очевидно путем его транспорта через клеточные мембраны и ресинтеза внутри клетки посредством глутамильного цикла. Известно, что одним из механизмов возникновения устойчивости к противоопухолевой терапии является гиперэкспрессия членов семейства изоэнзимов глутатионтрансфераз, которые отвечают за коньюгированиеглутатиона с различными ксенобиотиками и могут играть роль в детоксикации [11]. При этом на резистентность опухолевых клеток к химиотерапии оказывает влияние сочетание повышенной активности ГТ и высокого уровня восстановленного глутатиона [12]. Полученные нами данные могут свидетельствовать о большей устойчивости к химиотерапевтическому лечению перстневидноклеточного рака, чем аденокарциномы желудка. Кроме того, считается, что восстановленныйглутатион обладает защитным действием в отношении репликативной системы клеток, регулируя тем самым их пролиферативную активность [13]. Возможно, что увеличение уровня данного антиоксиданта в ткани перстневидноклеточного рака желудка необходимо для поддержания повышенной пролиферативной активности опухолевой ткани данного гистотипа, поскольку известно, что перстневидноклеточный рак отличается высокой частотой имплантационного метастазирования.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии различий в функционировании системы глутатиона в зависимости от типа тканевой организации опухоли. Выявленные нами изменения в работе данной антиоксидантной системы могут послужить предпосылкой для разработки новых подходов к терапии больных перстневидноклеточным раком желудка.

Литература

1. Чиссов, В.И. Онкология (национальное руководство) / В.И. Чиссов, М.А. Давыдова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1060 с.

2. Неред, С.Н. Перстневидноклеточный рак желудка: клинико-морфологические аспекты, результаты хирургического лечения и прогноз / С.Н. Неред, А.А. Клименко, И.С. Стилиди и соавт. // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52, № 3. – С. 294-300.

3. Франциянц, Е.М. Перекисное окисление липидов в патогенезе опухолевой болезни / Е.М. Франциянц, Ю.С. Сидоренко, Л.Я. Розенко. – Ростов н/Д : РГУ, 1995. – 176 с.

4. Зенков, Н.К. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова. – М. : Наука / Интерпериодика, 2001. – 343 с.

5. Кондакова, И.В. Регуляция пролиферации и апоптоза опухолевых клеток свободными радикалами : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.В. Кондакова. – Томск, 2005. – 29 с.

6. Бережная, Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. Клетки и цитокины – участники воспаления / Н.М. Бережная // Онкология. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 6-17.

7. Горожанская, Э.Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях / Э.Г. Горожанская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 6. – С. 28-44.

8. Моин, В.П. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / В.П. Моин // Лабораторное дело. – 1986. – № 12. – С. 724.

9. Юсупова, А.Б. О повышении точности определения активности глутатионредуктазы в эритроцитах / А.Б. Юсупова // Лабораторное дело. – 1989. – № 4. – С. 19-21.

10. Арутюнян, А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма : метод. рекомендации / А.В. Арутюнян, Е. Е. Дубинина, Н. Н. Зыбина. – СПб. : Фолиант, 2000. – 104 с.

11. Курпешев, О.К. Механизмы развития и пути преодоления химиорезистентности опухолей / О.К. Курпешев, А.Ф. Цыб, Ю.С. Мардынский, Б.А. Бердов // Российский онкологический журнал. – 2002. – № 4. – С. 48-52.

12. Горожанская, Э.Г. Роль глутатионзависимых пероксидаз в регуляции утилизации липопероксидов в злокачественных опухолях / Э.Г. Горожанская // Биохимия. – 2001. – Т. 66, вып. 2. – С. 273-278.

13. Меньщикова, Е.Б. Окислительныйстресс. Прооксидантыиантиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и соавт. – М. : Слово, 2006. – 556 с.

COMPARATIVE STUDY OF GLUTATHIONE SYSTEM IN TUMOUR TISSUE AND ITS PERIFOCAL ZONE AT GASTRIC CANCER OF DIFFERENT HISTOLOGICAL TYPES

E .V. SHALASHNAYA
I. A. GOROSHINSKAYA
YU. A. GEVORKYAN
M. L. MALEIKO
E. M. NEPOMNYASHAYA
P.S. KACHESOVA
I. V. NESKUBINA
E. I. SURIKOVA
L. A. NEMASHKALOVA

Rostov Cancer Research Institute

e-mail: rnioi@list.ru, iagor17@mail.ru

Comparative study of glutathione system in samples of tumour tissue and its perifocal zone at gastric signet ring cell cancer and adenocarcinoma has been carried out. Differences in functioning of this antioxidant system in tumours and adjacent tissues at gastric cancer of various histogenesis have been revealed; this fact may serve as the base for developing new methods of treatment.

Keywords: gastric signet ring cell cancer, gastric adenocarcinoma, perifocal zone, glutathione system

УДК 616.379-008.64-07:616.33/.34(048.8)

СОСТОЯНИЕ ЭВАКУАТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ СИНДРОМА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ

А.М. СТОЯКОВ[1]
С.И. ПИМАНОВ[2]
В.И. БЕССАРАБОВ[3]
Г.Н. СОВЕНКО[4]

[1)] Медицинский центр «Ваша клиника», г. Москва

[2)] Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Беларусь

[3)] АНО «НИМЦ "Геронтология"», г. Москва

[4)] Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: kolginova@mail.ru

Статья посвящена изучению состояния эвакуаторной функции желудка у больных инсулинозависимым сахарным диабетом в зависимости от длительности заболевания. Изменение эвакуаторной функциональности желудка предложено рассматривать с точки зрения синдрома преждевременного старения. Показано, что отсутствуют «типичные» изменения эвакуации у больных с различной длительностью заболевания. Нормальная моторно-эвакуаторная функция желудка сохраняется у большинства пациентов, больных инсулинозависимым сахарным диабетом, до одного года с момента заболевания. Установлено, что частота обнаружения у пациентов, страдающих инсулинозависимым сахарным диабетом более одного года, нормальной моторики желудка, ускоренной или замедленной имеет тенденцию к распределению по типу 5:4:2. Сделан вывод, что изучение состояния эвакуаторной функции желудка у больных инсулинозависимым сахарным диабетом с точки зрения синдрома преждевременного старения может позволить персонифицировать структуру и сроки начала прокинетической фармакологической терапии.

Ключевые слова: эвакуаторная функция желудка, сахарный диабет, преждевременное старение.

Актуальность проблемы. Сахарный диабет как системное метаболическое заболевание вносит существенный вклад в развитие синдрома преждевременного старения. Известна взаимосвязь между ускорением темпов старения организма и патогенезом сахарного диабета второго типа, когда сопутствующие гипергликемия, оксидативный стресс и неферментативное гликозилирование белков заметно увеличивают биологический возраст как отдельных физиологических систем, так и организма в целом [1].

Нарушения эвакуаторной функции желудка у больных сахарным диабетом являются относительно поздними осложнениями данного заболевания и развиваются вследствие автономной вегетативной нейропатии [2, 3, 5-7, 9-11, 14]. Функциональные изменения моторики желудочно-кишечного тракта гетерогенны: это может быть как ускорение опорожнения желудка, так и замедление [2, 5-7, 12, 14]. По-существу, нормальная скорость опорожнения желудка является предпосылкой адекватного метаболического контроля, а её нарушения могут приводить к прогрессированию хронических осложнений сахарного диабета [3-6, 9, 14]. Больные диабетической гастропатией чаще предъявляют жалобы, характерные для диспепсии верхнего отдела ЖКТ, но корреляция между симптомами диспепсии и скоростью опорожнения желудка слабая [2, 3, 5, 9]. Даже значительные нарушения моторики желудка у больных сахарным диабетом могут долгое время оставаться без внимания врача [8]. Необходимость фармакологической коррекции эвакуаторной функции желудка очевидна, но определение момента начала терапевтических мероприятий необходимо базировать на четких научно обоснованных критериях [5-7, 13, 14].

Целью данного исследования явилось изучение моторно-эвакуаторной функции желудка у больных сахарным диабетом и соотнесение ее нарушений с длительностью заболевания.

Материал и методы исследования. Обследовали 73 больных инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗСД) с длительностью заболевания от 0,1 до 30 лет в возрасте от 18 до 57 лет (средний возраст 37,9±2,5 года). Распределение по полу: мужчин – 38 человек, женщин – 35. В качестве контроля обследовали 30 здоровых добровольцев в возрасте от 19 до 58 лет (средний возраст 38,2 ± 2,2 года). Распределение по полу: мужчин – 16 человек, женщин – 14.

Проводили ультразвуковое исследование моторно-эвакуаторной функции желудка по модификации методики F. Tympner с использованием 400 мл 0,9 % раствора NaCl при комнатной температуре [15]. Определяли период полувыведения жидкого содержимого из желудка – $T^1/_2$ в минутах. Для анализа результатов все пациенты были разделены на группы в зависимости от длительности заболевания сахарным диабетом: от 0 до 1 года – 8 человек, от 1 года до 5 лет – 15 человек, от 5 до 10 лет – 15 человек, от 10 до 15 лет – 18 человек, от 15 до 30 лет – 17 человек.

Результаты и их обсуждение. Распределение больных по состоянию эвакуаторной функции представлено в сводной табл. 1.

Таблица 1

Состояние эвакуаторной функции желудка в зависимости от длительности заболевания ИЗСД

Длительность заболевания	Нормальная эвакуация (%)	Ускоренная эвакуация (%)	Замедленная эвакуация (%)
Менее 1 года	75,0	25,0	0
От 1 года до 5 лет	46,7	20,0	33,3
От 5 лет до 10 лет	60,0	33,3	6,7
От 10 лет до 15 лет	44,4	16,7	38,9
Более 15 лет	47,0	35,3	17,7

Нормальная скорость опорожнения желудка от жидкой пищи определялась как $8{,}0 \leq T^1/_2 \leq 21{,}5$ мин. Различия усредненных значений периода полувыведения по всем группам «возраста» диабета совершенно недостоверны и незначительно колеблются в нормальных пределах. Несмотря на имеющуюся тенденцию к замедлению эвакуаторной функции желудка с увеличением длительности заболевания (по средним значениям периода полувыведения в соответствующих «возрастных» периодах), обращает на себя внимание отсутствие какой бы то ни было зависимости значения скорости эвакуации содержимого из желудка от стажа заболевания (коэффициент корреляции $r = -0{,}004$). Т.е., сам по себе стаж диабета не определяет тип эвакуаторных нарушений, а показатели эвакуаторной функции желудка широко варьируют во всех группах (рис. 1).

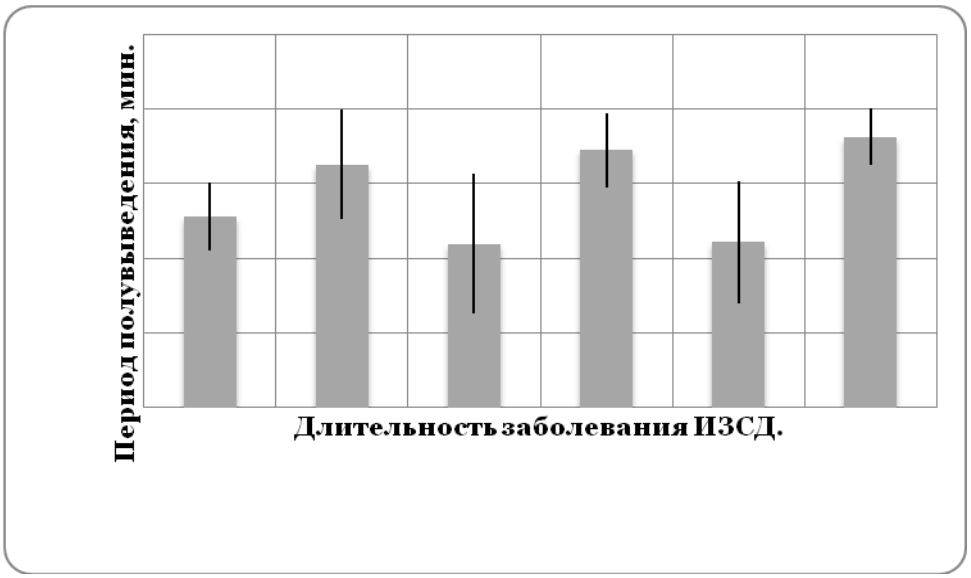


Рис. 1. Зависимость эвакуаторной функции желудка от длительности заболевания ИЗСД

В группах с различной длительностью заболевания видны определенные особенности характера эвакуаторных нарушений. Среди пациентов первой группы со стажем до 1 года (в большинстве случаев это оказывался впервые выявленный диабет) не встретилось ни одного пациента с за-

медленной эвакуаторной функцией, а нормальная скорость эвакуации имела место в 75% случаев. У больных со стажем заболевания от 1 года до 5 лет замедление опорожнения желудка наблюдалось уже в 33,3% случаев. В последующих группах отмечается тенденция значимого преобладания нарушений эвакуаторной функции по типу ускорения над замедлением эвакуации при общем превалировании нарушенной моторики желудка над нормальными ее показателями, за исключением группы пациентов с длительностью диабета от 10 до 15 лет, где снижение скорости опорожнения желудка определялось у 38,9% пациентов, а увеличение – у 16.7%. Отклонение скорости эвакуации в сторону замедления оказалось более выражено в группе со стажем более 15 лет (Т $^1/_2$ составил в среднем 33,1±9,5 мин), чем у пациентов со стажем до 15 лет (Т $^1/_2$ – 29,5±5,3 мин), хотя эти различия недостоверны (p>0,1).

Неверно полагать, что ускорение моторно-эвакуаторной функции желудка – это приоритет непродолжительного диабета, а замедление – «диабета со стажем». Об этом свидетельствует тот факт, что различия частоты встречаемости состояний эвакуаторной функции желудка между группой пациентов, болеющих диабетом от 1 года до 10 лет, и пациентами с диабетом более 10 лет оказались недостоверными (p>0,1). Однако имеется заметная тенденция к увеличению количества случаев с замедлением эвакуации после 10 лет стажа заболевания за счет уменьшения случаев нормальной и ускоренной эвакуации (табл. 2).

Таблица 2

Частота встречаемости состояний эвакуаторной функции желудка в зависимости от длительности заболевания ИЗСД в 10-летних интервалах времени

Длительность заболевания	Нормальная эвакуация (%)	Ускоренная эвакуация (%)	Замедленная эвакуация (%)
От года до 10 лет	46,7	33,3	20,0
Более 10 лет	42,4	27,3	30,3

Данные эксперимента позволяют сделать вывод о том, что нормальная моторно-эвакуаторная функция желудка сохраняется у большинства пациентов на продолжительное время – до года. В последующем частота обнаружения у пациентов, страдающих ИЗСД, нормальной моторики желудка, ускоренной или замедленной имеет тенденцию к распределению по типу 5:4:2, при случайном исследовании с использованием ультразвуковой методики (рис. 2).

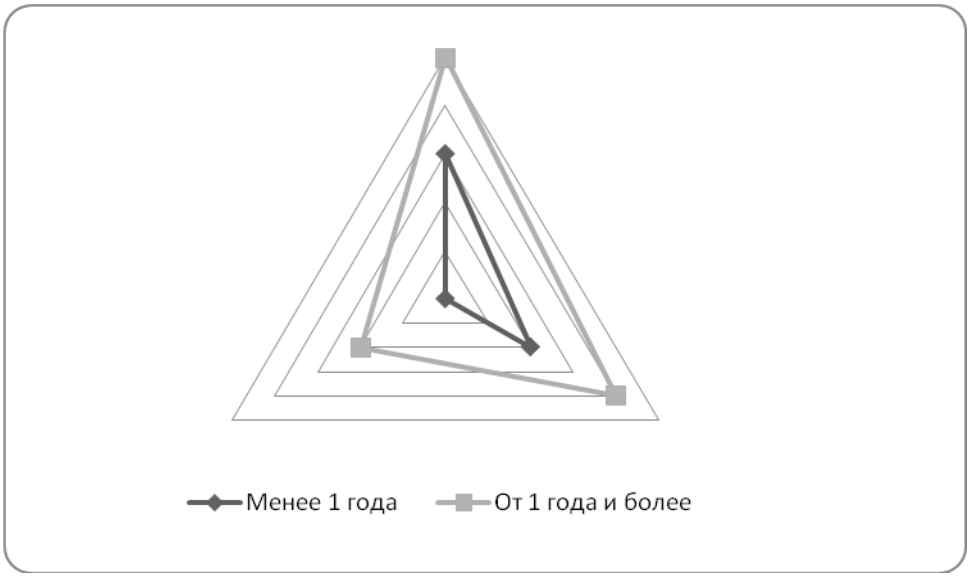


Рис. 2. Тенденции распределения пациентов по характеру эвакуаторной функции желудка в зависимости от длительности заболевания ИЗСД, в условных частях

Отсутствуют «типичные» изменения эвакуации у больных с различной длительностью заболевания. Нарушение эвакуации содержимого из желудка в ту или иную сторону (ускорение или замедление) преобладает над нормальными ее показателями во всех группах, а выраженность гастропатии увеличивается со стажем диабета и, в конце концов, проявляется диабетическим гастропарезом и гастростазом. Безусловно, оценка состояния моторно-эвакуаторной функции желудка в каждом конкретном случае должна быть индивидуальной и невозможна без учета гликемии на момент обследования, степени компенсации диабета, осложнений со стороны вегетативной нервной системы и морфологических изменений слизистой желудка, т.е. фактических признаков преждевременного старения. Поэтому структуру и сроки начала прокинетической терапии следует определять персонифицированно, с точки зрения синдрома преждевременного старения.

Выводы:

1. Нормальная моторно-эвакуаторная функция желудка сохраняется у большинства пациентов (до 75% из числа обследованных), больных ИЗСД, до одного года с момента заболевания.

2. Частота обнаружения у пациентов, страдающих ИЗСД более одного года, нормальной моторики желудка, ускоренной или замедленной имеет тенденцию к распределению по типу 5:4:2.

3. Изучение состояния эвакуаторной функции желудка у больных ИЗСД с точки зрения синдрома преждевременного старения может позволить персонифицировать структуру и сроки начала прокинетической фармакологической терапии.

Литература

1. Емельянов, В.В. Метаболические факторы ускоренного старения организма у больных сахарным диабетом 2-го типа и их коррекция : автореф. дис. … канд. мед. наук / В.В. Емельянов. – Екатеринбург, 2007. – 18 с.

2. Курникова, И. А. Комплексный подход к диагностике и реабилитации больных с гастроинтестинальной формой диабетической автономной нейропатии / И.А. Курникова, Г.И. Климентьева, Т.Е. Чернышова // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2011. – Т. 100, № 1. – С. 48-51.

3. Курникова И.А. Клинико-экспертная диагностика гастроинтестинальной формы диабетической нейропатии / И.А. Курникова, Т.Е. Чернышова, И.В. Гурьева и др. // Сахарный диабет. – 2011. –№ 2. – С. 94-97.

4. Мараппа Чандрашекара Редди. Функциональное состояние вегетативной нервной системы при сахарном диабете и ее роль в патогенезе диабетической автономной нейропатии : автореф. дис. … канд. мед. наук / Мараппа Чандрашекара Редди. – М., 1994. – 18 с.

5. Осипенко, М.Ф. Сахарный диабет и синдром диспепсии / М.Ф. Осипенко, Е.А. Жук, О.В. Медведева // Клиническая медицина. – 2008. – Т. 86, № 10. – С. 13-16.

6. Погромов, А. П. Диабетическая автономная невропатия и органы пищеварения / А.П. Погромов, В.Ю. Батурова // Фарматека. – 2011. –№ 5. – С. 42-45.

7. Филиппов, Ю. Гастроэнтерологические нарушения при диабетической нейропатии / Ю. Филиппов // Врач. – 2011. –№ 4. – С. 96-101.

8. Annese, V. Cisaprideanderythromycinprokineticeffectsingastroparesisduetotype 1 (insulin-dependent) diabetesmellitus / V. Annese, G. Lombardi, V. Frusciante et al. // Aliment. Pharmacol.Ther. – 1997. – Vol. 11, № 3. – P. 599-603.

9. Enck, P. Pathophysiology of diabetic gastroparesis / P. Enck, T. Frieling // Diabetes. – 1997. – Vol. 46, № 2. – P. 77-81.

10. Gatopoulou, A. Diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy: Current status and new achievements for everyday clinical practice / A. Gatopoulou, N. Papanas, E. Maltezos // Eur. J. Intern. Med. – 2012. – Vol. 23, № 6. – P. 499-505.

11. Gentile, S. The role of autonomic neuropathy as a risk factor of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients with type 2 diabetes mellitus / S. Gentile, S. Turco, B. Oliviero et al. / Diabetes Res. Clin. Pract. – 1998. – Vol. 42, № 1. – P. 41-48.

12. Horowitz, M. Gastric emptying in diabetes: an overview / M. Horowitz, J.M. Wishart, K.L. Jones et al. // Diabet. Med. – 1996. – Vol. 13, № 9. – P. 16-22.

13. Kendall, B.J. The effect of intravenous erythromycin on solid meal gastric emptying in patients with chronic symptomatic post-vagotomy-antrectomy gastroparesis / B.J. Kendall, A. Chakravarti, E. Kendall et al. // Aliment. Pharmacol.Ther. – 1997. – Vol. 11, № 2. – P. 381-385.

14. Tesfaye S. Neuropathy in diabetes / S. Tesfaye // Medicine. – 2010. – Vol. 38, № 12. – P. 649-655.

15. Tympner, F. Korrelationsstudies der sonographischen mit den szintigraphischen Messergebnissen der Magenentleerung / F. Tympner, J. Feldmeier, W. Rosch // Ultraschall Med. – 1986. – Bd. 7, № 6. – P. 264-267.

STATE OF THE EVACUATION FUNCTION OF STOMACH IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS FROM THE STANDPOINT OF PREMATURE AGING SYNDROME

A.M. STOJAKOV[1]
S.I. PIMANOV[2]
V.I. BESSARABOV[3]
G.N. SOVENKO[4]

[1])"Your clinic" Medical Center, Moscow

[2])Vitebsk State Medical University, Vitebsk

[3]) "GERONTOLOGY" Research Medical Center, Moscow

[4]) Belgorod National Research University

e-mail: kolginova@mail.ru

The article is devoted to the study of the state of the stomach evacuation function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus depending on the duration of the disease. Changing the functionality of the stomach evacuation invited to consider in terms of premature aging syndrome. It is shown that there are no "typical" changes in the evacuation of patients with different disease duration. Normal motor-evacuation function of the stomach is preserved in most patients with insulin-dependent diabetes, up to one year from the disease. The frequency of detection in patients with insulin-dependent diabetes mellitus for more than one year of normal gastric motility, accelerated or slowed down tends to the distribution of type 5:4:2. It is concluded that the study of the state of the stomach evacuation function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus from the viewpoint of the syndrome of premature aging may allow to personalize the structure and timing of the beginning of prokinetic pharmacologic therapy.

Keywords: gastric evacuation function, diabetes, premature aging.

УДК 616.28-28.02

ИНВОЛЮЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ С УЧЕТОМ ТИПА ЕЕ СТАРЕНИЯ

Ж.Ю. ЮСОВА

ООО «Гера», г. Москва

e-mail: zyusova@mail.ru

Продление активной жизни, как физической, так и эстетической ее стороны, является одной из наиболее актуальных задач медицины и современной косметологии. Результаты наблюдения за инволюционными изменениями кожи с учетом типа ее старения у 505 добровольцев в возрасте от 25 до 72 лет методом ультразвукового сканирования показали, что знание типа старения кожи позволяет в значительной мере стандартизировать тактику эстетической коррекции инволюционных изменений кожи.

Знание характера микроциркуляторных нарушений позволяет дифференцированно проводить подбор методов коррекции, контролировать эффективность проводимых манипуляций.

Ключевые слова: тип кожи, выраженность нарушения, инволюционные изменения.

Актуальность. Продление активной жизни, как физической, так и эстетической ее стороны, является одной из наиболее актуальных задач медицины и современной косметологии [15]. Для эстетической коррекции возрастных изменений кожи важно определить тип и степень инволюционных изменений кожи [1, 6, 9, 10, 13, 14]. Современная косметология располагает широким спектром методов коррекции: инъекционные, аппаратные, косметологического ухода. При выборе методов коррекции необходимо четко дифференцировать тип кожи, признаки инволюционных изменений и подбор метода коррекции с учетом противопоказаний [3, 11, 12].

Исследование инволюционных изменений кожи с учетом типа кожи и особенностей возрастных изменений представляет интерес для дерматокосметологов при подборе методов коррекции с целью улучшения качества жизни пациентов. В этой связи изучение выраженности типов инволюционных изменений кожи представляет чрезвычайную актуальность [2, 4, 5, 7, 8].

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 505 добровольцев в возрасте от 25 до 72 лет. Методом ультразвукового сканирования с использованием аппарата «AcusonAntares» и линейного датчика VF 10-5 с разрешением 10 мГц, иммерсионной среды изучали тип возрастных изменений в коже. Исследования проводились на базе ММА имени И.М. Сеченова, г.Москва.

Целью исследования явилось установление типа инволюционных изменений кожи исследуемой группы пациентов.

Результаты исследования и их обсуждение. В дерматокосметологии представлен широкий спектр методов коррекции инволюционных изменений кожи: инъекционные, аппаратные, методы косметологического ухода. При выборе методов коррекции необходимо четко дифференцировать признаки инволюции кожи, так как электрическое сопротивление кожи разных типов отличается, и при проведении одних и тех же физиотерапевтических процедур у разных пациентов мы получаем разные результаты.

Данная классификация необходима для работы с пациентом и подбора методов коррекции инволюционных изменений кожи.

В настоящее время оценка кожного покрова основана на данных функциональных методов диагностики: себо-, корнео- и pH-метрии, ультразвуковой сонометрии, профилометрии, эластометрии, лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) и ряда других .

Данная классификация определяет тип и степень инволюционных изменений кожи. Исследование взаимосвязи между типом старения и особенностями микроциркуляции крови в коже привело к новому взгляду на проблемы старения и внесло определенные коррективы.

Различают несколько типов старения кожи. Один их них – **морщинистый**. Данный тип старения был установлен у 29,4% исследуемой группы. В процессе исследования нами установлено, что признаки старения уже появлялись в возрасте до 40 лет. При этом отмечалось изменение цвета кожи, которая приобретала сероватый оттенок, на лице наблюдалась сеть мелких морщин. Для данного типа старения характерными являлись сухость кожи, выраженность «гусиных лапок» в периорбитальной области, морщинистость верхней и нижней части век, «гофре» в области верхней губы, наличие морщин в области подбородка.

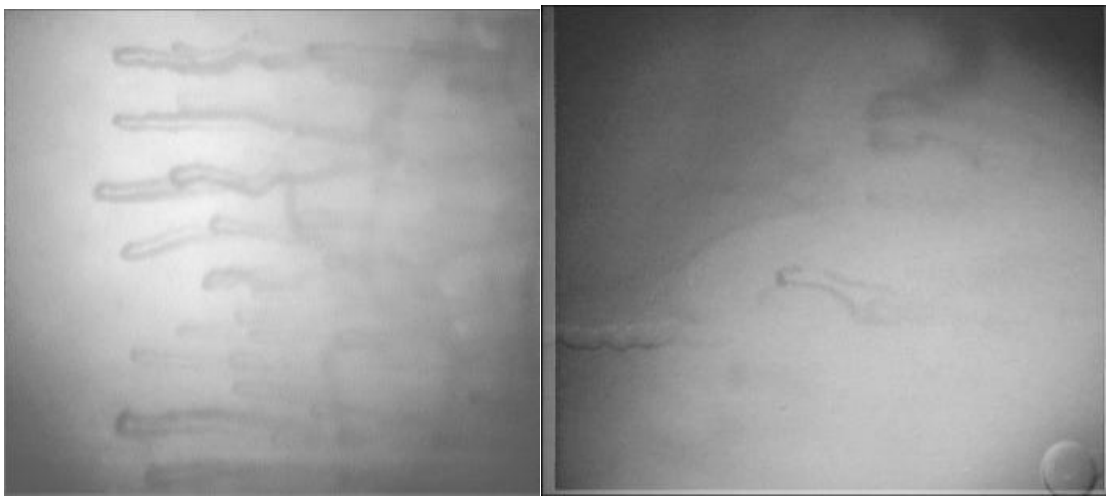
Ультразвуковая картина кожи характеризовалась присутствием линейных структур в эпидермисе, появлением в дерме большого количества участков с высокой степенью разрушения воло-

кон, истончением, уменьшением акустической плотности, а также наличием широкой субэпидермальной гипоэхогенной полосы.

Признаки инволюции в этом случае были обусловлены нарушением микроциркуляции первого типа, при котором интенсивность кровотока активно приводится в соответствие с уровнем активности метаболизма окружающих тканей.

В случае, когда кровоток становится недостаточным из-за усиления метаболических процессов в ткани либо в результате патологического сужения приводящего артериального кровотока, то сосуды микроциркуляторного русла расширяются, вызывая уменьшение сосудистого сопротивления и увеличение кровотока, вследствие чего нормальное кровоснабжение ткани восстанавливается.

Клиническая картина при морщинистом типе старения характеризовалась уменьшением плотности капиллярной сети, увеличением ее извитости, деградацией динамических параметров (скорости, ускорения) микроциркуляции крови (рис. 1).



А Б

Рис. 1. Изменение микроциркуляции крови при морщинистом типе старения: нормальная плотность капиллярной сети (А); нарушение микроциркуляции при старении – декапилляризация (Б) (снижение плотности капиллярной сети на 3-5%)

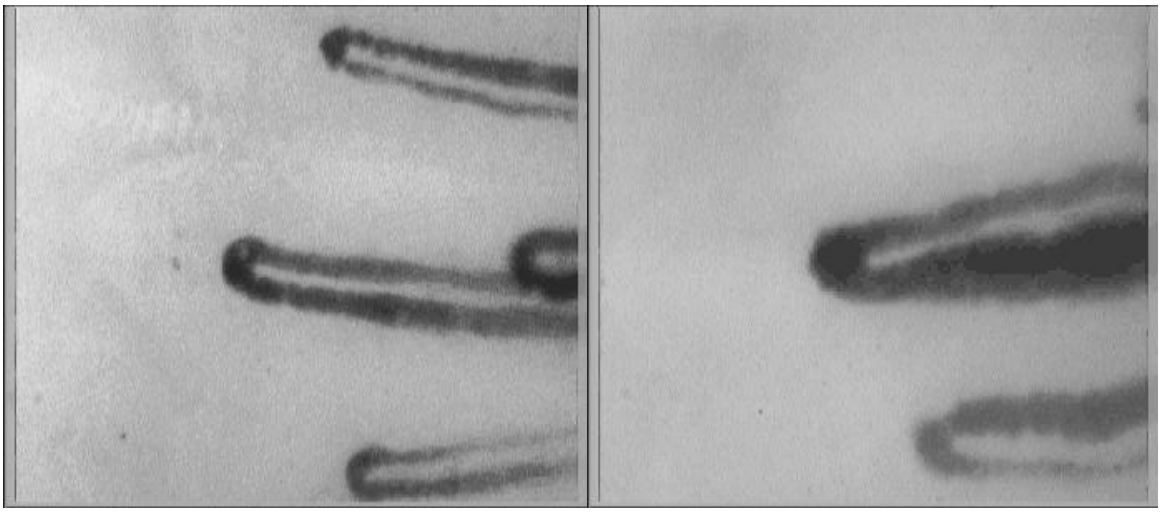
Деформационный тип старения кожи наблюдался у 37,8% исследуемых. Клинически он проявлялся понижением упругости мягких тканей лица и шеи. Характерными внешними признаками старения данного типа являлись пастозность кожи, выраженность носогубной складки, опущение углов рта. Такой тип старения был наиболее характерен для людей с жирной кожей (pH<6,0). Довольно часто у них наблюдается купероз и розацеа, изменяется овал лица, отмечается обвисание щек, наличие двойного подбородка. Морщины при этом могут практически отсутствовать (за исключением мимических).

Характерным внешним признаком данного типа старения являлся также избыток кожи в области верхних и нижних век.

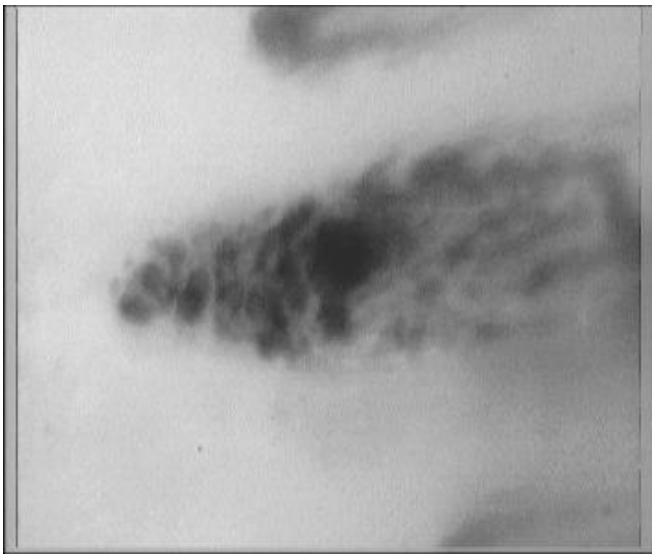
Ультразвуковая картина характеризовалась неоднородностью структур кожи, снижением эхогенности дермы, уплотнением эпидермиса, наличием межклеточной жидкости.

Обеспечение постоянного объема крови в микрососудах является значимым фактором. Механизмы регулирования «включаются», когда по какой-либо причине увеличивается объем крови в микрососудах, особенно венозных, или возрастает перфузионный баланс (приток крови доминирует над ее оттоком). В таких случаях начинают развиваться компенсаторные реакции, направленные на восстановление нарушения микроциркуляции. В результате увеличивается извитость капилляров (что повышает местное сопротивление кровотоку в 10 и более раз), увеличиваются диаметры переходного и венозного отделов капиллярного русла (с 20-30 до 40 мкм), развивается депонирование крови и венозный застой. Ухудшение микроциркуляции крови, в свою очередь, приводит к нарушению в тканях процессов биогенеза и метаболизма (обменных процессов).

Клинически при деформационном типе старения определялось увеличение диаметров венозного и переходного отделов капилляров (переходный отдел в данном случае начинает выполнять функции венозного), депонирование крови, венозный застой (стаз) и, как следствие, разрушение капилляров, увеличение размеров периваскулярной зоны (рис. 2, 3).



А Б



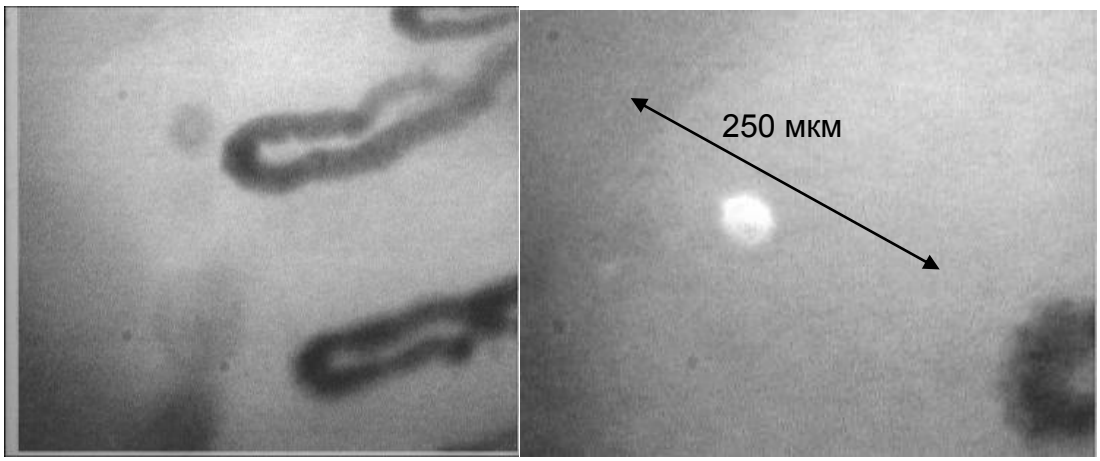
В

Рис. 2. Изменение капилляров при деформационном типе старения:
нормальное строение капилляров (А); увеличение диаметра венозного отдела, депонирование крови, венозный застой (стаз) (Б); капилляр, разрушенный в результате длительного венозного стаза (В)

Смешанный тип старения был отмечен у 43,05% добровольцев. На отдельных участках кожи у данной группы пациентов инволюционные изменения разнились: области с более сухой кожей – по морщинистому типу, участки с более жирной – по деформационному.

Как правило, этот тип старения характерен для тонкой сухой кожи, как и гиперкератоз, пигментация, выраженные «гусиные лапки» в периорбитальной области, складки на коже верхних и нижних век, морщины в периоральной области, пастозность, выраженные носогубные складки, нарушение овала лица.

Ультразвуковая картина разных участков кожи соответствовала морщинистому либо деформационному типу старения. В области подбородка и щек структура кожи была неоднородной, отмечалось снижение ее эхогенности, уплотнение эпидермиса, наличие участков разрушения волокон. В периорбитальной области визуализировавлась субэпидермальная гипоэхогенная полоса, наблюдалось истончение и уменьшение плотности дермы.



А Б

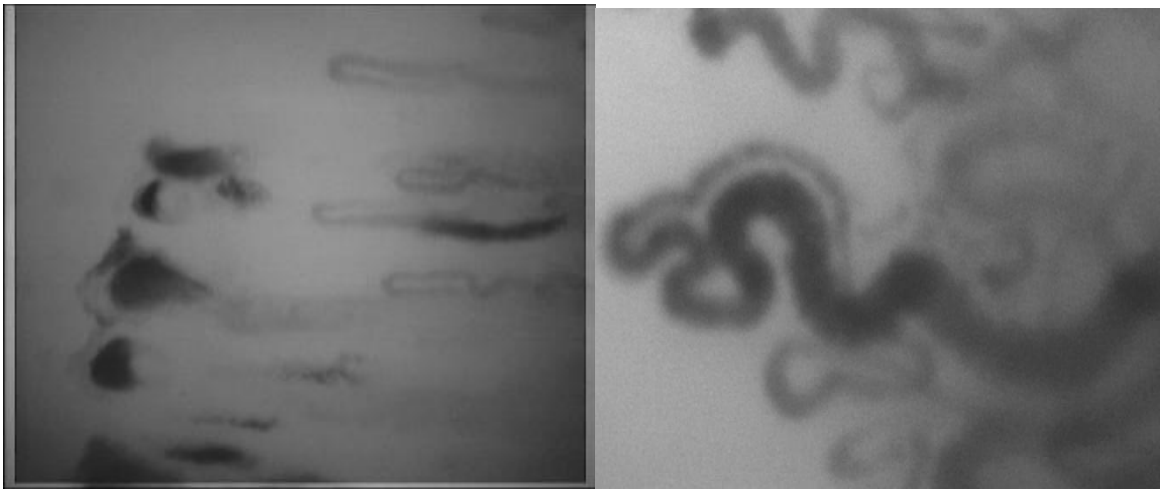
Рис. 3. Изменение периваскулярной зоны при деформационном типе старения:
периваскулярная зона в норме (90-100 мкм) (А);
периваскулярная зона при недостаточности венул (250 мкм) (Б)

Нарушение микроциркуляции крови в верхних слоях дермы носит смешанный характер. Освобождение микроциркуляторного русла от избыточного объема крови обычно идет либо по пути ограничения ее притока (посредством констрикции приводящих артерий), либо по пути увеличения ее оттока (в результате дилатации венозного его отдела). На разных участках кожи в зависимости от их строения и анатомической нагрузки (активной мимики и др.) нормализация микроциркуляции идет по-разному, отчего при старении по смешанному типу кожа одновременно имеет признаки недостаточности как артериол, так и венул.

Рис. 4. Эритроцитарные агрегаты форменных элементов крови

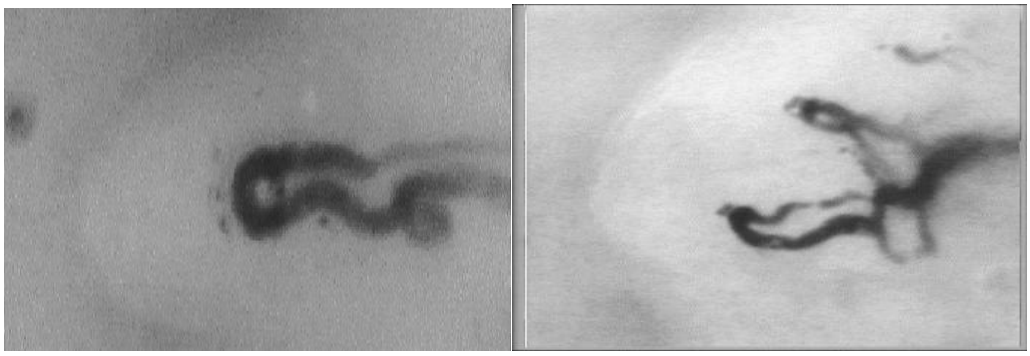
Функциональное нарушение динамических параметров микроциркуляции крови в этом случае можно представить следующим образом:

– с одной стороны, происходит уменьшение линейной скорости капиллярного кровотока в артериальных отделах (до 300мкм/с) (именно это приводит к снижению уровня диссоциации оксигемоглобина) и падение его ускорения (уменьшение силы, с которой кровь выбрасывается в капиллярное русло), снижается плотность капиллярной сети, образуются ассоциаты, эритроцитарные агрегаты форменных элементов крови, развивается диапедез (скопление форменных элементов крови в тканях), возникают кровоизлияния, увеличиваются диаметры венозных отделов капилляров (рис. 4, 5, 6);

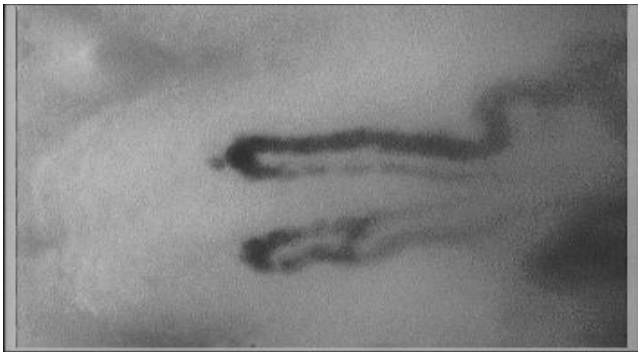


А Б

Рис. 5. Снижение плотности капиллярной сети, развитие диапедеза (А), кровоизлияния, увеличение диаметра венозных отделов капилляров (Б)



А Б



В

Рис. 6. Диапедез: варианты изменения капилляров (А, Б, В)

– с другой стороны, наблюдается снижение линейной скорости капиллярного кровотока в венозном отделе (также до 300 мкм/с) (что, в свою очередь, вызывает развитие метаболической атаки) и падение его ускорения (снижение тонуса гладкомышечных клеток артериол и венул) примерно на 10 мкм/с.

Таким образом, предложенная классификация инволюционных изменений кожи позволяет в значительной мере стандартизировать тактику эстетической коррекции. Проведение ультра-

звукового сканирования до начала лечения дает возможность индивидуально подойти к такой коррекции, учесть особенности строения и кровоснабжения кожи каждого пациента. Знание характера микроциркуляторных нарушений позволяет дифференцированно проводить подбор методов коррекции, контролировать эффективность проводимого лечения, а при выполнении оперативных вмешательств помогает в выборе терапии и сокращении сроков реабилитационного периода.

Литература

1. Белоусов, А.Е. Формула тканей лица и ее применение в пластической хирургии / А.Е. Белоусов // Эстетическая медицина. – 2006. – № 3. – С. 301-316.

2. Жигульцова, Т.И. Актуальные вопросы пластической, эстетической хирургии и дерматокосметологии : сб. / Т.И. Жигульцова, Ю.В. Шур. – М., 1998. – С. 132-133.

3. Рег. удост. «Компьютерный капилляроскоп» № ФС 022а2005/1494-05 от 18.04.2005.

4. Barton, F.E. RestoringFacialShapeinFaceLifting: The Role of Skeletal Support in Facial Analysis and Midface Soft-Tissue Repositioning / F.E. Barton// PlastReconstrSurg. – 2007. – V. 119(1). – P. 378.

5. Боровиков, А.М. Поиск ориентиров / А.М. Боровиков // Эстетическая медицина. – 2007. – № IV(1). – С. 104-111.

6. Грищенко, С.В. Дифференцированный подход к хирургической коррекции возрастных изменений нижних век / С.В. Грищенко // Тезисы IV Междунар. симп. по эстетич. медицине. – М., 2005.

7. Зинин, А.М. Внешность человека в криминалистике (субъективные изображения) : учеб. пособие / А.М. Зинин ; под ред. д-ра юрид.наук, проф. В.А. Снеткова.– М. : ЭКЦМВДРоссии, 1995.

8. Baker, D.C. Restoring Facial Shape in Face Lifting: The Role of Skeletal Support in Facial Analysis and Midface Soft-Tissue Repositioning / D.C. Baker // PlastReconstrSurg. – 2007. – V. 119(1). – P. 377.

9. Анисимов, В.Н. Эволюция концепций в геронтологии: достижения и перспективы / В.Н. Анисимов // Успехи геронтологии. – 1999. – № 3. – С. 32-53.

10. Кольгуненко, И.И. Основы геронтокосметологии / И.И. Кольгуненко. – М. : Медицина, 1974.

11. Ed. by Panfilov DE.AestheticSurgeryofFacialMosaic / Ed. by D.E.Panfilov. – Berlin. Heidelberg: Springer, 2007. – P. 711.

12. Bazin, R. Skin aging atlas / R. Bazin, E. Doublet // Caucasian Tyme Med Com. – 2007. – V. 1.

13. Stuzin, J.M. Restoring Facial Shape in Face Lifting: The Role of Skeletal Support in Facial Analysis and Midface Soft-Tissue Repositioning / J.M. Stuzin // Plast Reconstr Surg. – 2007. – V. 119(1). – P. 362-376.

14. Ларин, В.В. Старение лица : метод. рекомендации / В.В. Ларин. – Томск, 1999.

15. Лебедев, И.В. Продление активной жизни как социальный заказ в исторической перспективе / И.В. Лебедев // Геронтологический журнал им. В.Ф.Купревича. – 2010. – № 1. – С. 8-12.

INVOLUTIONAL SKIN CHANGES WITH TAKING INTO ACCOUNT ITS TYPE OF AGING

ZH.YU. YUSOVA

"Gera" Ltd., Moscow

e-mail: zyusova@mail.ru

Active life extension is one of the most urgent problems of modern medicine and cosmetology in both physical and aesthetic meanings. The experiment was conducted by noting involutional skin changes with taking into account its type of ageing of 505 volunteers from 25 to 72 years old using ultrasound scan method. It's been shown that awareness of aging type made it possible to standardize the aesthetic correction of skin involutional changes significantly. The knowledge of the microcirculatory malfunctions' nature helps to select correction methods differentially and control the effectiveness of the procedures.

Keywords: skin type, malfunction intensity, involutional changes.

УДК 616.316

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ СИАЛОЛИТИАЗА У ЛЮДЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

А.К. ИОРДАНИШВИЛИ[1], В.В. ЛОБЕЙКО[2], М.В. ЖМУДЬ[3], Н.А. УДАЛЬЦОВА[4], Г.А. РЫЖАК[3]

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

[2] Стоматологическая клиника «МедСтом», г. Сертолово

[3] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

[4] СПбГУЗ «Стоматологическая поликлиника №23»,г. Санкт-Петербург

e-mail: palmaBob@rambler.ru

Изучена частота встречаемости слюнно-каменной болезни у людей молодого, среднего, пожилого и старческого возраста, которые обращались по поводу сиалолитиаза в амбулаторные стоматологические лечебно-профилактические учреждения. Проведен анализ методов диагностики и лечения сиалолитиаза.

Ключевые слова: сиалолитиаз,слюнно-каменная болезнь, патология слюнных желез, классификация слюнно-каменной болезни, классификация заболеваний слюнных желез.

Введение. В практической деятельности врача-стоматолога сиалолитиаз (СКБ) встречается относительно часто [6, 9, 10]. Несмотря на то, что больные со слюнно-каменной болезнью в большинстве своем требуют стационарного лечения, постановка предварительного диагноза перед госпитализацией или консультацией пациента осуществляется в амбулаторно-поликлиническом звене. Для точной диагностики сиалолитиаза необходим следующий перечень методов обследования больных с патологией слюнных желез:

ОБЩИЕ

1. Опрос выявляет жалобы на момент обращения, анамнез заболевания, анамнез жизни (следует уточнить, не было ли в детстве вирусного паротита, собрать эпидемический анамнез, целенаправленно выяснить, нет ли заболеваний или приема лекарственных средств, влияющих на функцию слюнных желез).

2. Осмотр позволяет оценить визуально размеры слюнных желез (в норме они не меняют конфигурацию лица), состояние устья выводных протоков, увлажненность слизистой оболочки полости рта, выраженность сосочков языка, пораженность зубов кариесом.

3. Пальпация дает возможность оценить плотность ткани слюнных желез (в норме консистенция ткани слюнных желез соответствует окружающим мягким тканям).

СПЕЦИАЛЬНЫЕ

1. Ультразвуковое исследование позволяет определить размеры слюнных желез, их структуру (однородная или неоднородная), выявить наличие конкрементов, новообразований, кист.

2. Сиалосцинтиграфия – лучевое исследование, проводимое после введения радионуклидного препарата (технеция, стронция, йода) и основанное на способности слюнных желез захватывать этот препарат и выделять его вместе с секретом. Это исследование позволяет судить о нарушении секреторного цикла или какой-либо конкретной его фазы.

3. Рентгенография обзорная проводится при слюнно-каменной болезни, при подозрении на инородные тела, перед введением контраста в слюнные железы.

4. Сиалография – рентгенологическое исследование, проводимое после введения контраста в слюнные железы (30% йодлипол, 10% этиотраст, реже – водорастворимые контрасты).

Для наиболее полной оценки анатомо-функционального состояния слюнных желез предлагается последовательное проведение трех лучевых методов исследования: 1) УЗИ, 2) сиалосцинтиграфия, 3) сиалография [1].

При локализации слюнного камня во внутрижелезистой части долгое время заболевание может протекать бессимптомно, и выявляться случайно при рентгенологическом исследовании прилежащих тканей. Чаще клиническое течение отличается сходством с хроническим сиалоаденитом. Отмечается увеличение пораженной слюнной железы в размерах, снижение слюноотделения, появляются боли. Если слюнной камень находится в проекции крупного внутридолькового протока,

то бывает реактивное увеличение слюнной железы и появляются болевые ощущения при приеме кислой и острой пищи («слюнная колика»).

При локализации в главном выводном протоке зависимость от приема пищи более выражена, «слюнная колика» может наблюдаться при приеме обычной пищи. При пальпации, которую следует проводить бимануально (левой рукой со стороны кожных покровов как бы подавая железу навстречу, правой рукой со стороны полости рта исследуют выводной проток) можно прощупать слюнной камень. Если размеры саливолита небольшие, то пропальпировать его удается не всегда. Слюнные железы бывают увеличены, пальпация вызывает болезненность. При обострении сиалолитиаза может развиваться перифокальная воспалительная реакция, которая затрудняет объективное исследование слюнных желез, в этом случае необходимо проводить дополнительное исследование [2, 7, 8].

Распределение по полу и возрасту пациентов (см. табл.), страдающих СКБ, в зависимости от локализации конкрементов согласно классификации А.В. Клементова, предложенной им в 1956 году [3-5]:

Таблица

Распределение по полу и возрасту пациентов, страдающих СКБ, в зависимости от локализации конкрементов, чел.(%)

Локализация конкремента	Возраст и пол пациентов									
	молодой		средний		пожилой		старческий		всего	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
СКБ с локализацией камня в протоке (во внежелезистой части):	1 (2%)	–	4 (8,2%)	3 (6%)	7 (14,3%)	5 (14,3%)	2 (4%)	3 (6%)	14 (28,6%)	11 (22,4%)
СКБ с локализацией камня в железе (подчелюстной, околоушной, подъязычной)	–	–	–	1 (2%)	1 (2%)	2 (4%)	–	–	1 (2%)	3 (6%)
Хроническое воспаление железы на почве СКБ	–	–	3 (6%)	–	5 (10%)	6 (12,2%)	2 (4%)	4 (8,2%)	10 (20,4%)	10 (20,4%)
Итого:	1 (2%)	–	7 (14,3%)	4 (8,2%)	13 (26,5%)	13 (26,5%)	4 (8,2%)	7 (14,3%)	25 (51%)	24 (49%)

На амбулаторно-поликлиническом этапе обследования врачи-стоматологи для постановки диагноза сиалолитиаз в основном используют общие методы обследования, которые позволяют выставить предварительный диагноз для уточнения которого им необходимы данные специальных методов исследования.

Цель настоящей работы состояла в изучении частоты встречаемости слюнно-каменной болезни у людей различного возраста, которая явилась поводом для их обращения за медицинской помощью в амбулаторные стоматологические лечебно-профилактические учреждения.

Материал и методы исследования. С целью выявления обращаемости взрослых людей различного возраста со слюнно-каменной болезнью нами были изучены 7162 первичных медицинских документа (ПМД), из них 5000 амбулаторных карт стоматологических больных и 2162 вкладышей стоматологов-ортопедов.

По записям в первичной медицинской документации выявляли обращения людей к врачам-стоматологам различных специальностей в связи со слюнно-каменной болезнью, уточняли причины ее возникновения и анализировали использованные лечебно-диагностические мероприятия, которые врачи-стоматологи применяли для уточнения наличия, локализации, размеров саливолитов.

Результаты исследования и их обсуждение. Изучали документы 5000 человек (1543 мужчин и 3457 женщин) в возрасте 21 до 87 лет.

Среди людей молодого возраста с жалобами на боль в области правой поднижнечелюстной слюнной железы, усиливающуюся во время приема пищи, обратился 1 мужчина (2,04%) в возрасте 29 лет. У него в правой поднижнечелюстной области при бимануальной пальпации в проекции выводного протока пальпировался конкремент около 0,5 см в диаметре продолговатой формы. Из анамнеза врачами-стоматологами было установлено, что обострение сиалолитиаза у пациента воз-

никало около двух раз в год, при этом он не обращался за медицинской помощью к врачам-стоматологам до того, пока не почувствовал плотное образование в правой поднижнечелюстной области. Пациенту было рекомендовано хирургическое лечение в стационаре.

У людей среднего возраста «слюнная колика» встречалась значительно чаще, по первичной медицинской документации – в 11 случаях (22,4%): у 7 мужчин(14,3%) и 4 женщин (8,1%). При этом пальпаторно определить наличие конкрементов удалось у 7 (14,3%) пациентов – 4 мужчин и 3 женщин. Саливолиты определялись при бимануальной пальпации в проекции выводных протоков поднижнечелюстных слюнных желез. Из анамнеза выяснилось, что два мужчины и одна женщина 4 года назад были оперированы по поводу калькулезного сиалодохита поднижнечелюстных слюнных желез. Одному из них хирургическое лечение проводилось повторно, так как во время первой операции конкремент не удалось извлечь по причине кровотечения, развившегося во время операции.

Также при анализе ПМД было установлено, что 3 женщины (6%) и 1 мужчина (2,04%) в течении пяти лет наблюдалась у нефролога по поводу мочекаменной болезни. Всем пациентам была назначена сиалосонография для определения тактики дальнейшего лечения, а также были даны рекомендации проводить массаж слюнных желез в периоды обострений.

Среди людей пожилого возраста дискомфорт во время еды, связанный с болью в области слюнных желез, по данным ПМД был выявлен у 26 человек (53%): у 14 мужчин (28,6%) и 12 женщин (24,4%).

Из 26 человек по поводу сиалолитиаза к врачу-стоматологу впервые обратились 7 человек (14,3%): 4 мужчины (8%) и 3 женщины (6%).У остальных 19 человек (38,8%) – 11мужчин (22,4%) и 8 женщин (16,3%) – диагноз слюнно-каменная болезнь был установлен более десяти лет назад. Из них 11 человек (22,4%) – 5 мужчин (10,2%) и 6 женщин (12,2%) – были ранее прооперированы по поводу обострения хронического калькулезного сиалодохита.

Среди пациентов пожилого возраста мочекаменной болезнью более десяти лет страдали 7 человек (14,3%): 4 мужчины (8%) и 3 женщины (6%). Из них 3 мужчинам (6%) и 2 женщинам (4,08%) около 5 лет назад проводилась ультразвуковая литотрипсия, одной женщине была выполнена нефрэктомия.

Таким образом, из 26 пациентов (53%), обратившихся по поводу слюнно-каменной болезни к врачу-стоматологу, 7 пациентам (14,3%) данный диагноз был поставлен впервые, а также у 7 человек наблюдалась (14,3%) сопутствующая патология мочевыводящей системы (МКБ). Данных по лечению МКБ в первичной медицинской документации не было.

Пациентам были даны рекомендации и назначены специальные методы исследования.

В старческом возрасте по поводу слюнно-каменной болезни обратилось 11 человек (22,4%): 8 женщин (16,3%) и 3 мужчины (6%). Из них у 3 (6%) женщин и 1 мужчины (2,04%) более 7 лет назад было проведено хирургическое лечение по поводу одностороннего удаления поднижнечелюстных слюнных желез. У данной возрастной группы из 11 человек сопутствующая патология мочевыводящей системы (МКБ) наблюдалась у 2 мужчин (4,08%) и 2 женщин (4,08%). Всем пациентам около 7 лет назад проводилась ультразвуковая литотрипсия, при этом мужчинам в течение этого срока литотрипсия проводилась дважды.

Пациентам данной возрастной группы было назначено бужирование протоков слюнных желез растворами антисептиков, так как по данным имевшихся у них на руках заключений сиалосонографии саливолитов крупного размера в слюнных железах обнаруженоне было.

Распределение соотношения пациентов, страдающих слюнно-каменной болезнью и сопутствующей патологией мочевыводящей системы, по возрастным группам представлено на рисунке.

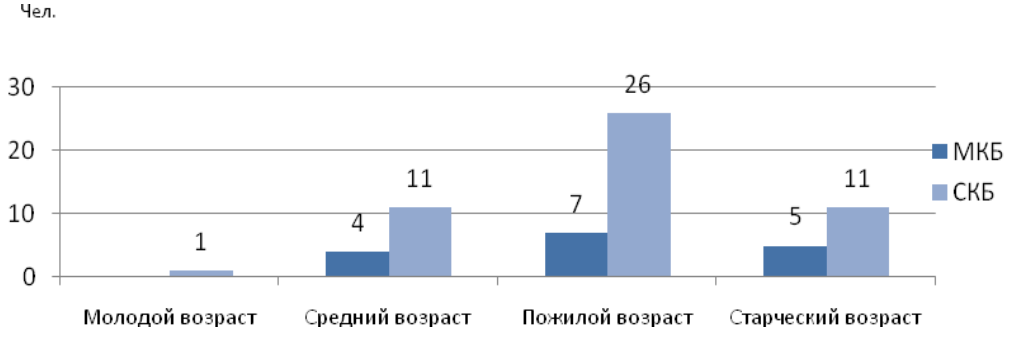


Рис. Распределение пациентов, страдающих СКБ с сопутствующей МКБ, по возрасту

Таким образом, с возрастом количество людей с сиалолитиазом увеличивается. Анализ ПМД показал, что в сложных клинических случаях для уточнения диагноза пациентов с указанной патологией направляли на консультацию в КДЦ многопрофильных стационаров.

Кроме того, следует отметить, что по анализу ПМД можно утверждать, что врачебные записи в медицинской документации часто неразборчивы, имеют много сокращений, не всегда в полном объеме представляют сведения, полученные при опросе и осмотре пациента. В большинстве ПМД были представлены результаты пальпации.

Однако ни в одном случае в ПМД не были приведены результаты специальных методов исследования, использующихся при заболеваниях слюнных желез. Пациенты направлялись в другие ЛПУ на консультацию, как правило, не возвращаясь к врачу-стоматологу, направившему его на консультацию.

Это не позволяет врачам амбулаторного звена оценить эффективность своей диагностической работы. Не всегда пациенты со слюнно-каменной болезнью, особенно в пожилом и старческом возрасте, выполняют рекомендации врачей-стоматологов.

Заключение. Изучение первичной медицинской документации взрослых людей, обращающихся в амбулаторные стоматологические ЛПУ в связи со СКБ, показало, что основным поводом таких обращений является «слюнная колика», причинами которой в различном возрасте пациентов являются саливолиты, подлежащие хирургическому удалению в условиях стационара: в некоторых случаях необходимо радикальное хирургическое лечение с удалением слюнных желез, связанным с необратимыми изменениями их структуры. Из лечебно-профилактических мероприятий пациентам со СКБ рекомендуем массаж желез и бужирование выводных протоков растворами антисептиков.

Литература

1. Добромыслова, Н.А. Комплексное рентгенорадиологическое и ультразвуковое исследование в диагностике заболеваний околоушных слюнных желез: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Добромыслова. – СПб.,1991. – С. 17.

2. Иорданишвили, А.К. Заболевания, повреждения и опухоли челюстно-лицевой области: руководство для врачей / А.К. Иорданишвили. – СПб. : СпецЛит, 2007. – С. 202-254.

3. Клементов, А.В. Болезни слюнных желез / А.В. Клементов. – Л. : Медицина, 1975. – 112с.

4. Клементов, А.В. Заболевания и повреждения слюнных желез : учеб. пособие / А.В. Клементов. – Л., 1972. – 86 с.

5. Клементов, А.В. Слюнно-каменная болезнь / А.В. Клементов. – М. : Медгиз, 1960. – 99с.

6. Гайворонский, И.В. Околоушная железа: морфофункциональная характеристика в норме и при воздействии экстремальных факторов / И.В. Гайворонский. – СПб. : Нордмедиздат,2011. – 128 с.

7. Ромачева, И.Ф. Заболевания и повреждения слюнных желез / И.Ф. Ромачева [и др.] // М. : Медицина, 1987. – 240 с.

8. Безруков, В.М. Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / В.М. Безруков, Т.Г. Робустова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2000. – 776 с.

9. Сазама, Л. Болезни слюнных желез / Л. Сазама. – Прага : Авиценум, 1971. – 252 с.

10. Сакович, А.А. Материалы к лечению неэпидемических паротитов (экспериментальное и клиническое исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук/ А.А. Сакович. – Л.,1975. – 18 с.

FREQUENCY OF SIALOLITHIASIS OCCURRENCE AT PEOPLE OF VARIOUS AGE

A.K. IORDANISHVILI[1], V.V. LOBEYKO[2], M.V. ZHMUD[3], N.A. UDALTCOVA[4], G.A. RYGHAK[3]

[1] North-west state medical university named after I.I.Mechnikov, St. Petersburg

[2] Dental clinic «Medstom» St. Petersburg

[3] Saint Petersburg institute of bioregulation and gerontology

[4] Stomatological polyclinic No. 23, St. Petersburg

e-mail: palmaBob@rambler.ru

Frequency of occurrence of a sialolithiasis at people of young, middle, advanced and senile age who addressed apropos sialolithiasis in out-patient stomatologic treatment-and-prophylactic establishments is studied.

The analysis of methods of diagnostics and treatment applied is carried out.

Keywords: sialolithiasis, a pathology of salivary glands, classification of sialolithiasis, classification of diseases of salivary glands, ICD -10.

УДК 616.65-006-07-08

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Т.В. ПАВЛОВА
Д.В. БЕССМЕРТНЫЙ
И.А. ПАВЛОВ

Белгородский государственный научный исследовательский университет

e-mail: pavlova@bsu.edu.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) – одна из важных проблем онкоурологии и в начале XXI века одна из самых распространенных болезней среди мужского населения большинства стран мира. К прогностически значимым факторам, влияющим на выживаемость больных с местно-распространенным и метастатическим РПЖ, относятся следующие: стадия опухолевого процесса, степень дифференцировки опухоли, степень нарушений мочеиспускания. Важным является сопоставление биохимических и морфологических маркеров при этом заболевании.

Ключевые слова: полиморбидность, рак предстательной железы, иммуноморфология.

Рак предстательной железы (РПЖ) – одна из важных проблем онкоурологии и в начале XXI века одна из самых распространенных болезней среди мужского населения большинства стран мира [17, 19, 24]. В структуре онкологических заболеваний ряда стран РПЖ занимает прочное 2-3 место после рака легких и желудка. РПЖ – это злокачественное новообразование, возникающее из эпителия альвеолярно-клеточных желез. Важно отметить нарушение репродукции у мужчин при данном заболевании [25, 26].

В России РПЖ составляет 2,9% от всех онкологических и 36% от онкоурологических заболеваний (Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2005 г., 2006). Заболеваемость РПЖ в России составляет 10-15 на 100000 человек, причем отмечается ее быстрый рост, составивший за 1990-е годы почти 50% [8, 15].

До недавнего времени понятие предрака предстательной железы оставалось крайне неопределенным. К предраковым процессам относили гиперпластические изменения, так называемую атипическую аденоматозную гиперплазию, базально-клеточную пролиферацию [18]. Кроме того, все диспластические изменения предстательной железы рассматривались как облигатный предрак. Однако клинико-морфологические сопоставления и результаты наблюдения за такими пациентами после биопсии или резекции простаты позволили называть предраковые изменения в ПЖ простатической интраэпителиальной неоплазией, которая имеет аналогию с предраковыми изменениями шейки матки.

Более чем в 95% случаев опухоль предстательной железы представляет собой аденокарциному, возникающую из эпителия, выстилающего ацинозный проток ПЖ. Остальные 5% опухолей представляют собой карциномы из переходных клеток, из плоских клеток и карциносаркомы.

Классификация РПЖ основана на гистологической картине и особенностях роста. В отличие от аденомы простаты рак наиболее часто развивается в периферической зоне и лишь в 10% случаев в транзиторной зоне, наиболее характерной для аденомы.

Выделяют аденокарциному (железистый рак) и плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки, а также скиррозный и солидный рак. Рак предстательной железы, как правило, характеризуется многоочаговым ростом и различным уровнем дифференцировки клеток опухолевой ткани. Степень дифференцировки рака принято делить на 5 уровней, определяющих его дальнейшую классификацию по Глисону. В зависимости от полученного числа Глисона определяются прогноз заболевания и тактика дальнейшего лечения. Более распространенной на практике является TNM-классификация, дающая клиническую и гистологическую характеристику собственно опухоли (T), наличие и выраженность поражения лимфоузлов (N), наличие и характеристику отдаленных метастазов (M). TNM-классификация РПЖ редакции 2009 г. представлена ниже.

Нами было показано, что заболеваемость в Белгородской области за последние 10 лет также возрастает, составляя при этом в 1999 14,3 на 100 тысяч населения, а в 2010 – 43,2, что выше среднероссийских показателей. Смертность также имеет тенденцию к росту (с 6,3 до 15,8 на 100 тысяч населения). Однако пятилетняя выживаемость возросла с 20,7 до 23,9 на 100 тысяч населения. Индекс накопления возрос с 2,0 до 3,2. Нами показано, что больные РПЖ наблюдались преимущественно в возрасте от 61 года до 80 лет. Это были больные с III стадией (62 человека). Затем последовательно следовали: IV (38), II (37), I (2). Диагностика РПЖ, прогнозирование его течения и эф-

фективности лечения ограничены генетической неоднородностью заболевания и целым рядом других причин, которые, по-видимому, сегодня неизвестны.

Течение заболевания может кардинально различаться у больных с одинаковой стадией заболевания, степенью дифференцировки опухоли и способом лечением. Одной из возможных причин столь неясного течения заболевания является инфицированность клеток предстательной железы различными вирусами [30].

Крайне важны современные методы исследования [20]. Особое значение имеет определение концентрации простатического специфического антигена (ПСА), трансректального ультразвукового исследования предстательной железы и мультифокальной биопсии [31].

Морфологическая картина рака достаточно разнообразна. Особую роль здесь играют биопсийные методы исследования [6, 7, 9, 20]. В подавляющем большинстве случаев (от 95 до 97%) РПЖ представлен аденокарциномой, происходящей из ацинарного эпителия. Большинство поражений возникает в периферической зоне предстательной железы. Примерно в 20–25% аденокарцинома возникает в переходной зоне. Помимо этого, встречается протоковый рак. Для него характерен обильный папиллярный рост в протоки ПЖ. Для постановки этого диагноза (муцинозная аденокарцинома) более 25% желез должны содержать слизь. Реже встречаются перстневидноклеточный и мелкоклеточный РПЖ [1, 4, 5]. Переходноклеточный рак происходит из главных протоков предстательной железы, лежащих вблизи мочеиспускательного канала. Возможны также как непосредственный переход рака мочевого пузыря, так и отдельный очаг злокачественного роста в предстательной железе. Саркомы предстательной железы встречаются редко. У взрослых преобладают лейомиосаркомы. Рабдомиосаркомы обычно наблюдают в педиатрической практике. Также встречаются метастазы рака толстой кишки, легкого, меланомы, лимфомы, плазмоцитомы.

Нами было показано, что гистологически наблюдались следующие формы РПЖ: умеренно дифференцированная аденокарцинома [10, 11, 12, 13, 14] мелкоклеточная аденокарцинома баллы, инвазивная аденокарцинома, мелкоацинарная аденокарцинома, низкодифференцированная аденокарцинома. При простатектомии мы также отмечали умереннодифференцированную аденокарциному, мелкоклеточную аденокарциному, инвазивную аденокарциному, мелкоацинарную аденокарциному, низкодифференцированную аденокарциному [2, 3, 10, 11, 12, 13, 14].

Иммуногистохимические методы на сегодняшний день являются обязательной частью любых исследований, так как только они обеспечивают специфическую визуализацию локализации в тканях различных клеток, гормонов и их рецепторов, ферментов, иммуноглобулинов, компонентов клеток (сократительных и промежуточных филаментов) и даже отдельных генов, а также помогают изучать секреторные и синтетические процессы. Большое распространение метод иммуногистохимии получил и в диагностике различных патологических процессов и в урологии, в частности в диагностике РПЖ [21, 22, 23, 29]. Ряд маркеров (PSA, PSAP и другие) используется не только для дифференциальной диагностики различных злокачественных поражений ПЖ, но и имеет прогностическую ценность [27, 28, 32]. После открытия PSA он стал одним из важнейших, доступных иммуногистохимических маркеров простатической дифференцировки. PSA локализуется в цитоплазме неопухолевых гландулярных клеток, расположенных во всех зонах ПЖ. Снижение или отсутствие экспрессии PSA констатируется при низкодифференцированном раке. При некоторых аденокарциномах экспрессия PSA исчезает после проведения гормонотерапии или лучевой терапии.

Нами при иммуногистологическом исследовании было показана минимальная или отсутствующая экспрессия высокомолекулярного цитокератина (клон 34bE12) и p63. В строме среди желез имелись разрастания округлых, овальных, угловатых ацинарных структур, образованных однорядным светлым эпителием с экспрессией PSA и слабой экспрессией рацемазы (p504s). В описанных железах отсутствует слой базальных клеток. При РПЖ экспрессия p63 значительно снижается, что выявляется при иммуногистохимическом исследовании, что показано и нашими исследованиями. Другим маркером, характерным для нормального железистого и опухолевого эпителия простаты, является простатическая кислая фосфотаза (PSAP). Для оценки биологической агрессивности опухоли используются иммуногистохимические реакции с антителами к Ki-67 (пролиферативная активность), bcl-2 и p53 (апоптоз), кадхерин E и бетакатенин (межклеточная адгезия). Целесообразнозть использования Ki-67 показана и в нашем исследовании. Это вторая группа иммуногистохимических маркеров. Индекс Ki-67 является независимым показателем прогноз, а рецидива и выживаемости у больных РПЖ. Нами показано, что количество Ki67+ клеток в опухолях преимущественно 1-2% .

Особое значение при изучении морфогенеза онкозаболеваний приобретают новые, инновационные методы диагностики. При изучении РПЖ при помощи сканирующей микроскопии наблюдались деформированные железы с ветвистыми структурами, от которых отходили образования в виде сосочков, сформированные атипичными полиморфными клетками со слабыми связями между ними. Выявлена неплотная связь между опухолевыми клетками, которые способствуют образованию опухолевого эмбола. Причем чем меньше размер клеток, тем теснее они были связаны между

собой за счет клеточных контактов. Четко прослеживалось прорастание капсулы органа. Зондовая сканирующая микроскопия показала не только количественную характеристику полиморфных опухолевых клеток (0,4–1,3 μm), но и их архитектонику по отношению друг к другу.

Для поиска наиболее важных для диагностики микроэлементов нами был использован точечный анализ. Было показано наибольшее прогностическое значение Na (8.97%) и Mg (9.37%) вокруг опухолевых клеток.

По-прежнему актуальными остаются вопросы лечения РПЖ. При ранних стадиях заболевания достаточно эффективна брахитерапия (введение радиоактивных источников в опухоль). Запущенные же формы рака предстательной железы можно лечить только гормонотерапией и методами дистанционной лучевой терапии. Для лечения локализованного рака простаты наиболее важное значение имеет радикальная простатэктомия. Однако значительное количество послеоперационных рецидивов и низкие цифры выживаемости могут служить следствием недооценки стадии заболевания [16].

В последние годы тактика лечения пациентов с раком простаты изменилась в пользу более активного отбора больных, подлежащих радикальному хирургическому лечению. В то же время сдержанное отношение многих урологов к радикальной простатэктомии (РПЭ) объясняется технической сложностью операции и сравнительно высокой частотой послеоперационных осложнений, которые обусловлены, прежде всего, анатомическими особенностями железы. Проведение радикального лечения возможно при локализованной форме РПЖ, но в 70% случаев заболевания приходятся на местно-распространенные и генерализованные формы, основным методом лечения которых является гормонотерапия. Способы проведения этого вида лечения могут быть различными по эффективности и переносимости. К основным методам гормонотерапии относятся билатеральная орхидэктомия, лечение эстрогенами и антиандрогенами, терапия препаратами-аналогами рилизинг гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ), возможно сочетание различных методов. Назначение неадекватной гормональной терапии может приводить к отсутствию положительного терапевтического эффекта, большим экономическим затратам и потере времени. Более того, такое лечение может вызвать быстрое прогрессирование заболевания. Статистически достоверного преимущества максимальной андрогенной блокады (МАБ) по сравнению с хирургической или медикаментозной кастрацией в общей и безрецидивной выживаемости при распространенном РПЖ не выявлено, МАБ не имеет преимущества в переносимости перед хирургической или медикаментозной кастрацией.

Отличительной особенностью лечения РПЖ является многообразие подходов. Кроме распространенности процесса при этом необходимо учитывать общее состояние больного, его возраст, наличие технических возможностей лечебного учреждения, выбор метода лечения пациентом.

Таким образом, к прогностически значимым факторам, влияющим на выживаемость больных с местно-распространенным и метастатическим РПЖ, относятся следующие: стадия опухолевого процесса, степень дифференцировки опухоли, степень нарушений мочеиспускания. Важным является сопоставление биохимических и морфологических маркеров.

Литература

1. Автандилов, Г.Г. Дифференциально-диагностическое значение изменения плоидности ядер эпителиальных клеток предстательной железы в процессе канцерогенеза / Г.Г. Автандилов // Урология. – 2002. – № 3. – С. 8–11.

2. Башук, В.В. К вопросу о медико-социальных аспектах геронтологической помощи при социально значимой патологии пожилого возраста / В.В. Башук, А.Н. Ильницкий, Г.Н. Совенко, И.С. Захарова, М.М. Кислевич, Н.М. Позднякова, Д.В. Бессмертный // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 3. – С. 43-48.

3. Бессмертный, Д.В. Оценка качества жизни больных раком предстательной железы / Д.В. Бессмертный, Т.В. Павлова // Научные ведомости БелГУ. – № 12(67). – 2009. – Вып. 12/1. – С. 68-70.

4. Велиев, Е.И. Прогнозирование патоморфологического диагноза рака предстательной железы на догоспитальном этапе / Е.И. Велиев, С.Б. Петров, В.П. Харченко // Военно-медицинский журнал. – 2003. – № 1. – С. 3-19.

5. Велиев, Е.И. Ранняя диагностика локализованных форм рака предстательной железы / Е.И. Велиев // Московское здравоохранение. – 2004. – № 2. – С. 20-23.

6. Говоров, А.В. Оптимизация трансректальной биопсии простаты в диагностике рака предстательной железы : дис... канд. мед. наук : 14.00.14 / А.В. Говоров. – М., 2002. – 147 с.

7. Гундорова, Л.В. Клиническое значение плоидометрической характеристики опухолей и опухолеподобных состояний предстательной железы / Л.В. Гундорова // Рос мед. вести. – 2002. – Т. 7, № 2. – С. 49-52.

8. Дворниченко, В.В. Основные показатели онкологической помощи населению в 2004 году / В.В. Дворниченко // Материалы X съезда Ассоциации хирургов Иркутской области. – Иркутск, 2005. – С. 23-25.

9. Курочкин, С.В. Диагностическая значимость пункционной биопсии, в комплексном исследовании и верификации рака предстательной железы / С.В. Курочкин // Актуальные вопросы урологии. – 2000. – С. 238-239.

10. Павлова, Т.В. Современные аспекты лечения и оценка качества жизни пожилых больных раком предстательной железы / Т.В. Павлова, Д.В. Бессмертный, И.А. Павлов // Научные ведомости БелГУ. – 2010. – № 22(93), вып. 12/1. – С. 67-70.

11. Павлова Т.В. Морфофункциональная диагностика рака предстательной железы у пожилых пациентов с использованием сканирующей микроскопии // Т.В. Павлова, Д.В. Бессмертный, Д.А. Колесников, И.Ю. Гончаров // Геронтологический журнал им. В.Ф. Купревича. – 2010. – № 3. – С. 16-19.

12. Павлова, Т.В. Анализ качества жизни у пожилых больных с раком предстательной железы / Т.В. Павлова, Д.В. Бессмертный, И.А. Павлов // Геронтологический журнал им. В.Ф. Купревича. – 2010. – № 2. – С. 55-56.

13. Павлова, Т.В. Инновационные методы исследования возрастной патологии / В.В. Башук, Т.В. Павлова, Д.В. Бессмертный, Д.А. Колесников, И.Ю. Гончаров, А.В. Нестеров // Фундаментальные исследования. – 2012. –№ 1. – С. 14-17.

14. Павлова, Т.В. Рак предстательной железы в структуре возрастной патологии / Т.В. Павлова, Д.В. Бессмертный, А.А. Комисова, А.Н. Ильницкий, Н.М. Куницина, И.А. Павлов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 1. – С. 81-84.

15. Переверзев, А.С. Рак простаты / А.С. Переверзев, М.И. Коган. – Харьков, 2004. – 231 с.

16. Петров, С. Б. Повышение частоты выявления локализованного рака предстательной железы при мультифокальной биопсии / С.Б. Петров, Е.И. Велиев, Р.А. Елоев // Вестн. С.-Петерб. гос. мед. академии. – 2002. – № 3. – С. 80-82.

17. Пушкарь, Д.Ю. Скрининг рака предстательной железы / Д.Ю. Пушкарь, А.В. Говоров, А.В. Бормотин // Урология. – 2003. – № 1. – С. 10-15.

18. Bahn, D.K. Cryosurgical ablation therapy for prostate cancer / D.K. Bahn, F. Lee // Arch Ital Urol. Androl. – 2000. – Vol. 72. – P. 302-304.

19. Brasso, K. Prostate cancer in Denmark. Incidence, morbidity and mortality / K. Brasso, P. Iverson // Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. – 1999. – № 203. – P. 29-33.

20. Coakley, F.V. Magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging of prostate cancer / F.V. Coakley [et al.] // J. Urol. – 2003. – V 170 (suppl). – P. 69-75; discussion S. 75-76.

21. Hameed, O. Immunohistochemical stains for p63 and alpha-methylacyl-CoA racemase, versus a cocktail comprising both, in the diagnosis of prostatic carcinoma: a comparison of the immunohistochemical staining of 430 foci in radical prostatectomy and needle biopsy tissues / O. Hameed, J. Sublett, P.A. Humphrey //Am J Surg Pathol. – 2005. – Vol. 29, № 5. – P. 579-587.

22. Jiang, T. P53 expression and its clinical significance in prostatic carcinoma / T. Jiang [et al.] // Zhonghua Nan Ke Xue. – 2005. – Vol. 11. – № 6. – P. 448-451.

23. Kurita, T. Role of p63 and basal cells in the prostate / T. Kurita, R.T. Medina, A.A. Mills, G.R. Cunha // Development. – 2004. – Vol. 131, № 20. –P. 4955–4964.

24. Moher, D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials / D. Moher, K.F. Shultz, D.G. Altman // Ann,Intern Medi. – 2001. – Vol. 8. – P. 657-662.

25. Moul, J.W. Does this man have prostate cancer? / J.W. Moul // Oncology news international. – 2000. – Vol. 9, № 9. – P. 151-156.

26. Moul, J.W. Equal Access. Erases. Racial Disparity in Prostate Cancer Stage / J.W. Moul // Oncology. – 2002. – Vol. 11, № 4. – P. 20-35.

27. Ojea Calvo, A. Prognostic factors of prostate cancer: usefulness of Ki-67 expression in preoperative biopsies / A. Ojea Calvo [et al.] // Arch Esp. Urol. – 2004. – Vol. 5, № 8. – P. 805-816.

28. Rioux-Leclercq, N. The utility of Ki-67 expression in the differential diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia and ductal adenocarcinoma / N. Rioux-Leclercq // Hum Pathol. – 2005. – Vol. 36. – № 5. – P. 531-535.

29. Schlomm, T. Clinical significance of p53 alterations in surgically treated prostate cancers / T. Schlomm // Mod Pathol. – 2008. – Vol. 21. – № 11. – P. 1371-1378.

30. Scholzen, T., Gerdes, J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown / T.Scholzen, J. Gerdes // J. Cell. Physiol. – 2000. – Vol. 182, № 3. – P. 311-322.

31. Singh, H. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy / H. Singh [et al.] // Urol. – 2003. – V. 171. – P. 1089.

32. Taftachi, R. Proliferating-cell nuclear antigen (PCNA) as an independent prognostic marker in patients after prostatectomy: a comparison of PCNA and Ki-67 / R. Taftachi [et al.] // BJU Int. – 2005. – Vol. 95, № 4. – P. 650-654.

PROSTATE CANCER AS AN INTERDISCIPLINARY PROBLEM (RESEARCH AND LITERATURE REVIEW)

T.V. PAVLOVA
I.A. PAVLOV
D.V. BESSMERTNYY

Belgorod National Research University

e-mail: pavlova@bsu.edu.ru

Prostate Cancer (PC) is one of the important urology problems. It's become one of the most common diseases of male population in most countries at the beginning of XXI century. Evaluation of the tumor, tumor staging, degree of urination impairment are significant prognosis factors affecting the survival rate of patients with both local and metastatic PC. The comparison of biochemical and morphological markers is important as well.

Keywords: polymorbidity, prostate cancer, immune morphology.

УДК 591.1.15.871.74

ИНВОЛЮЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА

Е.В. СОЛОВЬЕВА[1]
Ж.Ю. ЮСОВА[2]
М.А. ИВАНОВА[3]

[1)] ООО «Медстайл эффект», г. Москва

[2)] ООО «Гера», г. Москва

[3)] ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава РФ

e-mail: zyusova@mail.ru

Наличие неблагоприятных факторов, таких как УФ-излучение, нарушение экологии, стрессовые ситуации, тяжелая соматическая патология, несомненно, способствуют увеличению степени выраженности инволюционных изменений кожи, а, следовательно, более быстрому ее старению.

Результаты наблюдения за инволюционными изменениями кожи 505 добровольцев в возрасте от 25 до 72 лет методом ультразвукового сканирования с использованием аппарата AcusonAntares и линейного датчика VF 10-5 с разрешением 10 мГц, иммерсионной среды позволили дополнить характеристику происходящих в коже инволюционных изменений и выявить связь между нарушением функции капилляров и морфологическим типом ее старения.

Ключевые слова: тип кожи, капилляры, нарушения, инволюционные изменения.

Актуальность. Продление активной жизни является одним их наиболее актуальных задач практической медицины и научных исследований. Для этого важна социализация в обществе и уверенность в себе, чему на помощь приходит эстетическая медицина. В настоящее время в дерматокосметологии выделяют несколько морфологических типов инволюционных изменений кожи. Известна также степень выраженности признаков инволюции [1, 4, 5, 7, 9, 10, 12, 14]. Установлены основные тенденции изменения микроциркуляторного русла в зависимости от морфологического типа возрастных изменений [3].

Современная эстетическая коррекция инволюционных изменений кожи представлена широким спектром методов: инъекционные, аппаратные, косметологического ухода. При выборе методов коррекции необходимо четко дифференцировать признаки инволюционных изменений кожи, так как электрическое сопротивление кожи разных типов отличается, и при проведении одних и тех же физиотерапевтических процедур у разных пациентов получаются неоднозначные результаты[2, 6, 8, 11].

Оценка кожного покрова основана на данных функциональных методов диагностики: себо-, корнео- и pH-метрии, ультразвуковой сонометрии, профилометрии, эластометрии, лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) и ряда других исследований состояния кожи [13].

Исследование взаимосвязи между типом старения и особенностями микроциркуляции крови в коже привело к новому взгляду на проблемы старения и внесло определенные коррективы. В этой связи изучение выраженности инволюционных изменений кожи на уровне микроциркуляторного русла представляет чрезвычайную актуальность.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 505 добровольцев в возрасте от 25 до 72 лет. Методом ультразвукового сканирования с использованием аппарата AcusonAntares (производства компании SiemensMedicalSolutions, США) и линейного датчика VF 10-5 с разрешением 10 мГц, иммерсионной среды (изделие из латекса, наполненное смесью 70%-ного спирта с глицерином в соотношении 1:1) изучалась выраженность возрастных изменений в коже. Исследования проводились на базе ММА имени И.М. Сеченова, г. Москва.

Целью исследования явилось установление возрастных изменений в микроциркуляторном русле крови и в коже исследуемой группы пациентов.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведен анализ инволюционных изменений кожи у 505 добровольцев в возрасте от 25 до 72 лет с помощью ультразвукового сканирования. В процессе исследования наблюдались признаки возрастных изменений в коже с определением их выраженности, изучалось состояние микроциркуляторного русла на уровне капилляров, поскольку именно на данном уровне происходят основные биологические процессы.

Известно, что Капилляр представляет собой наиболее мелкий по диаметру кровеносный сосуд (от 2 до 30 мкм).Стенки капилляров состоят лишь из одного слоя эндотелиальных клеток, составляющих внутренний слой любого кровеносного сосуда, что облегчает обмен кислородом, углекислым газом, водой, солями и другими веществами между кровеносным руслом и тканями организма.

Капиллярные клетки способны к фагоцитозу – они могут задерживать и перерабатывать стареющие эритроциты, холестериновые комплексы, инородные тела, клетки микроорганизмов. Они также способны размножаться или уменьшаться в количестве там, где это необходимо организму, а также адаптировать свой диаметр под воздействием различных факторов в 2–3 раза. Длина одиночного капилляра составляет в среднем от 0,5 до 1 мм. В капиллярах различают 3 отдела: артериальный, являющийся продолжением ветвящейся артериолы, расширенный переходный и венозный (рис. 1). У молодых здоровых людей диаметр артериального отдела капилляра составляет 11±3 мкм, переходного – 14±3, венозного – 12±3.

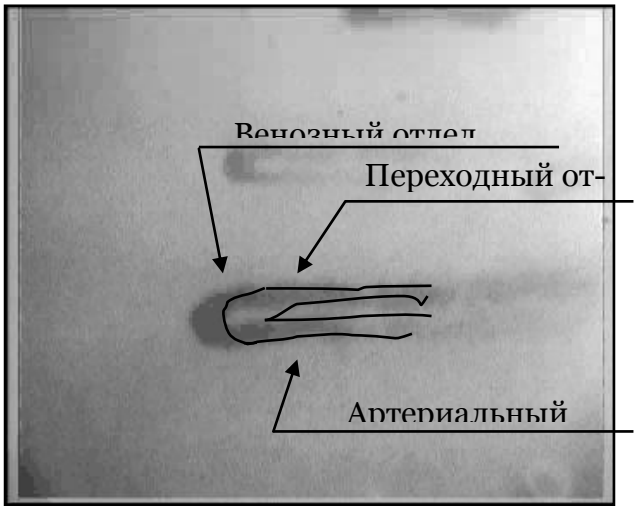


*Рис. 1.*Внешний вид и отделы капиллярного русла

Толщина стенки капилляров составляет в пределах 1-3 мкм. Через капиллярную стенку диффундируют самые различные вещества, при этом молекулы хлорида натрия, гемоглобина, белки, жирорастворимые молекулы проходят через эндотелиальные клетки путем формирования внутриклеточных вакуолей,в то время как молекулы кислорода и углекислого газа проникают через любые участки капиллярной стенки.

Глубина расположения капилляров в коже – 50-1000 мкм. В большинстве областей кожи петли капилляров располагаются под углом 90° относительно ее поверхности. В отличие от этого капилляры ногтевого ложа (ногтевого валика, эпонихия) расположены параллельно поверхности кожи и могут быть хорошо визуализированы на всем их протяжении, что позволило выделить их в качестве объектов для исследования капилляров и микроциркуляции крови.

Учитывая различия в механизмах нарушения микроциркуляции крови в коже, относящейся к различным морфологическим типам старения, можно проводить коррекцию ее инволюционных изменений с более выраженным эффектом.

Для определения выраженности сенильных изменений в коже нами был использован ультразвуковой аппарат «AcusonAntares», который размещали между датчиком и кожей пациента. Режим сканирования – В, глубина сканирования – 2,5 см. Исследуемые параметры:

– для эпидермиса – толщина, ЭХО-структура, степень расслоения;

– для дермы – толщина, эхогенность (гипо-, гипер- и изоэхогенность), однородность;

– для гиподермы – эхогенность, однородность.

Для определения изменений в микроциркуляторном русле применяли компьютерный капилляроскоп (производства центра «Анализ веществ», РФ, регистрационный номер ФС 022я2005/1494-05) (рис. 2).

Визуально проводилось определение цвета и рельефа кожи, а также оценка других изменений мягких тканей лица. Кроме того, проводилось их компрессионное тестирование. Каждый из параметров оценивали по 5-балльной шкале (в зависимости от выраженности процессов старения).

Анализ состояния и различных изменений кожи добровольцев, выполненный на основании визуальных наблюдений и ультразвукового сканирования, позволил выделить 3 основных морфологических типа старения – морщинистый, деформационный и смешанный – и провести градацию сенильных изменений, которую обозначили в виде степени их выраженности:

*Рис. 2.*Определение изменений в микроциркуляторном русле с помощью компьютерного капилляроскопа

1 степень – минимальная выраженность инволюционных признаков;

2 степень – появление в отдельных зонах дополнительных признаков инволюции, характерных для того или иного типа старения;

3 степень – общая средняя выраженность инволюционных признаков без преобладания каких-либо характерных изменений;

4 степень – на фоне общей средней выраженности инволюции кожи преобладание изменений, характерных для того или иного типа старения;

5 степень – общая сильная выраженность признаков инволюции кожи.

Очевидно, что наличие неблагоприятных факторов, таких как УФ-излучение, нарушение экологии, стрессовые ситуации, тяжелая соматическая патология, несомненно, способствуют увеличению степени выраженности инволюционных изменений кожи, а следовательно, более быстрому ее старению.

Таким образом, изучение микроциркуляции крови в дерме с помощью компьютерного капилляроскопа позволило установить дополнительные характеристики происходящих в коже и капиллярной сети инволюционных изменений. Нами установлено три основных морфологических типа старения – морщинистый, деформационный и смешанный, что позволило провести градацию сенильных изменений с учетом степени их выраженности.

Литература

1. Белоусов, А.Е. Формула тканей лица и ее применение в пластической хирургии / А.Е. Белоусов // Эстетическая медицина. – 2006. – V. 3. – P. 301-316.

2. Жигульцова, Т.И. Актуальные вопросы пластической, эстетической хирургии и дерматокосметологии : сб. / Т.И. Жигульцова, Ю.В.Шур. – М.,1998. – С. 132-133.

3. Рег. удост. «Компьютерный капилляроскоп» № ФС 022а2005/1494-05 от 18.04.2005.

4. Barton, FE. RestoringFacialShapeinFaceLifting: The Role of Skeletal Support in Facial Analysis and Midface Soft-Tissue Repositioning / F.E. Barton// PlastReconstrSurg. – 2007. – V. 119(1). – P. 378.

5. Боровиков, А.М. Поиск ориентиров / А.М. Боровиков //Эстетическая медицина. – 2007.– № IV(1). – С. 104-111.

6. Грищенко, С.В. Дифференцированный подход к хирургической коррекции возрастных изменений нижних век / С.В. Грищенко // Тезисы IV Междунар. симп. по эстетич. медицине. – М., 2005.

7. Зинин, А.М. Внешность человека в криминалистике (субъективные изображения) : учеб. пособие / А.М. Зинин. – М. : ЭКЦ МВД России, 1995.

8. Baker, D.C. Restoring Facial Shape in Face Lifting: The Role of Skeletal Support in Facial Analysis and Midface Soft-Tissue Repositioning / D.C. Baker // PlastReconstrSurg. – 2007. – № 119(1). – P. 377.

9. Анисимов, В.Н. Эволюция концепций в геронтологии: достижения и перспективы / В.Н. Анисимов // Успехи геронтологии. – 1999. – № 3. – С. 32-53.

10. Кольгуненко, И.И. Основы геронтокосметологии / И.И. Кольгуненко. – М. : Медицина, 1974.

11. Ed. by Panfilov D.E. AestheticSurgeryofFacialMosaic / Ed. by D.E.Panfilov. – Berlin-Heidelberg : Springer, 2007. – P. 711.

12. Bazin, R. Skin aging atlas / R. Bazin, E. Doublet // Caucasian Tyme Med Com. – 2007. – V. 1

13. Stuzin, J.M. Restoring Facial Shape in Face Lifting: The Role of Skeletal Support in Facial Analysis and Midface Soft-Tissue Repositioning / J.M. Stuzin // Plast Reconstr Surg. – 2007. – V. 119(1). – P. 362-376.

14. Ларин, В.В. Старение лица : метод. рекомендации / В.В. Ларин. – Томск, 1999.

INVOLUTIONAL CHANGES OF SKIN AND MICROCIRCULATORY VENULE

E.V. SOLOVIEVA[1]
ZH.YU. YUSOVA[2]
M.A. IVANOVA[3]

[1)] «Medstyle effect» Ltd., Moscow,

[2)] «Gera» Ltd., Moscow

[3)]Federal Research Institute for Health Organization and Informatics

e-mail: zyusova@mail.ru

The presence of unfavourable factors, such as UV radiation, bad ecology, stress, severe somatic pathology, certainly increases the high rate of involutional changes of skin and, therefore, speeds up its aging.

We watched the involutional skin changes of 505 volunteers by ultrasound scan method using Acuson Antares machine and VF 10-5 linear sensor with 10 MHz resolution and immersion medium. The research completed description of involutional changes ongoing inside the skin and identified the relationship between capillaries' dysfunction and morphological type of skin aging.

Keywords: skin type, venules, malfunction, involutional changes.

УДК 616.379-008.64: 616.12

ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ С ОГРАНИЧЕНИЯМИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

И.С. ИШУТИНА, И.И.ЗАБОЛОТНЫХ, Р.К. КАНТЕМИРОВА, Ф.В. СУГАРОВА, З.Д. ФИДАРОВА

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов имени Г.А.Альбрехта Федерального медико-биологического агентства»

e-mail: I1966S@rambler.ru

Подробно изложены данные регрессионного анализа зависимости ограничений жизнедеятельности (ОЖД) от клинико-функциональных факторов у больных сахарным диабетом с поражением системы кровообращения.

Ключевые слова: ограничение жизнедеятельности, сахарный диабет, сердечная недостаточность.

Актуальность работы. В России зарегистрировано около 8 млн больных сахарным диабетом (СД) обоих типов [1]. В 2009 г. общее число первично и повторно признанных инвалидами в РФ составило 3177089 человек. С патологией эндокринной системы признаны инвалидами 130080 человек, т. е. 4,1% всех инвалидов. Инвалиды с сахарным диабетом составили основную массу (83,7%) лиц с патологией эндокринной системы. Среди лиц с сахарным диабетом 38,7% – инвалиды I и II групп.

В терапевтической клинике СПбНЦЭПР проведено обследование 152 больных с СД обоих типов. Первую группу составили 54 больных с СД 1 (34 женщины и 20 мужчин в возрасте от 55 до 70). Вторую группу составили 98 больных с СД 2 (53 женщины и 45 мужчин) в возрасте от 55 до 79 лет.

Анализировали электрокардиографию в покое, СМЭКГ, ультразвуковое исследование сердца, вариационную кардиоритмографию [2]. Оценивали функциональное состояния системы кровообращения в МЕТ (метаболических единицах, отношении максимального использования кислорода на высоте нагрузки к количеству его в условиях покоя) по показателям опросника функционального класса состояния человека в МЕТ [5]. Определяли степень хронической сердечной недостаточности (ХСН). Проводили нагрузочные пробы – велоэргометрию (ВЭМ) и тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) [3]. Клинико-функциональное состояние системы кровообращения в целом оценивали 4 степенями нарушения функции кровообращения (незначительные, умеренные, выраженные и значительно выраженные) [3]. Определяли содержание в плазме крови глюкозы (натощак), постпрандиальную гликемию, липидограмму, креатинин, глюкозу и белок в моче.

Результаты и их обсуждение. Учитывая особенности клинической картины поражения системы кровообращения при СД, основным методом диагностики являются инструментальные и лабораторные методы обследования.

В 1-й группе пациентов (СД 1) – в 62% диагностировано течение тяжелой степени с лабильностью, с колебаниями сахара от гипогликемии к гипергликемии, в 52% с декомпенсацией процесса. Выявлены наиболее значительные изменения системы кровообращения. Осложнения диабета имелись у всех обследованных (100%).

Во 2-й группе (СД 2) в 66,1% преобладал диабет средней степени тяжести, тяжелая степень отмечена в 9,8% с декомпенсацией процесса. Осложнения диабета выявлены в 100%.

Для определения зависимости ограничений жизнедеятельности (ОЖД) от клинико-функциональных факторов проведена обработка материала методом регрессионного анализа с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS 18.0. Зависимые переменные – «гнездовые» и независимые переменные. Уравнения регрессии были построены без свободных членов.

Обработка материала методом регрессионного анализа выявила взаимовлияние клинико-функциональных показателей (МЕТ, нарушения ритма, ортостатическая проба, ТФН, ишемическая депрессия сегмента ST при проведении ТШХ), у больных СД 1 со степенью нарушения функции

кровообращения, с ХСН, со степенью ограничения способности к передвижению и степенью ограничения способности к трудовой деятельности.

1. Уравнение регрессии связи ХСН с функциональными показателями у пациентов СД 1 (нумерацию признаков по карте обследования).

Y_{74}= +0,70X_{58} +0,37X_{43} + 0,19X_{50}– 0,18X_{55} - 0,11X_{60}

Полученное уравнение показало наибольшую взаимосвязь ХСН, в порядке значимости, с МЕТ, нарушениями ритма, ортостатической пробой, ишемической депрессией сегмента ST при проведении ТШХ, ТФН.

2. Уравнение регрессии взаимосвязи степени нарушения функции кровообращения у пациентов СД с клинико-функциональными показателями.

Y_{75}= +0,59X_{58} +0,24X_{43} + 0,13X_{50}– 0,13X_{57} +0,09X_{57}– 0,01X_{60}

Полученное уравнение показало наибольшую связь степени нарушения функции кровообращения у пациентов СД 1 с МЕТ, нарушениями ритма, ортостатической пробой, ишемической депрессией сегмента ST при проведении ТШХ.

3. Уравнение регрессии связи степени ограничения способности к передвижению у пациентов СД 1 с клинико-функциональными показателями.

Y_{112}= +0,99X_{58} –0,59X_{57} + 0,34X_{50}+0,25X_{43} – 0,20X_{55}– 0,07X_{60}

Полученное уравнение показало наибольшую связь степени ограничения способности к передвижению, в порядке значимости, с ФК МЕТ, ишемической депрессией сегмента ST при проведении ТШХ, ортостатической пробой, нарушениями ритма, пройденным расстоянием при ТШХ у пациентов СД 1.

4. Уравнение регрессии связи степени ограничения способности к трудовой деятельности у пациентов СД 1 с функциональными показателями.

Y_{115}= +0,89X_{58} –0,34X_{57} + 0,33X_{50}+0,16X_{43} – 0,10X_{60}– 0,02X_{55}

Полученное уравнение показало наибольшую связь степени ограничения способности к трудовой деятельности у пациентов СД 1 с МЕТ, ишемической депрессией сегмента ST при проведении ТШХ, ортостатической пробой, нарушениями ритма, ТФН.

Обработка материала методом регрессионного анализа выявила влияние клинико-функциональных показателей (ортостатическая проба, ишемическая депрессия сегмента ST при проведении ТШХ, ТФН, толщина межжелудочковой перегородки) у больных СД 2 на ХСН, степень нарушения функции кровообращения, степень ограничения способности к передвижению и степень ограничения способности к трудовой деятельности.

1. Уравнение регрессии связи ХСН у пациентов СД 2 с функциональными показателями (нумерацию признаков по карте обследования):

Y_{74}= +0,32X_{50} +0,31X_{57} + 0,14X_{60}+0,14X_{66} + 0,06X_{55} +0,03X_{58}

Полученное уравнение показало наибольшую взаимосвязь ХСН в порядке значимости с ортостатической пробой, ишемической депрессией сегмента ST при проведении ТШХ, ТФН, толщиной межжелудочковой перегородки.

2. Уравнение регрессии взаимосвязи степени нарушения функции кровообращения у пациентов СД 2 с функциональными показателями:

Y_{75}= +0,33X_{58} +0,23X_{60} + 0,22X_{57}+0,13X_{66} +0,03X_{55}+ 0,06X_{50}

Полученное уравнение показало наибольшую взаимосвязь степени нарушения функции кровообращения у пациентов СД 2 с МЕТ, ишемической депрессией сегмента ST при проведении ТШХ, ТФН, ТМЖП.

3. Уравнение регрессии связи степени ограничения способности к передвижению у пациентов СД 2 с функциональными показателями.

Y_{112}= +0,31X_{60} +0,25X_{55} + 0,18X_{57}+0,13X_{66} + 0,12X_{58}– 0,10X_{50}

Полученное уравнение показало наибольшую связь степени ограничения способности к передвижению у пациентов СД 2 с ТФН, ТШХ, ишемической депрессией сегмента ST при проведении ТШХ, МЕТ, ТМЖП, ортостатической пробой.

4. Уравнение регрессии связи степени ограничения способности к трудовой деятельности у пациентов СД 2 с функциональными показателями.

Y_{115}= +0,37X_{57} +0,23X_{58} + 0,22X_{66}+0,07X_{55} + 0,06X_{50}– 0,02X_{60}

Полученное уравнение показало наибольшую связь степени ограничения способности к трудовой деятельности у пациентов СД 2 с ишемической депрессией сегмента ST при проведении ТШХ, МЕТ, ТМЖП.

Таким образом, проведенное комплексное обследование больных СД с поражением системы кровообращения при использовании регрессионного анализа выявило преимущественное влияние на ОЖД показателей по опроснику функционального состояния вМЕТ, результатов функциональных проб (ТШХ, ВЭМ), данных инструментального обследования (СМЭКГ, ЭХОКГ), психологических, социальных, профессиональных факторов. Указанные показатели достоверно

отражают функциональные возможности обследуемых и позволяют объективно оценить степень ограничения жизнедеятельности.

Литература

1. Дедов, И.И. Федеральная целевая программа Сахарный диабет : метод. рекомендации / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, М.А. Максимова. – М., 2003. – 88 с.

2. Чернышева, Т.Е. Особенности функционирования состояния автономной нервной системы у больных сахарным диабетом / Т.Е.Чернышева // Тер. архив. –2003. – Т. 75. – С. 10-17.

3. Заболотных, И.И. Медико-социальная экспертиза и реабилитация в кардиологии / И.И. Заболотных, Р.К. Кантемирова. – СПб., 2008. –111 с.

4. Guyatt, G.H. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure / G.H. Guyatt, M.J. Sullivan, P.J. Thompson et al. // Can.Med.Assoc.J. – 1985. – V. 132, № 8. – P. 919-923.

5. Mark Hlatky, A.A. Brief Self Question-to naire in Determine Function Capacity (The Duke Activity Status Index) / A.A. Mark Hlatky, R.E. Boinean, M.B. Higginlotham et al. // The American Journal of Cardiology. – 1989. – № 9. – P. 1240-1256.

REGRESSION ANALYSIS BASED DISABILITY (DWS) FROM THE CLINICAL AND FUNCTIONAL FACTORS IN PATIENTS WITH DIABETES, WITH THE DEFEAT OF THE CIRCULATORY SYSTEM

I.S. ISHUTINA, I.I. ZABOLOTNYH, R.K. KANTEMIROVA, F.V. SUGAROVA, Z.D. FIDAROVA

St.Petersburg Albrekct's scientific and practic center of medical and social evaluation, protesing and rehabilitation of disabled people

e-mail: I1966S@rambler.ru

Detailed data regression analysis of the DWS depends on clinical and functional factors in diabetic patients with damage to the circulatory system.

Keywords: limitation of activity, diabetes, intimate.

УДК 616. 24-006.6-053.9

ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ ГЕРООНКОПУЛЬМОНОЛОГИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

М.А. ЧАПЛЫГИНА[1]
К.И. ПРОЩАЕВ[1]
Т.В. ПАВЛОВА[1]
А.Н. ПОЛТОРАЦКИЙ[2]

[1)]Белгородский государственный национальный исследовательский университет

[2)] Институт пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени И.П. Павлова

e-mail: marina.chaplygina.88@mail.ru

В статье рассматриваются вопросы современной онкопульмонологии, в частности рака легкого у лиц пожилого и старческого возраста.

На основании анализа специальной медицинской литературы по данному вопросу проблема злокачественных новообразований легких является наиболее актуальной. Доказательством этого служат данные многочисленных исследований, проведенных за последние 15 лет.

Так, на протяжении длительного времени рак легкого занимает одно из лидирующих положений в структуре онкозаболеваемости, кроме того, в настоящее время в группе заболевших увеличилась доля пациентов пожилого и старческого возраста, что является причиной сформировавшейся тенденции к увеличению доли больных раком легкого. При этом основной проблемой является ранняя диагностика рака легкого, которая наиболее затруднительна в старшей возрастной группе в связи с наличием наслоившегося феномена полиморбидности.

Ключевые слова: рак легкого, пожилой и старческий возраст.

Введение. Актуальность проблемы рака легкого в настоящее время привлекает все большое внимание, это обусловлено неуклонным ростом заболеваемости и смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в структуре онкозаболеваемости рак легкого занимает одно из первых мест [8].

В мире ежегодно регистрируется более 1,3 миллиона случаев рака легкого, что соответствует 12,6% всех злокачественных новообразований. Смертность при этом составляет более 1,2 миллионов человек, или 17,8% всех смертей от злокачественных новообразований, или 2,3% общей смертности [8, 18]. Кроме того, рак легкого является наиболее распространенной формой злокачественных опухолей в промышленно развитых странах [2, 5, 15].

Эксперты ВОЗ считают, что тенденция к росту онкологической заболеваемости будет сохраняться [1, 5]. В частности это обусловлено и другим прогнозом относительно постарения населения [15, 17]. Так, в 2003 г. среди впервые выявленных больных раком легкого 70,5% составляли лица старше 60 лет [8].

Широкое распространение онкологической заболеваемости требует от современной медицины постоянного совершенствования оказываемой медицинской помощи.

Цель. Анализ современной возрастной онкопульмонологии.

Материалы и методы. Обзор медицинской литературы, статей, диссертаций, авторефератов, интернет-источников по геронтологии и онкопульмонологии за последние 15 лет.

Результаты и их обсуждение. При изучении вопроса динамики показателей заболеваемости раком легкого в России, были получены следующие данные: в 1967 г. заболеваемость раком легкого на 100 000 населения среди мужчин составила 39,9, у женщин – 5,9, а в 1994 г. – 75,9 и 7,9 соответственно. При этом абсолютное число, заболевших раком в 1994 г. составило 69100, в 2000 г. раком легкого заболело 63,1 тыс. человек, а число умерших составило 58,9 тыс. [8]. Среднегодовой темп прироста смертности от рака легкого в 1980-1994 гг. у мужчин в России был больше, чем увеличение заболеваемости [7, 8, 11]. Также был отмечен прирост заболеваемости в экономически развитых странах – 0,68% [15], в России в 2000 г. – 44,4% [8, 11].

Многие авторы указывают, что мужчины болеют значительно чаще, чем женщины [8, 18]. В настоящее время ежегодно в России заболевают раком легкого свыше 67000 человек, в том числе свыше 56000 мужчин. Более 20000, или 34,2%, выявляются в IV стадии заболевания, умирают 91,4% заболевших [8, 10, 11].

Нельзя не отметить, что многие исследователи в своих работах отражают, что на фоне снижении заболеваемости возрастает доля пациентов пожилого и старческого возраста [4, 7, 10, 14]. Рак легкого все чаще диагностируется у пациентов в возрасте до 80 лет [2]. В 2003 г. впервые выявленных больных раком легкого 70,5% составляли лица старше 60 лет [5].

Многие авторы уделяют внимание вопросам посвященных изучению причин сформировавшейся тенденции к увеличению доли больных раком легкого [3-5, 15].По некоторым данным, эти причины сводятся кследующим: прогрессирующее постарение населения; увеличение доли людей пожилого и старческого возраста с множественными и сочетанными хроническими заболеваниями [4, 7, 14, 17]; загрязнение окружающей среды [5, 15]; потребление табачных изделий, ибо в 85% наблюдений заболеваемость раком легкого связана с курением [5, 6, 8]; характер профессиональной деятельности [5, 11].

Особое практическое значение имеет ранняя диагностика РЛ [2, 3, 11, 20]. Необходимо отметить проблемы диагностики рака легкого. Так исследования показывают, что в 70% случаев рак легких диагностируется на Ш-IV стадии, при этом лишь у 10-15% больных продолжительность жизни после установления диагноза превышает 5 лет [5, 11].

Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения рака легкого, показатели 5-летней выживаемости больных раком легких остаются низкими, в мире этот показатель не превышают 15% [4, 9, 11]. При этом: при I стадии этот показатель значительно выше – 50%, при II достигает 25-40%, при III составляет 8-18%, а при IV стадии лищь 2% [1, 3, 13, 19].

Основным клиническим прогностическим фактором при раке лёгкого является метастазирование в регионарные лимфатические узлы (N). При отсутствии метастазов 5-летняя выживаемость в сравнении с метастатическим их поражением (N1) выше в 1,2 раза и (N2) в 2 раза. При N0 она составила 80,4%, при N1 – 70% и при N2-42,1%[2, 16].

Остается очевидным, что эффективность медицинской помощи напрямую связана со стадией, на которой диагностирован опухолевый процесс, а следовательно раннее выявление - лежит в основе улучшения результатов лечения рака легкого [3, 8].

Наличие клинических признаков заболевания свидетельствует о распространенном патологическом процессе, вследствие чего необходимо расширение диагностических мероприятий в период бессимптомного развития рака легкого [3, 20].

Сопутствующая патология, формирующая особенности функционального состояния у лиц пожилого возраста с раком легкого, являются не только неблагоприятным фоном для течения этого заболевания, но и способствуют поздней диагностике рака, а рак легкого в свою очередь усугубляет течение сопутствующих заболеваний путем, снижения адаптационных возможностей организма [4, 6, 9, 17].

Объективное обследование (наружный осмотр, перкуссия, аускультация) имеет при раке легкого второстепенное значение, особенно на ранних стадиях. Основным методом раннего активного выявления рака легкого в нашей стране долгие годы являлась профилактическая флюорография, с помощью которой возможно диагностировать, только распространенную стадию заболевания [3, 12]. Изучение эффективности рентгенографии органов грудной клетки и цитологического исследования мокроты с целью выявления ранних форм рака легкого в США не выявили высоких скрининговых показателей [2, 18, 20]. На сегодняшний день остается очевидным превосходство КТ органов грудной клетки над рутинным рентгенологическим исследованием в первичной и уточняющей диагностике рака легкого [3, 20].

В последнее время появились совершенно новые высокотехнологичные разработки в области цитологического исследования мокроты, эндоскопические методики, включая системы для флуоресцентной бронхоскопии и спектроскопии. Предлагаются и принципиально новые методы, основанные на оценке состава выдыхаемого воздуха, поиске специфических маркеров в периферической крови и другие [3, 16, 20], используются молекулярно-генетические тесты, что может расширить возможности диагностики онкопатологии легких, а также способствовать разработке более точных прогностических критериев [1, 3, 6, 20].

Было показано, что наибольшим доказательным потенциалом при оценке эффективности скрининговых методов обладают рандомизированные контролируемые исследования, конечная цель которых - сравнение общей смертности или смертности от заболевания. Стандартизованный протокол морфологического исследования помогает клиницисту более точно стадировать опухолевый процесс, и планировать дальнейшую лечебную тактику [1, 17, 19].

Таким образом, дальнейшее изучение эффективности новых скрининговых высокотехнологичных методик и разработка алгоритмов их применения, представляются одной из самых актуальных задач современной онкологии, направленных на борьбу с растущей смертностью от РЛ [3].

По данным В.И. Чиссова и соавт. (2004) из 55488 больных с впервые выявленным раком легкого в РФ в 2003 г., специфическое лечение удалось провести только 13759, что составило 24,8% от впервые заболевших [11]. Эти данные свидетельствуют снижение процента больных, которым применялись высокотехнологичные и дорогостоящие методы лечения, демонстрируя наличие проблем, связанных не только с диагностикой рака легкого [9].

Необходимо отметить, что лишь в некоторых работах можно увидеть взаимосвязь диагностики и конкретных рекомендаций по предотвращению возможного риска осложнений, в том числе у лиц пожилого и старческого возраста [5].

Так, О.Б. Ильина (2005) приводит факторы, от которых зависит успех лечения рака легкого у лиц старших возрастных групп, а именно: достоверная оценка функционального состояния пожилого человека, профессиональная хирургическая техника, интенсивная терапия операционного периода, в том числе анестезиологическое пособие [6], а Э.Н. Рамазанов (2006) в своих исследованиях выявил, что на частоту послеоперационных осложнений и летальности у больных пожилого и старческого возраста влияют легочная артериальная гипертензия и фоновые обструктивные нарушения внешнего дыхания, автор предлагает выполнять экономные резекции при которых ранние и отдаленные результаты значительно лучше, чем после стандартных хирургических вмешательств [10]. Что идет вразрез со сформировавшимися «традициями» в этом отношении.

Заключение. При анализе данных, посвященных раку легкого, следует отметить, что на протяжении долгих лет и до настоящего времени лидирующее место в структуре онкозаболеваемости и смертности занимает злокачественные новообразования легких. В настоящее время наблюдается тенденция увеличения доли больных раком легкого, при этом большая часть впервые выявленных больных составляют лица старших возрастных групп. Одна из основных причин сформировавшейся тенденции заключается в прогрессирующем постарении населения, в связи с чем возрастает доля пациентов пожилого и старческого возраста.

Решению данного вопроса посвящено большое количество работ, но, несмотря на это, рак легкого остается одной из ведущих проблем здравоохранения.

Согласно результатам многочисленных исследований другой причиной этого является поздняя выявляемость больных в связи с малоинформативной клинической картиной на ранних стадиях и экономической недоступностью новых скрининговых методов диагностики. При этом, значительное влияние на раннее выявление больных с раком легких старших возрастных групп оказывает сопутствующая соматическая патология и связанные с этим ограничения в выполнении диагностических манипуляций, что в большей степени подчеркивает значение выявления клинико-морфологических параллелей, заключающихся в клиническом проявлении морфологических и анатомических нарушений при раке лёгких, а так же знание особенностей течения этого заболевания при сопутствующем феномене полиморбидности. Не меньшее значение имеет разработка наиболее рациональных алгоритмов диагностики и дифференциально-диагностических критериев в соответствии с возрастными ограничениями, позволяющих диагностировать рак лёгкого на дохирургическом этапе, что увеличит процент выявляемости злокачественных новообразований легких в группе больных пожилого и старческого возраста.

Литература

1. Арсеньев, А.И. Современные подходы к лечению некоторых осложнений при распространённом раке лёгкого / А.И. Арсеньев, А.С. Барчук, С.В. Канаев // Вопросы онкологии. – 2007. – № 2. – С. 223-228.
2. Багиров, Р.О. Рак легкого у больных молодого возраста : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.12 / Р.О. Багиров ; ГУ «Российский онкологический научный центр РАМН». – М., 2010. – 125 с.
3. Барчук, А.А. Автоматизированная количественная цитометрия и аутофлуоресцентная бронхоскопия со спектрометрией в диагностике рака легкого : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.12 / А.А. Барчук ; ГУН «Научно-исследовательский институт онкологии». – СПб., 2010. – 113 с.
4. Проблема химиотерапии рака легкого у пожилых больных / Н.С. Бесова, В.А. Горбунова, А.Ф. Маренич, Д.Р. Насхлеташвили // Клиническая геронтология. – 2005. – № 3. – С. 27-32.
5. Гриненко, А.Я. Факторы риска возникновения рака легкого / А.Я. Гриненко, В.В. Грызунов, А.А. Лобжанидзе // Вестник хирургии. – 2000. – № 4. – С. 108-112.
6. Ильина, О.Б. Адаптационные возможности функциональных систем больных раком легкого со вторичными воспалительными изменениями : дис. ... канд. мед. наук : 14. 00. 27, 14.00.16 / О.Б. Ильина ; Военная медицинская академия им. С.М. Кирова. – СПб., 2005. – 25 с.
7. Кишкун, А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции : руководство для врачей / А.А. Кишкун. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 976 с.
8. Мерабишвили, В.М. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость) / В.М. Мерабишвили, О.Т. Дятченко // Практическая онкология. – 2000. – № 3. – С. 3-7.
9. Рагулин, Ю.А. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда в комбинированном лечении рака легкого : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.19, 14.00.14 / Ю.А. Рагулин ; Медицинский радиологический научный центр РАМН. – Обнинск, 2007. – 15 с.
10. Рамазанов, Э.Н. Клинико-функциональное обоснование экономных и бронхопластических операций на легких у больных пожилого и старческого возраста : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Э.Н. Рамазанов ; ГОУВПО «Саратовский государственный медицинский университет». – Саратов, 2006. – 127 с.
11. Ошибки в диагностике и лечении злокачественных опухолей легкого / В.И. Чиссов, А.Х. Трахтенберг, К.И. Колбанов, О.В. Ликин // Терапевтический архив. – 2004. – № 10. – С. 5-13.
12. Baselga J. Treating cancers kinase addiction / J.Baselga, J.Arribal //Nat. Med. - 2004 - 10: 786-787.

13. Carpagnano, G.E. Endothelin-1 is increased in the breath condensate of patients with non-small-cell lung cancer / G.E. Carpagnano, M.P. Foschino-Barbaro, O. Resta et al. // Oncology. – 2004. – Vol. 66. – P. 180-184.

14. Chong-Kin, L. Lung cancer in patients younger than 40 years in a multiracial Asian country / L. Chong-Kin, Kim-Hatt, M.M. Wong // Respirology. — 2000. — Vol. 5. — P. 355-361.

15. Danaei, G. Causes of cancer in the world: comparative assesment of the behavior and environmental risk factors. / G. Danaei, S. van der Hoom, A.D. Lopez et al. // Lancet. – 2005. – V. 366. – P. 1784-1793.

16. Goldstraw, P. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours / P. Goldstraw, J. Crowley, K. Chansky et al. // J. Thorac. 0ncol. – 2007. – Vol. 2. – P. 706-714.

17. Lung cancer in individuals less than 50 years of age / A.K. Guntulu, M. Metintas, S. Metintas, H.S. Yildirim et al. // Lung. — 2007. — Vol. 185. — P. 279-286.

18. Jemal, A. Cancer statistics, 2008 / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward et al. // CA Cancer J. Clin. – 2008. – Vol. 58. – P. 71-96.

19. Kawai, H. Combined overexpression of ; EGFR and estrogen receptor alpha correlates with a poor outcome I in lung cancer / H. Kawai, A. Ishii, K. Washiya et al // Anticancer Res. – 2005. – V. 25 (6C). – P. 4693-4698.

20. Pecorino, L. Molecular biology of cancer. – Oxford University Press, 2006.

21. Sato, M. Diagnostic results before and after introduction of autofluorescence bronchoscopy in patients suspected of having lung cancer detected by sputum cytology in lung cancer mass screening / M. Sato, A. Sakurada, M. Sagawa et al. // Lung Cancer. — 2001. — Vol. 32. — P. 247-253.

PROBLEMS OF MODERN GEROONKOPULMONOLOGY AND DEVELOPMENT PROSPECTS

M.A. CHAPLYGINA[1]
K.I. PRASCHAYEU[1]
T.V. PAVLOVA[1]
A.N. POLTORACKIJ[2]

[1)] Belgorod National Research University

[2)] Institute of pulmonology of the St. Petersburg state medical university of Pavlov's Nominative, St. Petersburg

e-mail: marina.chaplygina.88@mail.ru

The article consideres the questions of modern onkopulmonology, in particular lung cancer at people of advanced and senile age.

On the basis of the analysis of special medical literature on the matter, the problem of lungs malignant growths is the most topical. The data of the numerous researches that have been carried out for the last 15 years prove that.

So, throughout a long time the lung cancer occupies one of leading positions in onkodisease structure, besides, at present time there are more lung cancer patients of advanced and senile age that gives the reason to speak about the tendency of lung cancer increase. Thus, the main problem is the early diagnostics of a lung cancer which is most inconvenient in the senior age group, in connection with existence of the accumulated phenomenon of a polimorbidnost.

Keywords: lung cancer, advanced and senile age.

УДК 616.6:616-07-053.9

ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ НА ДИАГНОСТИКУ И ТАКТИКУ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С УРОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Н.А. КОЛПАКОВА [1]
П.Н. БЕЛОУСОВ [2]
С.Г. ГОРЕЛИК [1]
Э.В. МУДРАКОВСКАЯ[3]

[1)]Белгородский государственный национальный исследовательский университет

[2)]Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа

[3)] Медицинский центр «Ваша Клиника», г. Москва

e-mail: drknatalya@yandex.ru

В статье проведен анализ структуры и сочетания сопутствующей патологии, влияние выраженности сопутствующей патологии на диагностику и лечение у больных пожилого и старческого возраста с урологическими заболеваниями. Среди сопутствующих заболеваний у урологических больных пожилого и старческого возраста наиболее часто встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы, дыхательной и нервной систем. При этом с возрастом резко увеличивается число пациентов, у которых одновременно отмечаются 2 и более сопутствующих заболевания, что влияет на тактику лечения и выбор анестезиологического пособия у данной категории больных.

Ключевые слова: сопутствующие заболевания, урологическая патология, пожилой и старческий возраст.

Пожилое население – наиболее быстро растущая возрастная группа. Доля лиц старше 65 лет в настоящий момент составляет 10-15% всей популяции, а к 20-м годам нового столетия этот показатель удвоится. Предполагают, что наиболее быстро будет увеличиваться доля старых людей в возрасте 80 лет и более. Эта категория в существенно большей степени нуждается не только в различных видах социального обеспечения, но и в медицинской помощи. Старые люди чаще и дольше болеют, и, соответственно, для этого требуется значительно больше средств по сравнению с расходами на медицинское обеспечение людей среднего возраста [5].

Геронтологические больные нуждаются в хирургическом лечении. В процессе старения человека уменьшаются адаптационные возможности организма, увеличивается частота и тяжесть сопутствующих заболеваний, что увеличивает риск проведения операции и анестезии у этой категории больных [3, 6].

Контингент больных, подвергающихся оперативным вмешательствам в специализированных урологических стационарах, неоднороден: до 8-10% общего числа это пациенты пожилого и старческого возраста, страдающие сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и нервной систем. Оперативное вмешательство на органах мочевыделительной системы проводят пациентам после аортокоронарного шунтирования, длительное время получавших антикоагулянтную терапию. Достижения урологии последних лет позволяют выполнять радикальные и реконструктивные операции больным с онкологическими заболеваниями мочевого пузыря, простаты и почек.

Целью данного исследования явилось изучение структуры сопутствующей патологии у урологических больных пожилого и старческого возраста, влияние сопутствующей патологии на выбор способа оперативного вмешательства и метода обезболивания и проведение терапии в послеоперационном периоде.

Клинический материал и методы исследования. В муниципальной городской клинической больнице №1 г. Белгорода на базе урологического отделения проведен анализ 199 больных в возрасте от 61 до 89 лет. Критерием для включения больных в исследование было: возраст старше 60 лет и наличие патологии мочевыделительной системы без заболеваний половой сферы. Средний возраст пациентов составил 73,5+2,9 лет, в исследование было включено 74 (37,2%) мужчин и 125 (62,8%) женщины.

Диагнозы основного и сопутствующих заболеваний выставлялись по результатам детального обследования пациента: осмотра, клинико-лабораторных исследований, электрокардиографии (ЭКГ), ультразвукового исследования (УЗИ), обзорной и внутривенной урографии, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). В оценке состояния больных и установлении диагнозов также участвовали смежные специалисты – анестезиологи-реаниматологи, терапевты, кардиологи, хирурги, пульмонологи, эндокринологи, гинекологи, врачи функциональной диагностики, рентгенологи.

В зависимости от возраста обследованные пациенты были распределены в 2 группы (табл. 1). 1-ю группу составили 172 больных пожилого возраста (средний возраст 67,5±2,1 лет), 2-ю группу – 45 больных старческого возраста (средний возраст 79,8±1,6 лет).

Таблица 1

Распределение больных по возрасту и полу

Группы больных	Возраст	Мужчины		Женщины		Всего больных	
		In	%	In	%	n	%
1	Пожилой (60-74 лет)	65	32,6	89	44,7	154	77,4
2	Старческий (75-89 лет)	9	4,5	36	18,1	45	22,6
Всего		74	75,2	125	24,8	199	

Результаты исследования и их обсуждение. В табл. 2 приведены данные по частоте основных сопутствующих заболеваний в группах больных. Как видно из этой таблицы, среди сопутствующих заболеваний у урологических больных пожилого и старческого возраста наиболее часто встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы, дыхательной и нервной систем.

Оперативному вмешательству подверглось 58 (29,2%) пациентов, из них четверо дважды за год. У 45 пациентов (77,6%) операции проведены под общим наркозом, 13 (22,4%) под местной анестезией или эпидуральной анестезией.

Таблица 2

Частота основных хронических сопутствующих заболеваний в возрастных группах урологических больных

Сопутствующие хронические заболевания		Группы больных				Процентное соотношение по отношению ко всем пролеченным больным	
		1-я (пожилой возраст)		2-я (старческий возраст)			
		In	%	In	%	n	%
1		2	3	4	5	6	7
Заболевания дыхательной системы							
ХОБЛ		7	4,1	3	6,7	10	5,0
Бронхиальная астма		2	1,2	1	2,2	3	1,5
Заболевания сердечно-сосудистой системы							
Артериальная гипертензия		49	28,5	27	60,0	76	38,2
Ишемическая болезнь сердца	Всего	50	29,1	26	57,8	76	38,2
	Постинфарктный кардиосклероз	9	5,2	5	11,1	14	7,0
	Атеросклероз аорты и коронарных сосудов	42	24,4	24	53.3	66	33,2
	Стенокардия напряжения	10	5,8	2	4,4	12	6,0
	ХСН	50	29,1	22	48,9	72	36,2
Нарушения ритма сердца		11	6,4	2	4,4	13	6,5
Хроническая ревматическая болезнь сердца		2	1,2	-	-	2	1,2
Порок сердца		2	1,2	1	2,2	3	1,5
Заболевания сосудистой системы							
Варикозное расширение вен нижних конечностей, ХВН		1	0,6	-	-	1	0,5
Хронический тромбофлебит		1	0,6	-	-	1	0,5
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей		2	1,2	-	-	2	1,0
Аневризма общей подвздошной артерии		1	1,2	-	-	1	0,5
Аневризма брюшного отдела аорты		1	1,2	-	-	1	0,5

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
Заболевания нервной системы						
Дисциркуляторная энцефалопатия	6	3,5	5	11,1	11	5,5
Перенесенное ОНМК	1	0,6	1	2,2	2	1,0
Остеохондроз	3	1,7	2	4,4	5	2,5
Астеноневротический синдром	1	0,6	-	-	1	0,5
Заболевания желудочно-кишечного тракта						
Хронический гастрит	2	1,2	1	2,2	3	1,5
Язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки	3	1,7	-	-	3	1,5
Жировой гепатоз	1	0,6	-	-	1	0,5
ЖКБ	1	0,6	-	-	1	0,5
Хронический холецистит, панкреатит холецистопанкреатит	1	0,6	2	4,4	3	1,5
Синдром раздраженного кишечника	-	-	1	2,2	1	0,5
Заболевания мочеполовой системы						
Гиперплазия эндометрия	1	0,6	-	-	1	0,5
Полное выпадение матки	2	1,2	2	4,4	4	
Киста яичника	1	0,6	-	-	1	0,5
Хронический атрофический кольпит	1	0,6	-	-	1	0,5
Опущение передней стенки влагалища	1	0,6	-	-	1	0,5
Хронический аднексит	1	0,6	-	-	1	0,5
ДГПЖ	4	2,3	1	2,2	5	2,5
Хронический простатит	3	1,7	-	-	3	1,5
Диабетическая нефропатия	1	0,6	-	-	1	0,5
Хронический пиелонефрит	1	0,6	1	2,2	1	0,5
МКБ	1	0,6	-	-	1	0,5
Кисты почек	1	0,6	1	2,2	2	1,0
Хронический цистит	1	0,6	-	-	1	0,5
Камни мочевого пузыря	1	0,6	-	-	1	0,5
Полип мочевого пузыря	1	0,6	-	-	1	0,5
Гиперактивный мочевой пузырь	1	0,6	-	-	1	0,5
Синдром хронической тазовой боли	1	0,6	-	-	1	0,5
Заболевания эндокринной системы						
Сахарный диабет 2 типа	20	11,6	8	17,8	28	14,1
Ожирение	3	1,7	-	-	3	1,5

У 82 (41,2%) пациентов выявлено более одного заболевания. Сочетание нескольких из вышеуказанных сопутствующих заболеваний представлено в табл. 3.

Таблица 3

Сочетание нескольких из вышеуказанных сопутствующих заболеваний

Сопутствующие заболевания	Группы больных				Процентное соотношение по отношению ко всем пролеченным больным	
	1-я (пожилой возраст)		2-я (старческий возраст)			
	n	%	n	%	n	%
2 заболевания	24	13,9	10	22,2	34	17,1
3 заболевания	13	7,6	7	15,6	20	10,1
4 заболевания	12	6,9	5	11,1	17	8,5
5 заболеваний	2	1,2	3	6,7	5	2,5
6 заболеваний	3	1,7	2	4,4	5	2,5
8 заболеваний	1	0,6	-	-	1	0,5
Всего больных	55	31,9	27	60,0	82	41,2

Сравнительный анализ сочетания сопутствующей патологии у больных пожилого и старческого возраста представлен на рисунке.

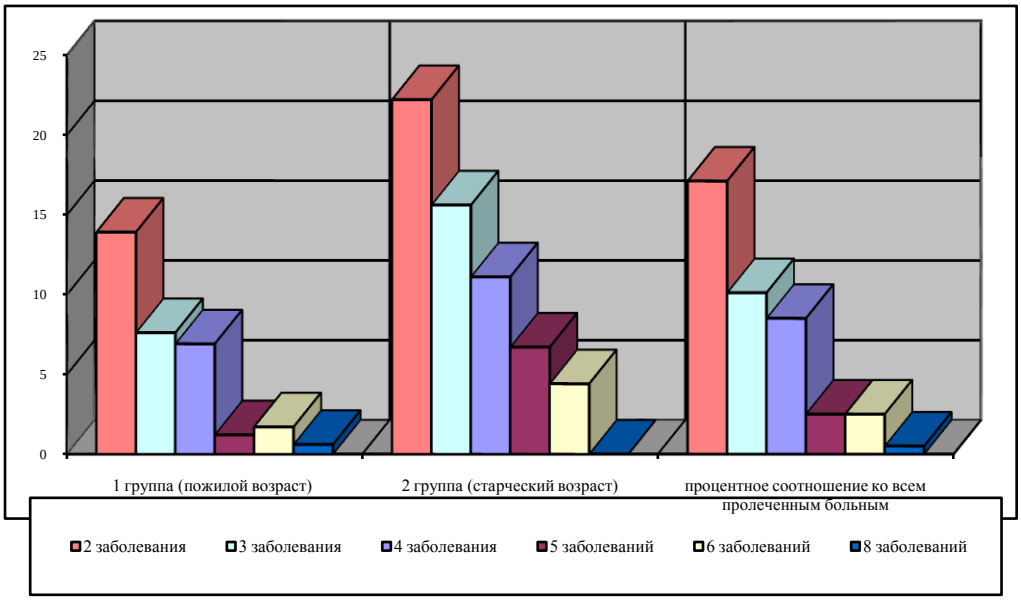


Рис. Сочетание нескольких сопутствующих заболеваний

В анестезиологическом аспекте, среди сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы у гериатрических пациентов наиболее актуальным являются наличие ишемической болезни сердца и гипертонической болезни, так как в основном именно осложнениями этих болезней обусловливается смертность в периоперационном периоде у данных больных [1, 2, 3]. В группе пожилых пациентов частота сердечно-сосудистых заболеваний составила 29,1%, и этот показатель у лиц старческого возраста составил – 57,8%.

Наиболее важные моменты оценки состояния кровообращения и гомеостаза – возраст пациента, характер урологического заболевания и вид оперативного вмешательства. У больного с выраженной хронической интоксикацией и анемией исходные показатели гемодинамики, гормонально-гуморального гемостаза в ходе операции будут отличаться от таковых у больных, не имеющих выраженных признаков интоксикации и анемии. Характер анестезиологического пособия существенно влияет на систему циркуляции и гомеостаз.

Функциональная активность сердечно-сосудистой системы у пациентов с заболеваниями органов мочевыделительной системы в значительной степени определяет адекватность ответа организма на такие факторы оперативного вмешательства, как гиперволемия, гипоксия, электролитные, биохимические и гормональные расстройства, изменения терморегуляции.

Наши данные свидетельствуют также и о росте в связи с возрастом частоты хронических заболеваний органов дыхания: от 5,2% у больных пожилого возраста до 8,9% – у больных в возрасте от 75 до 89 лет. Высокая частота заболеваний органов дыхания у геронтологических урологических больных выдвигает особые требования к выбору метода анестезии во время хирургического вмешательства. При этом неоспоримые преимущества, в сравнении с методами общей анестезии с ИВЛ, приобретают сегментарные блокады, при которых дыхательная система остается интактной.

Следует отметить, что в структуре сопутствующей патологии увеличивается процент больных, страдающих заболеваниями нервной системы: от 5,8 % у больных пожилого возраста до 15,6% у больных старческого возраста. В то же время, несколько иная динамика заболеваемости выявлена при анализе частоты заболеваний мочевыводящих органов: от 13,4% у пациентов пожилого возраста до 11,1% у пациентов старческого возраста. На наш взгляд, эти данные никак не следует расценивать как снижение частоты хронического пиелонефрита и хронической почечной недостаточности по мере увеличения возраста пациентов, так как оценивались хронические заболевания, сопутствующие основному урологическому заболеванию, по поводу которого планировалось проведение хирургического вмешательства.

Как видно из табл. 2, с возрастом резко увеличивается число пациентов, у которых одновременно отмечаются 2 и более сопутствующих заболевания. В этом плане наши данные перекликаются с результатами других исследований, отмечающих, что у 70-80% больных этой категории отмечаются одновременно 3-4 сопутствующих заболевания [1, 6].

Заключение. В структуре заболеваний пожилых людей урологическая патология занимает

значительное место и имеет свои особенности. Для пациентов старшей возрастной группы характерно одновременное наличие нескольких заболеваний в различных стадиях – полиморбидность, что создает одну из проблем гериатрии. Проведенный анализ свидетельствует о том, что у больных пожилого и старческого возраста с урологической патологией с возрастом наблюдается резкое увеличение частоты сопутствующих хронических заболеваний. Причем, наиболее интенсивно растет частота сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной систем. Наряду с этим, характерно существенное увеличение числа больных, у которых одновременно имеются 2 и более сопутствующих заболевания. Взаимовлияние заболеваний в различных нозологических формах представляет значительные диагностические трудности, влияет на выбор лечения.

Полиморбидность – причина резкого снижения резистентности организма к различным видам оперативного лечения, в связи с чем всестороннее предоперационное обследование должно быть направлено на выявление факторов, повышающих степень операционно-анестезиологического риска, и проведение сопутствующей подготовки к оперативному лечению.

Указанные факторы являются основной причиной ухудшения исходного физического состояния геронтологических урологических больных и должны рассматриваться как основные критерии, определяющие тяжесть состояния этих больных. Изучение предоперационного состояния оперируемых геронтологических больных необходимо для определения основных направлений предоперационной подготовки больных и выбора патогенетически обоснованных методов анестезии и послеоперационной интенсивной терапии.

Для уменьшения частоты госпитализации, профилактики осложнений, смертности необходима организация специальных скрининговых программ и улучшение динамического наблюдения больных пожилого и старческого возраста на амбулаторном этапе.

Литература

1. Оптимизация предоперационной подготовки и профилактика гемодинамических нарушений во время анестезии у больных пожилого и старческого возраста с сопутствующей гипертонической болезнью / В.А. Гуръянов, А.Ю. Потемкин, Н.И. Ерошин, О.К. Потемкина // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 2. – С. 7-11.
2. Лазебник, Л.Б. Заболевания сердечно-сосудистой системы у урологических больных старших возрастных групп / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Конев // Избранные главы гериатрической урологии. – М., 2000. – С. 5-7.
3. Федоровский, Н.М. Физиологические особенности стареющего организма в оценке специалиста по анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии / Н.М. Федоровский // Клиническая геронтология. – 2003. – № 2. – С. 36-40.
4. Федоровский, Н.М. Анестезиологическое обеспечение геронтологических больных / Н.М. Федоровский, А.М. Овечкин, В.М. Косаченко // Хирургические болезни в гериатрии: избранные лекции. – М. : Бином, 2005. – С. 59-82.
5. Брискин, Б.С. Хирургические болезни в гериатрии: избранные лекции / Б.С. Брискин, С.Н. Пузина, Л.Н. Костюченко. – М. : Бином, 2006.
6. Barnett, S.R. PreanestheticEvaluationfortheElderlyPatient/ S.R. Barnett // Internat. Syllabus on Geriatric Anesthesiology. – 2000. – P. 48-49.
7. Warner, D.O. Anesthetic Risk and the Elderly / D.O. Warner, M.A. Warner // Intenat. Syllabus on Geriatric Anesthesiology. – 2000. – P. 6-47.

EFFECT OF COMORBIDITIES ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH UROLOGICAL DISEASES IN THE ELDERLY AND OLDER AGE

N.A. KOLPAKOVA [1]
P.N.BELOUSOV [2]
S.G.GORELIK [1]
E.V. MUDRAKOVSKAYA [3]

[1] Belgorod National Research University

[2] Belgorod regional clinical hospital

[3] Medical center «Your Clinic», Moscow

e-mail: drknatalya@yandex.ru

In article the structure and combination of comorbidities, effect of accompanying pathology on diagnosis and treatment of elderly and older age patients with urological disease is analyzed. Among the accompanying diseases in urological elderly patients the most widespread are the diseases of cardiovascular system, respiratory and nervous systems. At the same time, the number of patients who have both recorded two or more associated diseases increase that affected at the treatment strategy and the choice of anesthetic technique in these patients.

Key words: accompanying pathology, urological disease, elderly and older age.

УДК 618.19 – 006: 612.621.31] – 092.4

СОДЕРЖАНИЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ, ПРОЛАКТИНА И МЕТАБОЛИТОВ ЭСТРОГЕНОВ В ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЕ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ В МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

О.И. КИТ, Е.М. ФРАНЦИЯНЦ, В.А. БАНДОВКИНА, М.И. ВЕРЕСКУНОВА, В.Н. КАСЬЯНЕНКО, Е.Ф. КОМАРОВА, Ю.С. ШАТОВА

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

e-mail: rnioi@list.ru

В статье описаны данные исследования локальной насыщенности стероидными гормонами, пролактином и гидроксиметаболитами эстрогенов перифокальной зоны злокачественных и доброкачественных опухолей молочной железы. Обнаружено, что как при раке молочной железы, так и в случае фиброзно-кистозной болезни перифокальные зоны опухолей не являются интактными тканями и имеют признаки метаболизма опухолей.

Ключевые слова: рак молочной железы, фиброзно-кистозная болезнь, перифокальная зона, эстрон, эстриол, эстрадиол, прогестерон, тестостерон, пролактин.

Введение. Любой пролиферативный процесс сопровождается рядом метаболических изменений как непосредственно в самой опухоли, так и в тканях, ее окружающих. Интенсивность этих изменений и размеры поражения оказывают существенное влияние на течение и исход заболевания [5]. Несмотря на то, что перифокальная зона не имеет той же гистологической структуры, что и сама опухоль, зачастую ее метаболический статус аналогичен неоплазме. В исследованиях М.Л. Адамян (2011) установлено, что при миоме матки перифокальная зона миоматозного узла практически не отличается от интактной ткани по гормональному статусу, в отличие от перифокальной зоны рака матки.

В настоящее время не вызывает сомнений гормональная зависимость пролиферативных процессов в молочной железе. Указана важная роль половых гормонов, в частности эстрогенов, прогестинов, андрогенов и пролактина в развитии рака молочной железы и фиброзно-кистозной болезни. Эстрадиол и эстрон представляют собой только 10-15 % от всего количества эстрогеновых производных в клетке, а 85-90% – это метаболиты эстрогенов [3]. Окисление до гидроксипроизводных является главным направлением метаболизма эндогенных стероидов. Изоферменты цитохрома P450 (CYP) добавляют гидроксильную группу в 2-, 4-, 16-положение эстрогенов. 2-гидроксиэстрогены синтезируются главным образом при участии CYP1A2 в печени, а также CYP1A1 в молочной железе и эндометрии. 2 – OHE1 оказывает слабый эффект на пролиферацию по сравнению с 16α-OHE1, что было показано в исследованиях на клеточных культурах [10]. Литературные данные свидетельствуют о канцерогенной «агрессивности» 16α-гидроксиэстрона, известно, что его митогенность в 2 раза выше, чем у эстрадиола, так как 16α-OHE1 способен ковалентно необратимо связываться с локусами эндоплазматического ретикулума, что обеспечивает стимуляцию ядерных эстрогеновых рецепторов на протяжении дней. Кроме того, 16α-OHE1 обладает свойствами инициатора и промотора пролиферации и в отношении клеток нормальной ткани молочной железы. В исследованиях in vivo было показано, что метаболизм эстрогенов по пути 16-гидроксилирования в 4,6 раз выше у пациенток с РМЖ по сравнению с образцами тканей женщин контрольной группы, перенесших редукционную маммопластику [9].

Несомненна роль пролактина в развитии молочной железы, а также его непосредственное участие в пролиферативных процессах и неоангиогенезе. Результаты нескольких проспективных исследований говорят о том, концентрация пролактина связана с высоким риском развития РМЖ у женщин в постменопаузе, особенно в отношении ER+ опухолей [11].

Целью данного исследования явилось сравнение гормонального статуса перифокальных зон злокачественной и доброкачественной опухоли в молочной железе.

Материалы и методы исследования. Была обследована 31 женщина с фиброзно-кистозной болезнью (ФКБ), морфологическое строение опухолей – узловая форма фиброзно-кистозной мастопатии. Инфильтрирующий протоковый рак молочной железы был диагностирован у 25 с распространенностью процесса T2N0M0 и T2N1M0. В момент обращения в стационар все пациентки находились в перименопаузальном и раннем менопаузальном периоде. Медиана возраста составила 50,2±2,1 лет. Определение уровня эстрадиола, эстриола, эстрона, 2-гидроксиэстрона и 16-гидроксиэстрона, прогестерона, тестостерона, пролактина проводили в послеоперационном материале - перифокальной зоне опухоли и самой опухоли. В качестве контроля

использовали интактную ткань, полученную при удалении добавочных молочных желез у женщин менопаузального возраста. Определение уровня эстрадиола, эстриола, эстрона, пролактина, прогестерона и тестостерона проводили методом ИФА с помощью наборов «Биохиммак». Содержание метаболитов эстрогенов – 2-гидроксиэстрона (2–ОНЕ1) и 16α-гидроксиэстрон (16α-ОНЕ1) определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ESTRAMET 2/16 ELISA. Для статистической обработки данных использовали стандартный пакет программ STATISTICA. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t-Стьюдента.

Результаты исследования (см. табл.) показали, что уровень эстрадиола и эстриола в перифокальной зоне рака молочной железы не отличались от показателей в интактной ткани, повышенной в 4,7 раза оказалась лишь локальная насыщенность эстроном. Сумма исследованных эстрогенов была повышена в 3,4 раза. Уровень пролактина и тестостерона в зоне окружающей аденокарциному молочной железы был повышен в 1,6, на фоне сниженного в 1,9 раза прогестерона, по сравнению с интактной тканью молочной железы.

Таблица

Уровень половых гормонов и метаболитов эстрогенов в перифокальных зонах при злокачественном и доброкачественном опухолевых процессах в молочной железе

Показатели	Интактная ткань	Рак молочной железы		ФКБ	
		перифокальная зона	опухоль	перифокальная зона	опухоль
Эстрадиол (пМ/г ткани)	5,8±0,2	6,3±0,33	7,5±0,71	5,7±0,13	5,9±0,3
Эстриол (пМ/г ткани)	143,3±12,1	136,3±5,0	147,6±8,7	151,9±6,9	138,5±7,8
Эстрон (пМ/г ткани)	267,3±21,3	1269,1±931,2	1344,9±112,71	987,5±83,51,2,3	740,6±18,21
E1+E2+E3	416,4±28,2	1411,7±1121,2	1499,1±121,51	1145,1±541,2,3	885,0±141
Пролактин (нг/г ткани)	359,5±21,7	580,9±541,3	423,1±28,41	515,6±48,61	442,5±32,61
Прогестерон (нг/г ткани)	49,1±3,1	26,1±3,21,2	30,9±2,31	62,7±5,31,2,3	48,0±4,2
Тестостерон (пмоль/г ткани)	155,3±14,2	244,0±16,01	288,9±12,11	245,9±23,8	228,8±21,1
2ОНЕ1 (нг/г ткани)	1,1±0,10	0,69±0,041,2	0,68±0,071	0,85±0,07 1,2,3	1,37±0,21
16ОНЕ1 (нг/г ткани)	0,73±0,05	0,66±0,053	1,33±0,041	0,67±0,05	0,65±0,02
2ОН/16ОН	1,7±0,2	1,05±0,091,2,3	0,51±0,021	1,27±0,092,3	2,1±0,3

Примечание: 1 – достоверное отличие от интактной ткани; 2 – различия между перифокальными зонами; 3 – отличие от соответствующей опухоли.

В перифокальной зоне рака молочной железы снизился в 1,6 раза уровень 2ОН1 метаболита эстрона, 16ОНЕ метаболит оставался в пределах нормы, вследствие чего коэффициент соотношения 2ОН/16ОНЕ был ниже, в 1,6 раза по сравнению с интактной тканью. В случае доброкачественной пролиферации в молочной железе перифокальная зона окружающая фиброзно-кистозный узел также как и при раке молочной железы обладала высокой насыщенностью эстроном – в 3,7 раза выше, чем в интактной ткани, и в 2,8 раза повышенной суммой эстрогенов. Уровень пролактина был выше в 1,4 раза, тестостерона – в 1,6 раза и прогестерона – в 1,3 раза, чем в интактной ткани молочной железы. Что касается метаболитов эстрогенов, то изменения затронули только 2-гидроксиэстрон – его концентрация была в 1,3 раза ниже, чем в норме, за счет чего коэффициент соотношения 2ОН/16ОН снизился в 1,3 раза.

При сравнении перифокальной зоны РМЖ и фиброзно-кистозного узла было обнаружено, что зона окружающая аденокарциному в 1,3 раза более насыщена эстроном, чем ткань окружающая фиброзно-кистозный узел.

Сумма эстрогенов также была в 1,2 раза выше при раке, чем при доброкачественном процессе. Перифокальная зона фиброзного узла была в 2,4 раза больше насыщена прогестероном, чем опухолевое поле аденокарциномы. Отличий в содержании пролактина и тестостерона в исследованных перифокальных зонах выявлено не было. Что касается метаболитов эстрогенов, то, несмотря на то, что изменения в перифокальной зоне рака и доброкачественного процесса были однонаправленные, при раке уровень 2ОН и коэффициент соотношения 2ОН/16ОН были в 1,2 раза ниже, чем при ФКБ.

Далее представляло интерес сравнить гормональный статус перифокальных зон при раке молочной железы и фиброзно-кистозной болезни с уровнем половых гормонов и их метаболитов соответствующих опухолей. Было обнаружено, что перифокальная зона аденокарциномы по содержанию половых гормонов не отличалась от самой опухоли, за исключением более высокого уровня пролактина – в 1,6 раз выше, чем в опухоли.

При исследовании метаболитов эстрогенов установлено, что в злокачественной опухоли, в отличие от перифокальной зоны, произошло повышение 16-ОНЕ метаболита в 2 раза, за счет чего коэффициент соотношения 2ОН/16ОН был ниже в 2 раза по сравнению с перифокальной зоной и в 3 раза по сравнению с интактной тканью.

Перифокальная зона фиброзно-кистозного узла отличалась от доброкачественной опухоли в 1,3 раза большей насыщенностью эстроном и в результате этого в 1,3 раза повышенной суммой исследованных эстрогенов, а также в 1,3 раза повышенным уровнем прогестерона. Что касается эстрогеновых метаболитов, то в перифокальной зоне уровень 2ОН был ниже, чем в опухолевом узле в 1,6 раз, а коэффициент соотношения 2ОН/16ОН ниже в 1,7 раз. Если принять точку зрения сторонников положения о том, что узловая форма фиброзно-кистозной мастопатии является факультативным предраком молочной железы, то очевиден путь нарушения метаболизма эстрогенов, заключающийся в усиленном локальном синтезе эстрона и приводящий в дальнейшем к развитию неоплазмы. И с этих позиций усиленное локальное накопление эстрона можно признать патогенетическим моментов развития рака молочной железы.

Анализируя полученные результаты в целом можно заключить, что перифокальные зоны как доброкачественного, так и злокачественного опухолевых процессов в молочной железе не являются интактными тканями и обладают измененным гормональным статусом, зачастую дублирующим метаболизм в опухоли. В процессе данного исследования выявлена существенная роль увеличения локальной насыщенности молочной железы эстроном, за счет которого в тканях выявлялась абсолютная гиперэстрогения. Литературные данные свидетельствуют о том, что уровень эстрогенов в опухолях молочной железы выше, чем в плазме, и это объясняется их синтезом в органе. Эстрогены синтезируются как в гонадах, так и вне их на основе одного и того же механизма – образование из андрогенных предшественников, катализируемое ароматазой. Существует доказательство того, что в опухоли и прилежащей к ней нормальной ткани молочной железы концентрация ароматазной активности выше, чем в остальных участках молочной железы, и это объясняется стимулирующим паракринным влиянием опухолевых клеток [3]. Они «создают» условия для последующей стимуляции их репродукции.

Сформулирована гипотеза, что локальное увеличение эстрогенов является промотором уже возникшего опухолевого роста. Опухоль увеличивает генную экспрессию ароматазы в окружающих тканях. Такое взаимовлияние эстрогенов на рост опухолевых клеток и опухолевых клеток на усиление аутокринной и паракринной секреции ароматазы типично, например для РМЖ [4]. В нашем исследовании концентрация тестостерона в молочных железах превышала физиологическую норму в 1,6-1,9 раз, причем перифокальные зоны доброкачественного и злокачественного процессов по уровню андрогенизации не отличались друг от друга. Можно предположить негативную роль высокой концентрации андрогенов у менопаузальных женщин в усиленной продукции эстрона при пролиферативных процессах в молочной железе. Как следствие повышения концентрации тканевого эстрона изменился его метаболизм в сторону снижения продукции физиологического 2ОН – метаболита, в результате чего снизился коэффициент соотношения 2ОН/16ОН. Нарушение продукции гидроксиметаболитов эстрона в настоящее время рассматривается как свидетельство качественных изменений в стероидогенезе и предрасположенности к развитию некоторых злокачественных новообразований, в частности рака тела матки [3]. Несмотря на то, что тенденция при ФКБ и РМЖ была общей, в случае доброкачественной пролиферации интенсивность изменений была меньше.

Также общим моментом для исследованных пролиферативных процессов в молочной железе явилась локальная гиперпролактинемия, причем перифокальная зона рака молочной железы обладала более высоким уровнем пролактина, нежели сама опухоль. Наши результаты согласуются с данными, описанными в литературе о повышении уровня пролактина в организме онкологических больных и, в частности, в ткани рака молочной железы [8]. Факт наличия гиперпролактинемии у больных с аутоиммунными заболеваниями позволил предположить, что пролактину присущи иммунорегуляторные свойства. В настоящее время установлено, что пролактин выполняет роль гормона, и цитокина, способного влиять на метаболизм клетки, усиливая ее рост и деление. В отношение молочной железы считается, что адипоциты являются потенциальным источником относительно высокой концентрации пролактина в месте формирования опухоли, обеспечивая основные звенья патогенеза рака этого органа. Считается, что одним из механизмов опухолевой прогрессии в молочной железе является существенное изменение уровня пролактина и экспрессии рецепторов к нему. Была также обнаружена прямая связь между количеством рецепторов пролактина и эстрогенов [7].

Отличием ФКБ от РМЖ оказалось отсутствие прогестинового дефицита при доброкачественном процессе как в фиброзном узле, так и в зоне его окружающей. Известно, что одним из признанных механизмов влияния прогестинов на пролиферативную активность клеток молочной железы и матки является ингибирование синтеза и индукция ферментов метаболизма эстрогенов - 17β-гидроксистероиддегидрогеназы и эстрон-сульфатазы. Наряду с этим, важную роль в регуляции прогестинами пролиферативной активности клеток молочной железы и матки играет система факторов роста, однако данные по указанному вопросу достаточно противоречивы и требуют дальнейшего изучения [6].

Выводы. Таким образом, исследование показало, что патогенетическим моментом развития рака молочной железы явился повышенный локальный синтез эстрона, затронувший не только саму опухоль, но и перифокальную зону, с накоплением в аденокарциноме метаболита 16α-гидроксиэстрон, обладающего более выраженной биологической активностью, при нарушении образования 2-гидроксиэстрона как в опухоли, так и в окружающей ее ткани, что возможно снижало защиту опухолевого поля на фоне повышенной пролактинемии, прогестинового дефицита и усиленной андрогенизации.

Доброкачественный пролиферативный процесс, как и РМЖ, протекает на фоне повышенного эстрона, тестостерона и пролактина, однако не имеет прогестинового дефицита. Нарушения метаболизма эстрона аналогичны РМЖ, но меньшей интенсивности. В последнее время считают, что злокачественные опухоли крайне редко образуются в совершенно здоровом органе. Фоновые заболевания, на почве которых возникает рак, могут влиять на клинические проявления, маскируя картину опухолевого заболевания [2]. Поэтому, подводя итог, можно предположить, что любой пролиферативный процесс в молочной железе требует пристального внимания, так как сопровождается выраженными нарушениями гормонального статуса и не является «изолированным», так как перифокальные зоны несут в себе все метаболические признаки перерождающейся ткани.

Литература

1. Адамян, М.Л. Роль некоторых метаболических и морфологических изменений эндометрия в патогенезе рака тела матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Л. Адамян. – Ростов н/Д, 2011. – 24 с.
2. Безуглов, В.В. Очерки липидологии онкологического процесса / В.В. Безуглов, С.С. Коновалов // Липиды и рак. – СПб. : Прайм-Еврознак, 2009.
3. Берштейн, Л. М. Онкоэндокринология / Л.М. Берштейн. – СПб. : Наука, 2004. – 343 с.
4. Гарин, А.М. Эндокринная терапия и гормонозависимые опухоли / А.М. Гарин. – М., 2005. – 238 с.
5. Киселев, В.И. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика / В.И. Киселев, И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Е.Л. Муйжнек. – М. : Медпрактика, 2011. – 468 с.
6. Федосов, А.В. Прогестины: молекулярные механизмы контоля пролиферации и апоптоза клеток чувствительных тканей / А.В. Федосов, А.В. Семейкин // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, №1. – С. 26-34.
7. Щепотин, И.Б. Роль пролактина в физиологии и патологии молочной железы / И.Б. Щепотин, А.С. Зотов, Е.А Костюченко // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53, № 2. – С. 131-139.
8. Gerbe-Medhin, M. Growth hormone receptor is expressed in human breast cancer / Gerbe-M.Medhin, L.G. Kindblom, H. Wenbo et. al. // Amer. J.Pathol. – 2001. – Vol. 158. – P. 1217-1222.
9. Lewis, J.S. Differential effects of 16alpha-hydroxyestrone and 2-methoxyestradiol on cyclin D1 involving the transcription factor ATF-2 in MCF-7 breast cancer cells / J.S. Lewis, T.J. Thomas, R.G. Pestell // J. Mol. Endocrinol. – 2005. – Vol. 34, № 1. – P. 91-105.
10. Mooberry, S.L. Mechanism of action of 2-methoxyestradiol: new developments / S.L. Mooberry // Drug Resist. Updat. – 2003. – Vol. 6. – P. 355-361.
11. Tworoger, S.S. Plasma prolactin concentrations and risk of postmenopausal breast cancer / S.S. Tworoger, A.H. Eliassen, B. Rosner // Cancer Res. – 2004. – Vol. 64, № 18. – P. 6814-6909.

CONCENTRATION OF SEX HORMONES, PROLACTIN AND ESTROGEN METABOLITES IN PERIFOCAL ZONE AT MALIGNANT AND BENIGN PROLIFERATION IN BREAST

O.I. KIT, E.M. FRANTZIYANTZ, V.A. BANDOVKINA, M.I. VERESKUNOVA, V.N. KASYANENKO, E.F. KOMAROVA, Y.S. SHATOVA

Rostov Research Oncological Institute

e-mail: rnioi@list.ru

The paper presents data on local saturation of perifocal zone of malignant and benign breast tumours with steroid hormones, prolactin and estrogen hydroxymetabolites. It has been revealed that peripheral zones of tumors both at breast cancer and fibro-cystic disease are not intact tissues and have signs of tumour metabolism.

Keywords: breast cancer, fibro-cystic disease, perifocal zone, estron, estriol, estradiol, progesterone, testosterone, prolactin.

УДК 616.1/9-053.9-085-089

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

С.Г. ГОРЕЛИК [1],
П.И. ПОЛЯКОВ [2]
А.В.ЛИТЫНСКИЙ [3]

[1] Белгородский государственный национальный исследовательский университет

[2] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

[3] Полоцкая городская больница №1, Беларусь

e-mail: gorelik@bsu.edu.ru

На материале хирургических отделений многопрофильных больниц города Белгорода изучена распространенность острой абдоминальной патологии у больных пожилого и старческого возраста. Проведен анализ 1122 медицинских карт стационарного больного, рассмотрены вопросы особенностей диагностики острой абдоминальной патологии, а также влияние сопутствующей патологии на диагностику и тактику лечения острой абдоминальной патологии у пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: пожилой, старческий возраст, абдоминальная патология, полиморбидность.

Отчетливая тенденция к постарению населения требует увеличения объема гериатрической помощи, в том числе и хирургической [1, 2, 3].

Особенностью хирургического лечения является необходимость проведения оперативных вмешательств, являющихся, несомненно, фактором агрессии, при этом возникает проблема переносимости пациентом старческого возраста хирургических операций [4].

В условиях ургентной хирургии оценка тяжести состояния больного хирургом носит в известной степени субъективный характер. Поэтому для хирургии и анестезиологии характерно отчетливое стремление получить максимально возможное представление о степени операционного риска у каждого конкретного больного, т.е. о том, насколько вероятно развитие в послеоперационном периоде осложнений (включая летальный исход), обусловленных как основным заболеванием, так и сопутствующей патологией. Помимо функционального состояния больного, на степень операционного риска влияет травматичность операции, прогноз, тактика лечения, объем и длительность предоперационной подготовки [5].

Цель исследования. Изучить особенности диагностики и лечения острой абдоминальной патологии у пациентов пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы исследования: контингент больных пожилого и старческого возраста, получивших хирургическую медицинскую помощь в 2010 году в хирургических отделениях многопрофильных больниц города Белгорода.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведено обследование 311 больных пожилого возраста и 811 больных старческого возраста. Возраст пациентов составил от 61 до 74 лет. В плановом порядке поступило 87 пациентов пожилого возраста (28,0%) и 71 пациент старческого возраста (9,4%).

На боли в животе жаловались 703 больных (156 (22,2%) пациентов пожилого и 547 (77,8%) старческого возраста). У 88 (12,5%) больных после обследования острой абдоминальной патологии не выявлено. Структура абдоминальной патологии представлена в табл. 1 и на рис. 1.

Ведущую сопутствующую патологию составили заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца – 67,6% , гипертоническая болезнь – 48,2%), дыхательной системы (хронические неспецифические болезни легких – 37,4%), нервной системы (дисциркуляторная энцефалопатия – 23,5%), эндокринной системы (сахарный диабет II тип – 7,9%, ожирение – 1,2%) (рис. 2).

При анализе сочетания сопутствующей патологии у пациентов пожилого и старческого возраста отмечено следующее: с возрастом процент встречаемости сочетания трех (с 18,3% до 36,7%), четырех (с 6,9% до 22,4%), пяти и более (с 2,2% до 11,2%) сопутствующих патологий увеличивается, а процент диагностики одного (с 30,0% до 0%) и двух (с 42,6% до 29,7%) сопутствующих патологий уменьшается (рис. 3).

308 (50,1%) пациентам было выполнено оперативное лечение. У 114 (37,0%) пациентов в связи с наличием и тяжестью проявления сопутствующей патологии оперативное вмешательство выполнялось под местной анестезией, в 6 (1,9%) случаях для обезболивания использовалась эпидуральная или спинномозговая анестезия.

Таблица 1

Сравнительный анализ острой абдоминальной патологии у больных пожилого и старческого возраста

Хирургическая патология	Группы больных				Процентное соотношение по отношению ко всем пролеченным больным	
	1-я группа (пожилой возраст)		2-я группа (старческий возраст)			
	n	%	n	%	n	%
ЖКБ с острым холециститом	86	63,7	234	48,8	320	52,0
Острый панкреатит	12	8,9	59	12,3	71	11,5
Острая спаечная тонкокишечная непроходимость	13	9,6	48	10,0	61	9,9
Язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, осложненная кровотечением или перфорацией	14	10,4	41	8,5	55	8,9
Грыжи различной локализации	3	2,2	38	7,9	41	6,7
Злокачественные новообразования различной локализации	-	-	21	4,4	21	3,4
Дивертикулярная болезнь ободочной кишки, осложненная кровотечением или дивертикулитом	2	1,5	17	3,5	19	3,2
ИБК, некроз петель тонкого кишечника с перитонитом	3	2,2	16	3,3	19	3,2
Закрытая травма живота	-	-	6	1,3	6	0,9
Воспалительная опухоль правой половины ободочной кишки	2	1,5	-	-	2	0,3
Всего	135	100	480	100	615	100

Рис. 1. Структура острой абдоминальной патологии у пациентов пожилого и старческого возраста

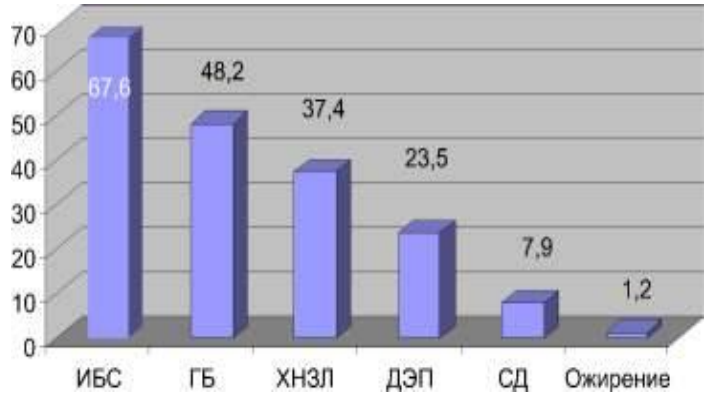


Рис. 2. Сопутствующая патология у больных пожилого и старческого возраста с острой хирургической патологией

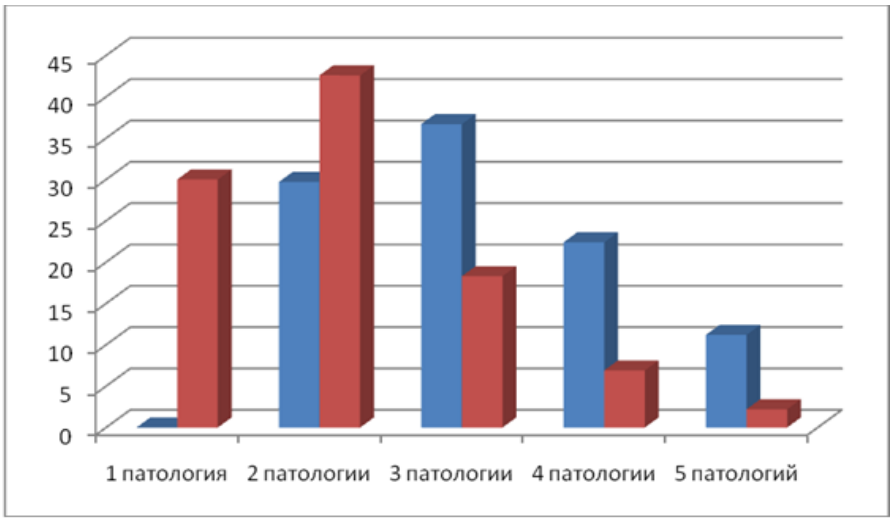


Рис. 3. Сочетание сопутствующей патологии

Наличие и выраженность сопутствующих заболеваний, характер и необходимый объем оперативного лечения определяли операционно-анестезиологический риск, в связи с чем у 36 (20,2%) больных хирургическая операция под общим обезболиванием была выполнена по жизненным показаниям (табл. 2).

Таблица 2

Степень операционно-анестезиологического риска у больных пожилогои старческого возраста, перенесших оперативные вмешательства

Степень операционно-анестезиологического риска	Количество больных	
	Абс.	%
I	-	-
II	-	-
III	51	28,6
IV	91	51,1
V	36	20,2
Итого	178	100

Всем пациентам была проведена предоперационная подготовка. Ее сроки составили от 2 часов до 10 суток. Предоперационный период до 12 часов понадобился 84 пациентам, 1 сутки – 133 пациентам, 2 суток – 47, свыше 3 суток – 44 (табл. 3).

Таблица 3

Предоперационная подготовка

№ п/п	Сроки предоперационной подготовки	Количество пациентов	
		Абс.	%
1	До 12 часов	84	27,2
2	1 сутки	133	43,2
3	2 суток	47	15,3
4	3 суток и более	44	14,3

Анализ оперативных вмешательств у больных пожилого возраста с хирургической патологией желудочно-кишечного тракта представлен в табл. 4. Прооперировано 76 пациентов (56,3%).

Таблица 4

Тактика лечения больных пожилого возраста с хирургическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта

№ п/п	Нозология	Консервативное лечение		Малоинвазивные методы		Традиционные методы		Всего
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.
1	ЖКБ	34	39,5	11	12,8	41	47,7	86
2	Острый панкреатит	11	91,7	1	8,3	-	-	12
3	Острая кишечная непроходимость	13	100	-	-	-	-	13
4	Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	12	80,0	-	-	3	20,0	15
5	Грыжи различной локализации	-	-	-	-	3	100	3
6	Злокачественные заболевания органов брюшной полости	6	37,5	3	18,8	7	43,7	16
7	Дивертикулярная болезнь ободочной кишки	4	100	-	-	-	-	4
8	ИБК, некроз петель тонкого кишечника и перитонитом	-	-	-	-	3	100	3
9	Острый аппендицит	-	-	-	-	2	100	2
10	Воспалительная опухоль правой половины ободочной кишки	-	-	-	-	2	100	2

Анализ послеоперационных осложнений у пациентов пожилого возраста с хирургическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта показал: у 3 больных (3,9%) имелись осложнения, связанные с оперативным вмешательством: у 1 больного послеоперационный период осложнился внутрибрюшным кровотечением, которое потребовало реминилапаротомии, у 1 пациента в послеоперационном периоде развилась ранняя спаечная непроходимость, у 1 пациента с ущемленной пупочной грыжей послеоперационныйи период осложнился нагноением послеоперационной раны. Частота общесоматических осложнений составила 3,9% (3 больных) застойная пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда.

Летальность в данной категории пациентов составила 3,8% (6 больных). При анализе структуры летальности в 50,0% (3 больных) наблюдений причиной смерти было не хирургическое заболевание, по поводу которого больному была произведена операция. В 1 случае причиной смерти явилась тромбоэмболия легочной артерии, в 1 случае – пневмония, в 1 случае – острый инфаркт миокарда.

Анализ оперативных вмешательств у больных старческого возраста с хирургической патологией желудочно-кишечного представлен в табл. 5.

При анализе послеоперационных осложнений у пациентов старческого возраста обращает внимание частота общесоматических осложнений 7,9%. При этом осложнения, связанные с оперативным вмешательством встретились только в 1,1% случаев.

Таблица 5

Тактика лечения больных старческого возраста с хирургическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта

№ п/п	Нозология	Консервативное лечение		Малоинвазивные методы		Традиционные методы		Всего
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.
1	ЖКБ	123	52,6	69	29,5	42	17,9	234
2	Острый панкреатит	46	78	8	13,5	5	8,5	59
3	Острая кишечная непроходимость	18	37,5	-	-	30	62,5	48
4	Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	28	68,3	2	15,4	11	31,7	41
5	Грыжи различной локализации	13	34,2	20	52,6	5	13,2	38
6	Злокачественные заболевания органов брюшной полости	13	61,9	2	9,5	6	28,6	21
7	Дивертикулярная болезнь ободочной кишки	15	88,2	-	-	2	11,8	17
8	ИБК, некроз петель тонкого кишечника и перитонитом	4	25	7	43,8	5	31,2	16
9	Острый аппендицит	-	-	6	42,9	8	57,1	14
10	Закрытые травмы живота	2	33,3	1	16,7	3	50	6

Летальность в данной категории пациентов составила 9,9% (49 больных). При анализе структуры летальности в 20,4% наблюдений причиной смерти было не хирургическое заболевание, по поводу которого больному была произведена операция, а декомпенсация сопутствующей патологии. В 10,2% наблюдений (5 больных) причиной смерти стала острая сердечно-сосудистая недостаточность на фоне ишемической болезни сердца, атеросклеротического кардиосклероза; в 2 случаях (4,1%) причиной смерти явилась тромбоэмболия легочной артерии, в 3 случаях (6,1%) – пневмония.

Выводы

1. Среди лиц пожилого и старческого возраста, поступивших в хирургические стационары города Белгорода с жалобами на боли в животе, у 12,5% больных отсутствовала острая хирургическая патология;

2. Трудности и ошибки в диагностике острой хирургической патологии у лиц пожилого и старческого возраста на этапе приемного отделения связаны с наличием у больных нескольких сопутствующих заболеваний.

3. У больных старческого возраста необходимо своевременно диагностировать и оценить тяжесть сопутствующей патологии, так как коррекция сопутствующей патологии требует увеличения времени предоперационного периода. По нашим данным, срок предоперационной подготовки в 43,2% составил более 1 суток.

4. При необходимости хирургического лечения предпочтительно расширить использование малоинвазивных методов.

5. По нашим данным, 7,9% осложнений послеоперационного периода у больных старческого возраста и 3,9% у больных пожилого возраста связано с нарушениями, вызванными сопутствующей патологией и возрастными изменениями, а не с хирургическим заболеванием. При этом в 29,1 % наблюдений причиной смерти было не хирургическое заболевание, по поводу которого больному была произведена операция, а декомпенсация сопутствующей патологии.

6. При принятии решения о показаниях и противопоказаниях к оперативному лечению необходимо определить риск предстоящего хирургического вмешательства, сопоставляя реальную опасность самого заболевания и его осложнений для жизни пациента, учитывая наличие и тяжесть проявления у больного сопутствующей патологии и риск возникновения общесоматических осложнений, утяжеляющих состояние больного.

Литература

1. Брискин, Б.С. Влияние полиморбидности на диагностику и исход в абдоминальной хирургии у пожилых / Б.С. Брискин, О.В. Ломидзе // Клиническая геронтология. – 2008. – № 4. – С. 30-34.

2. Сафарова, Г.Л. Демографические аспекты старения населения России / Г.Л. Сафарова // Отечественные записки. – 2005. – № 3(24).

3. Марио Пассери. Обучение в области гериатрии. Проблема, которая интересует всю Европу / Марио Пассери // Гериатрия в лекциях. – М. : Ньюдиамед, 2005. – Т. 2. – С. 451-455.

4. Драгой, М.Г. Возрастные болезни / М.Г. Драгой. – М., 2007. – 738 с.
5. Дадвани, С.А. Желчнокаменная болезнь / С.А. Дадвани, М.И. Прудков, А.М. Шулутко. – М., 2000. – С. 5-25.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE ABDOMINAL PATOLOGY IN ELDERLY AND OLDER PATIENTS

S.G.GORELIK [1]
P.I.POLYAKOV [2]
A.V. LITINSKIY [3]

[1] Belgorod National Research University

[2] St.Petersburg Institute of bioregulation and gerontology, Russian Academy of Medical Sciences,

[3] Poltsk City Hospital №1

e-mail:gorelik@bsu.edu.ru

Prevalence of acute abdominal pathology in the elderly and older patients on materials of surgical departments of multi-field city hospitals of Belgorod is investigated. 1122 hospital records are analyzed, questions of features of diagnosis acute abdominal pathology and also effect accompanying pathology on diagnosis and treatment acute abdominal pathology in the elderly and older patients are considered.

Key words: urological disease, elderly and older age, abdominal pathology, multiple diseases.

УДК 618.14-006: 612.621.31]-092.4

УРОВЕНЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И ПРОЛАКТИНА В ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ПРОЦЕССАХ В МАТКЕ

Е.М. ФРАНЦИЯНЦ, В.А. БАНДОВКИНА, Т.И. МОИСЕЕНКО, Е.Ф. КОМАРОВА, М.Л. АДАМЯН, М.И. ВЕРЕСКУНОВА

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

e-mail: rnioi@list.ru

В статье изложены данные о содержании стероидных гормонов, пролактина и эстрогеновых метаболитов в перифокальной зоне при доброкачественном и злокачественном опухолевом процессе в матке. Проведено сравнение локальной насыщенности ткани, окружающей миому и рак эндометрия, а также сравнение перифокальных зон с самими опухолями. Выявлены метаболические сходства и отличия в насыщенности перифокальных зон при доброкачественной и злокачественной пролиферации.

Ключевые слова: миома матки, рак тела матки, эстрадиол, эстрон, эстриол, прогестерон, тестостерон, пролактин, гидроксиметаболиты эстрона.

Введение. Учитывая, что матка является гормонозависимым и гормонопродуцирующим органом, любые пролиферативные процессы в ней сопровождаются изменениями гормонального фона как непосредственно в тканях, так и в периферической крови. Ткани матки являются признанными мишенями для половых гормонов, в частности, для эстрогенов, андрогенов и прогестинов. В норме ткань эндометрия подвержена не только ежемесячным циклическим изменениям половых гормонов, но и возрастным. С наступлением менопаузы продукция эстрогенов яичниками резко снижается и возрастает процентная доля «нетрадиционной» продукции половых гормонов, в частности, жировой ткани. К моменту наступления менопаузы резко увеличивается количество ановуляторных циклов, что, по литературным данным, способствует усиленной пролиферации тканей [1]. Определение уровня половых гормонов в периферической крови хотя и является наиболее традиционным способом при обследовании женщин разного возраста, но не всегда освещает истинную картину насыщенности органа половыми гормонами. По многочисленным данным, опухолевые ткани обладают полным набором ферментов для самостоятельного синтеза и метаболизма, различных биологически активных веществ, в том числе и половых гормонов, что обеспечивает полную автономность существования опухоли [2]. При опухолевой интоксикации организма негативному изменению, в первую очередь, естественно, подвергаются ткани, непосредственно окружающие зону опухолевого роста [4]. Этот тканевой регион может не иметь цитологических и морфологических признаков злокачественной перестройки, но обладает определенными биохимическими признаками, присущими самой неоплазме. Считается, что изменения показателей метаболизма в этом регионе происходят значительно быстрее и интенсивнее, чем в отдаленных от опухоли частях организма. Более того, «опухолевое поле» как своеобразное предопухолевое состояние с несомненными биохимическими признаками неопластического процесса, предлагается именовать онкогенным, вызывающим опухоли [3]. Можно предположить, что чем сильнее сходство перифокальной зоны и опухоли, тем хуже прогноз заболевания.

Цель. Все вышеизложенное указывает на актуальность исследования метаболизма ткани, непосредственно окружающей неоплазму. Расшифровка интимных механизмов взаимоотношений между растущей опухолью и ее перифокальной зоной позволит изменить принцип стратегии борьбы со злокачественными новообразованиями, которая должна быть направлена, в том числе и на нормализацию тканевого гомеостаза. Поэтому целью данного исследования явилось определение насыщенности перифокальной зоны рака тела матки и перифокальной зоны миоматозных узлов половыми гормонами: эстрадиолом, эстриолом, эстроном, прогестероном, пролактином и 2-ОН и 16-ОН метаболитами эстрона, а также сопоставление этих показателей с интактной тканью матки и опухолями (доброкачественнми и злокачественными).

Материалы и методы исследования: были обследованы 25 женщин, больных раком эндометрия I-II стадии, гистоструктура – эндометриоидная аденокарцинома высокой и умеренной степени дифференцировки, и 27 больных с миомой матки. Все пациентки находились в менопаузе, средний возраст составил 55,5±3,6 лет. Исследование половых гормонов, пролактина и метаболитов эстрогенов проводили в перифокальной зоне опухолевой ткани, самой опухоли и в условно интактной ткани – взятой из отдаленного не пораженного участка матки. Определение уровня эстрадиола, эстриола, эстрона, пролактина, прогестерона и тестостерона проводили методом ИФА с помощью

наборов группы компаний «Биохиммак». Содержание метаболитов эстрогенов — 2-гидроксиэстрона (2–OHE1) и 16α-гидроксиэстрон (16α-OHE1) определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ESTRAMET 2/16 ELISA. Для статистической обработки данных использовали стандартный пакет программ STATISTICA. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t-Стьюдента.

Результаты исследования. В ходе исследования перифокальной зоны аденокарциномы матки (таблица 1) обнаружено увеличение уровня эстрона в 1,3 раза по сравнению с интактной тканью, а также возрастание суммы эстрогенов в 1,8 раза, при этом насыщенность ткани эстрадиолом и эстриолом оставалась в пределах физиологического уровня. Кроме этого было отмечено повышение в 1,2 раза концентрации пролактина и снижение в 2 раза уровня прогестерона по сравнению с интактной тканью эндометрия. Уровень тестостерона не превышал контрольных показателей. Наряду с гиперэстрогенией обнаружены изменения и в уровне метаболитов эстрогенов: так в перифокальной зоне аденокарциномы повысились в 1,4 раза уровень 2OH метаболитов, и в 2 раза 16-гидроксиэстрон, за счет чего коэффициент соотношения 2OH/16OH снизился в 1,5 раза.

Перифокальная зона миомы матки обладала несколько иным гормональным статусом. Изменения по сравнению с интактной тканью были отмечены только в отношении насыщенности эстриолом, который был снижен в 1,3 раза и пролактина – повышен в 1,3 раза. Остальные изученные параметры не отличались от контрольных значений.

Таблица 1

Уровень половых гормонов в перифокальной зоне, интактной и опухолевой ткани матки при раке и миоме

Показатели	Интактная ткань	Рак тела матки		Миома матки	
		перифокальная зона	опухоль	перифокальная зона	опухоль
Эстрадиол (пМ/г ткани)	6,2±0,34	6,95±0,3	7,5±0,41	6,0±0,6	6,2±0,1
Эстриол (пМ/г ткани)	131,3±8,2	135,9±4,93	166,8±9,11	101,7±11,41,2,3	138±9,1
Эстрон (пМ/г ткани)	978,6±19,5	1288,2±101,51,3	626,9±54,11	940,5±862,3	1437,7±109,21
E1+E2+E3	1106±71,6	1431±96,41,3	801,2±60,41	1048,2±96,22,3	1581,9±130,81
Пролактин (нг/г ткани)	296,4±13,7	355,7±7,91,3	444±16,71	384,7±32,51	426±21,31
Прогестерон (нг/г ткани)	77,2±6,2	38,8±2,71	39,8±3,41	73,3±12,22	67,3±5,4
Тестостерон (пмоль/г ткани)	165,4±13,7	173,2±16,8	160,3±12,4	147,9±12,5	148,2±12,1
2OHE1 (нг/г ткани)	0,68±0,08	0,92±0,071	0,97±0,041	0,72±0,06	0,67±0,07
16OHE1 (нг/г ткани)	0,66±0,01	1,34±0,091,2	1,8±0,091	0,71±0,052,3	0,9±0,041
2OH/16OHE1	1,01±0,09	0,68±0,051,3	0,54±0,021	1,02±0,12,3	0,74±0,021

Примечание: 1 – достоверное отличие от интактной ткани; 2 – достоверное отличие от перифокальной зоны при раке; 3 –достоверное отличие от соответствующей опухоли.

Сравнение перифокальных зон при злокачественном и доброкачественном процессах показало, что ткань непосредственно окружающая аденокарциному обладает более высокой насыщенностью эстрогенами, чем ткань окружающая миоматозный узел: эстриол повышался в 1,3 раза, эстрон – в 1,4 раза, за счет чего сумма эстрогенов при раке матки превышала показатели при миоме в 1,4 раза. Уровень пролактина, как при злокачественном, так и при доброкачественном пролиферативном процессе в матке был стабильно повышен, при этом перифокальная зона карциномы была в 1,9 раза менее насыщена прогестероном, чем перифокальная зона миомы.

Что касается метаболитов эстрона, то перифокальная зона миоматозного узла отличалась от перифокальной зоны аденокарциномы в 1,9 раз сниженным уровнем 16-гидроксиэстрона и в итоге в 1,5 раза выше коэффициентом соотношения 2ОН/16ОН.

Представляло интерес сравнить перифокальную зону и саму опухоль, для того чтобы оценить степень изменения метаболизма при данной патологии в органе в целом. При злокачественном процессе в матке перифокальная зона аденокарциномы обладала более высокой насыщенностью эстроном – в 2 раза и в 1,2 раза меньшей – эстриолом чем опухолевая ткань. Сумма исследованных эстрогенов была выше в 1,8 раз именно в перифокальной зоне. Насыщенность пролактином напротив, была в 1,3 раза повышена в злокачественной опухоли. По уровню прогестерона и тестостерона аденокарцинома и окружающая ее ткань не отличались друг от друга – тестостерон находился в пределах показателей в интактной ткани, а прогестерон был ниже в 1,9 раз, по сравнению с интактной тканью. В ходе исследования гидроксиметаболитов эстрона при РТМ была выявлена общая направленность изменений в опухоли и перифокальной зоне: повышение уровня 2ОН в 1,4 раза, 16ОН – в 2,7 раза в опухоли и в 2 раза в перифокальной зоне, за счет чего произошло снижение коэффициента соотношения в 1,9 раза в опухоли и в 1,5 раз в перифокальной зоне, по сравнению с интактной тканью.

Сравнение уровня гормонов в миоматозном узле и его перифокальной зоне показало, что окружающее опухоль поле обладало меньшей эстрогеновой насыщенностью, что выражалось в 1,4 раза более низкой концентрации эстриола и в 1,5 раза ниже эстрона, сумма эстрогенов была ниже в 1,5 раза. При этом были обнаружены отличия и в насыщенности тканей метаболитами эстрона: перифокальная зона миоматозного узла имела нормальный статус гидроксипроизводных эстрона, в отличие от злокачественной опухоли, в результате чего концентрация 16-гидроксиэстрона в перифокальной зоне была ниже в 1,3 раза, а коэффициент соотношения выше в 1,4 раза, чем в миоматозном узле. Насыщенность перифокальной зоны миомы пролактином, тестостероном и прогестероном не отличалась от таковой в доброкачественной опухоли. При этом отклонения от физиологической нормы были только в отношении пролактина – данный цитокин в ткани был выше в 1,3-1,4 раза.

Таким образом, был установлен факт отличия перифокальных зон опухолей в зависимости от доброкачественности или злокачественности пролиферативного процесса. Ткань, окружающая аденокарциному, отличалась от интактной ткани матки гиперэстрогенией на фоне прогестиновой недостаточности и гиперпролактинемии. Гиперэстрогения была обусловлена повышенным уровнем эстрона, вследствие усиленного метаболизма которого произошло накопление в ткани его гидроксипроизводных, с превалированием «агрессивного» 16-гидроксиэстрона. Известно, что 16α-гидроксиэстрон является мощным агонистом эстрогенов. Он образуется при помощи CYP3A в печени и клетках мишенях. Его митогенность в 2 раза выше, чем у эстрадиола, так как 16α-OHE1 способен ковалентно необратимо связываться с локусами эндоплазматического ретикулума наряду со связыванием с ядерными эстрогеновыми рецепторами, что обеспечивает их стимуляцию на протяжении дней, а не часов, при этом эффект сохраняется до момента деградации связывающих белков [6]. Под влиянием 16α-гидроксиэстрона происходит увеличение частоты репликации ДНК, пролиферации клеток, что приводит к трансформации нормальных клеток в раковые. Кроме того, 16α-OHE1 обладает свойствами инициатора и промотора пролиферации и в отношении клеток нормальной ткани молочной железы.

В проведенном исследовании ткань аденокарциномы матки, хотя и отличалась сниженной насыщенностью эстроном, однако, накапливала его метаболиты, и в особенности 16-гидроксиэстрон. Гиперэстрогения в злокачественной опухоли поддерживалась за счет высокой концентрации эстрадиола и эстриола. Известно, что эстриол в норме синтезируется плацентой из дегидроэпиандростерона, поступающего из надпочечников плода, возможно, что повышенное содержание эстриола в опухолевой ткани указывает на некоторое приближение малигнизированных клеток к эмбриональным. На сегодняшний день достаточно широко распространено мнение о том, что изменение локального синтеза и метаболизма эстрогенов играет основную роль в развитии рака молочной железы и эндометрия [7]. По современной догматической схеме основную роль в патогенезе рака эндометрия играет избыточная и не встречающая противодействия эстрогенная стимуляция эндометрия, сочетающаяся соответственно с недостаточностью гормонов желтого тела [2]. Низкая насыщенность как злокачественной опухоли, так и ее перифокальной зоны прогестероном, выявленная в настоящем исследовании, подтверждает это. Можно утверждать, что перифокальная зона аденокарциномы матки отличаясь от злокачественной опухоли гистоструктурой, тем не менее обладает повышенным эстрогеновым потенциалом на фоне прогестиновой недостаточности, а также измененным метаболизмом эстрона, что в сопровождении повышенного уровня пролактина отражает метаболический статус неоплазмы. В данной ситуации можно говорить о том, что качест-

венные изменения затрагивают не только область, непосредственно пораженную опухолью, но и весь орган в целом.

Анализ перифокальной зоны доброкачественного пролиферативного процесса показал физиологическую норму в гормональном статусе ткани по уровню эстрогенов (даже небольшое снижение уровня эстриола), андрогенов и прогестерона, на фоне повышенного уровня пролактина. В исследовании также не было отмечено, какое-то изменение в ходе метаболизма эстрона. При миоме матки только изолированно в опухолевом узле была отмечена гиперэстрогения, и за счет интенсивного метаболизма эстрона в 16-гидроксиэстрон снижение коэффициента соотношения 2ОН/16ОН. Перифокальная зона миомы матки практически не несла признаков гормонального дисбаланса присущего миоматозному узлу, за исключением повышенного уровня пролактина. Таким образом, сравнение между собой перифокальных зон злокачественного и доброкачественного опухолевых процессов выявило как общие черты, так и отличия. Общим для обеих зон явилось локальное повышение уровня пролактина. Наши результаты согласуются с данными, описанными в литературе, о повышении уровня пролактина в организме онкологических больных [5]. В настоящее время установлено, что пролактин выполняет роль гормона и цитокина, способного влиять на метаболизм клетки, усиливая ее рост и деление, а также стимулировать неоангиогенез.

Выводы. Обнаруженные различия заключались в отсутствии локальной гиперэстрогении, прогестиновой недостаточности, а также физиологически нормальном метаболизме эстрогенов в перифокальной зоне миоматозного узла, в отличие от зоны, окружающей аденокарциному. Исходя из полученных данных, можно предположить, что общими моментами как для доброкачественного, так и злокачественного процессов являются гиперэстрогения, нарушение метаболизма эстрона и пролактинемия, однако при миоме матки этот процесс еще локален и сдерживается перифокальной зоной, в отличие от злокачественного процесса.

Литература

1. Ашрафян, Л.А. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов / Л.А. Ашрафян. – М., Димитрейд График Групп, 2009. – 176 с.
2. Берштейн, Л.М. Онкоэндокринология / Л.М. Берштейн. – СПб. : Наука, 2004. – 343 с.
3. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика / В.И. Киселев, И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Е.Л. Муйжнек. – М. : Медпрактика, 2011. – С. 468.
4. Лю, Б.Н. Старение, возрастные патологии и канцерогенез (кислородно-перекисная концепция) : монография / Б.Н. Лю. – Алматы : КазНТЦ, 2003. – 808 с.
5. Gerbe-Medhin, M. Growth hormone receptor is expressed in human breast cancer / M. Gerbe-Medhin, L.G. Kindblom, H. Wenbo et. al. // Amer. J.Pathol. – 2001. – Vol. 158. – P. 1217-1222.
6. Lord, R.S. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites / R.S. Lord, B. Bongiovanni, J.A. Bralley // Altern. Med. Rev. – 2002. – Vol. 7, № 2. – P. 112- 129.
7. Purohit, A. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer / A. Purohit, S.P. Newman, M.J. Reed // Breast Cancer Res. – 2002. – Vol. 4, № 2. – P. 65 – 69.

LEVEL OF SEX HORMONES AND PROLACTIN IN PERIFOCAL TISSUE AT MALIGNANT AND BENIGN PROCESSES IN UTERUS

E.M. FRANTZIYANTZ , V.A. BANDOVKINA, T.I. MOISEENKO, E.F. KOMAROVA, M.I. VERESKUNOVA, M.L. .ADAMYAN

Rostov Research Oncological Institute

e-mail:rnioi@list.ru

The paper deals with concentration of steroid hormones, prolactin and estrogen metabolites in perifocal zone at benign and malignant processes in uterus. Comparison of local saturation of tissue surrounding myoma and endometrial cancer, as well as comparison of perifocal zones with tumours themselves has been made. Metabolic similarities and distinctions in saturation of perifocal zones at benign and malignant proliferation have been revealed.

Key words: uterine myoma, cancer of uterus, estradiol, estriol, progesterone, testosterone, prolactin, estron hydroxymetabolites.

УДК 616.832-004.2

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСНОВНЫХ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ И НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.В. КРИВЕЦКИЙ [1], К.И. ПРОЩАЕВ[1]
И.П. ПОНОМАРЕВА[1], И.В. КНЯЗЬКИН[2]
А.Е. ЛИТВИНОВ[3], Л.Ю. ВАРАВИНА[4]
О.Н. ЕВДОКИМОВА[4]

[1)] Белгородский государственный национальный исследовательский университет

[2)] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

[3)] Белгородский областной госпиталь ветеранов войн

[4)] Поликлиника №1 МБУЗ «Городская клиническая больница №1», г. Белгород

e-mail: medcollege@bsu.edu.ru

В статье обсуждается проблема клинической эпидемиологии основных гериатрических синдромов у людей разного возраста в неврологической и нейрохирургической практике. В ретроспективном когортном исследовании показано, что имеет место увеличение их распространенности по мере увеличения возраста, большая распространенность на больничном этапе помощи. Это приводит к развитию ограничений жизнедеятельности, особенно по критериям: передвижение, общение и трудоспособность. Полученные результаты целесообразно использовать при планировании реабилитационных мероприятий, что даст возможность более эффективно проводить профилактику инвалидизации в пожилом и старческом возрасте.

Ключевые слова: гериатрические синдромы, неврология, нейрохирургия.

В настоящее время в связи с увеличением удельного веса людей пожилого и старческого возраста в популяции наблюдается закономерный процесс «гериатризации» медицины. Он характеризуется тем, что в рамках отдельных клинических специальностей происходит накопление научной информации и практического опыта в отношении особенностей диагностики, лечения и реабилитации заболеваний у людей пожилого и старческого возраста [8]. В этой связи в международной практике широко применяются так называемые гериатрические синдромы, которые сопровождают разнообразные заболевания пожилого и старческого возраста и являются предметом первоочередного внимания специалистов в области гериатрии. К таким синдромам относят гипомобильность, мальнутрицию, недержание мочи и кала, падения, синдром когнитивного дефицита, дегидратацию, нарушения терморегуляции и другие [10, 11].

Надо отметить, что в отношении пациентов неврологического и нейрохирургического профиля проблема распространенности, закономерностей возникновения, течения, диагностики и особенностей лечения гериатрических синдромов практически не изучена. Это затрудняет оказание высококачественной медицинской помощи людям пожилого и старческого возраста, приводит к снижению качества их жизни, увеличение социального груза при поддержании адекватной жизнедеятельности гериатрического сегмента популяции [1, 6].

Все вышеуказанное побудило нас провести исследование, **целью** которого явилось изучение клинической эпидемиологии основных гериатрических синдромов в неврологической и нейрохирургической практике.

Материал и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование, в которое было включено 1546 пациентов с неврологической и нейрохирургической патологией, проходивших лечение в амбулаторно-поликлинических и стационарных лечебно-профилактических учреждениях города Белгорода в 2010-2011 гг.

Критерии включения в исследование – наличие последствий черепно-мозговой травмы с микроочаговой неврологической симптоматики и умеренным когнитивным дефицитом; последствия мозгового инсульта с умеренным гемипарезом и умеренно выраженным когнитивным дефицитом; дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия с умеренно выраженным болевым синдромом; дисциркуляторная энцефалопатия второй стадии в состоянии декомпенсации.

Критерии исключения из исследования – тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации; онкологические заболевания; тяжелый интеллектуально-мнестический дефицит, затрудняющий контакт с пациентом.

Пациенты были распределены на три группы – среднего, пожилого и старческого возраста; была проведена, по данным текущей медицинской документации, оценка наличия основных гери-

атрических синдромов и уровень ограничения жизнедеятельности по классификации Всемирной организации здравоохранения в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях [5].

В исследовании были применены современные методы вариационной статистики с привлечением пакета компьютерных программ Statistica.

Результаты и обсуждение. При изучении распространенности основных клинических гериатрических синдромов у пациентов неврологического и нейрохирургического профиля было выявлено следующее.

Синдром гипомобильности в объеме всей выборочной совокупности в среднем возрасте на амбулаторно-поликлиническом этапе встречался у 34,2±1,4 пациентов (здесь и далее – в расчете на 100 пациентов данного возраста), на стационарном этапе оказания помощи – 51,4±1,3 пациентов, p<0,05. В пожилом возрасте частота встречаемости данного синдрома была достоверно более высокой, при этом чаще он был зарегистрирован на стационарном этапе – 66,1±1,2 пациента, на амбулаторно-поликлиническом этапе – 41,5±1,5 пациентов, p<0,05. В старческом возрасте отмечено достоверно более высокое по сравнению с пожилым возрастом распространение синдрома гипомобильности, в амбулаторно-поликлинической практике – 52,7±1,6 пациентов, в стационарной – 78,3±1,4, p<0,05 (табл. 1).

Синдром мальнутриции достоверно чаще встречался во всех возрастных группах в амбулаторно-поликлинических условиях в связи с высокой степенью его социальной обусловленности: в среднем возрасте – 21,5±0,9 пациентов на 100 человек данного возраста, в пожилом возрасте – 31,6±0,8 пациентов, в старческом возрасте – 49,1±0,8 пациентов; в стационарных условиях данный синдром встречался достоверно реже, но также нами была выявлена закономерность возрастания распространенности синдрома мальнутриции по мере увеличения возраста: в среднем возрасте он встречался у 12,7±1,4 пациентов, в пожилом возрасте – 17,8±1,5 пациентов, в старческом возрасте – 23,4±1,3 пациентов, p<0,05.

Аналогичные закономерности были выявлены в отношении синдрома когнитивной дисфункции. В среднем возрасте он имел место в поликлинических условиях у 1,6±0,3 пациентов, в стационарных – 2,5±0,4; в пожилом возрасте синдром когнитивной дисфункции был распространен в поликлинике у 5,8±0,9 пациентов, в стационаре – 8,9±0,6; в старческом возрасте имел место соответственно у 9,3±0,3 и 16,5±1,0 пациентов, p<0,05. Как видно из представленных данных, синдром когнитивной дисфункции достоверно чаще встречался в условиях больницы, так как его возникновение, особенно в старших возрастных группах, находится в прямой зависимости от имеющейся соматической и нервно-психической патологии.

Надо отметить, что согласно полученных нами данных, такие же статистически достоверные закономерности, а именно – превалирование частоты развития гериатрического синдрома на стационарном этапе оказания помощи и возраст-зависимое увеличение частоты развития синдрома, отмечались также в отношении синдрома пролежней, нарушения мочеиспускания, синдрома падений, боевого синдрома, тревожно-депрессивного синдрома, синдрома нарушений сна. Данные о частоте развития указанных синдромов изложены в табл. 1.

Иной характер распространенности выявлен в отношении таких синдромов как обстипационный (синдром запоров), снижение слуха и зрения, деменция. При этих синдромов вне зависимости от этапа оказания помощи наблюдалось возраст-зависимое увеличение их распространенности. На наш взгляд, это обусловлено общевозрастными и общебиологическими закономерностями развития данных синдромов и отсутствием четких патогенетических связей между ними и неврологической (нейрохирургической) патологией.

Например, распространенность обстипационного синдрома соответственно в поликлинических и стационарных условиях в среднем возрасте была 3,1±0,2 и 3,2±0,1 пациентов на 100 лиц среднего возраста; в пожилом возрасте – 6,5±0,3 и 6,4±0,2 пациента; в старческом возрасте – 9,0±0,2 и 9,1±0,1, p<0,05.

Синдром снижения зрения: в среднем возрасте – 5,1±0,2 и 5,2±0,1 пациента; в пожилом возрасте – 10,5±0,2 и 10,4±0,3 пациента; в старческом возрасте – 17,7±0,3 и 17,8±0,2 пациентов на 100 лиц соответствующего возраста, p<0,05. Синдром снижения слуха: в среднем возрасте – 3,0±0,4 и 3,1±0,2 пациента; в пожилом возрасте – 7,4±0,1 и 7,2±0,1 пациента; в старческом возрасте – 12,5±0,4 и 12,4±0,3 на 100 пациентов соответствующего возраста, p<0,05. Синдром деменции: его распространенность в среднем возрасте была 0,9±0,02 и 0,9±0,03 пациента; в пожилом возрасте – 1,7±0,1 и 1,7±0,2 пациента; в старческом возрасте – 2,8±0,1 и 2,9±0,1 на 100 пациентов, p<0,05 (табл. 1).

По сути, синдром старческой астении имел такие же закономерности в частоте распространенности, за исключением того, что он отсутствовал в среднем возрасте. В пожилом возрасте в условиях поликлиники он имел место у 2,2±0,2 пациентов на 100 человек, в условиях больницы – 2,1±0,1 пациентов; в старческом возрасте – 7,6±0,1 пациент в поликлинике, 7,5±0,2 пациента в больнице, p<0,05. Надо отметить, что распространенность психологических проблем была равной,

отличий не выявлено ни в отношении возраста, ни в отношении этапа оказания медицинской (гериатрической) помощи (табл. 1).

Таблица 1

Распространенность клинических гериатрических синдромов при неврологической и нейрохирургический патологии в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях (в расчете на 100 пациентов)

Клинический гериатрический синдром	Средний возраст		Пожилой возраст		Старческий возраст	
	Поликл.	Стацион.	Поликл.	Стацион.	Поликл.	Стацион.
Синдром гипомобильности	34,2±1,4	51,4±1,3*, **	41,5±1,5	66,1±1,2*, **	52,7±1,6	78,3±1,4*, **
Синдром мальнутриции	21,5±0,9	12,7±1,4*, **	31,6±0,8	17,8±1,5*, **	49,1±0,8	23,4±1,3*, **
Синдром когнитивной дисфункции	1,6+0,3	2,5±0,4*, **	5,8±0,9	8,9±0,6*, **	9,3±0,3	16,5±1,0*, **
Синдром пролежней	0,1±0,01	0,4±0,02*, **	0,5±0,02	0,8±0,01*, **	1,3±0,01	1,6±0,1*, **
Обстипационный синдром	3,1±0,2	3,2±0,1**	6,5±0,3	6,4±0,2**	9,0±0,2	9,1±0,1**
Синдром нарушений мочеиспускания	0,9±0,1	1,5±0,1*, **	1,3±0,2	2,4±0,2*, **	3,1±0,3	4,1±0,2*, **
Синдром падений	7,1±0,3	3,4±0,2*, **	10,5±0,3	7,9±0,1*, **	17,1±0,2	10,5±0,2*, **
Синдром снижения зрения	5,1±0,2	5,2±0,1**	10,5±0,2	10,4±0,3 **	17,7±0,3	17,8±0,2 **
Синдром снижения слуха	3,0±0,4	3,1±0,2**	7,4±0,1	7,2±0,1**	12,5±0,4	12,4±0,3 **
Саркопения	0,1±0,03	0,2±0,01 **	3,2±0,2	3,1±0,2**	10,8±0,2	10,9±0,2 **
Болевой синдром	8,9±0,1	16,4±0,2*, **	13,4±0,1	21,3±0,1*, **	28,4±0,3	37,5±0,4*, **
Деменция	0,9±0,02	0,9±0,03 **	1,7±0,1	1,7±0,2**	2,8±0,1	2,9±0,1**
Тревожно-депрессивный синдром	25,4±0,5	31,4±0,4*, **	32,5±0,6	48,1±0,3*, **	45,3±0,2	59,6±0,2*, **
Синдром нарушения сна	26,9+0,2	32,1±0,5*, **	37,1±0,3	49,1±0,2*, **	46,5±0,3	58,9±0,1*, **
Синдром старческой астении	-	-	2,2±0,2	2,1±0,1**	7,6±0,1	7,5±0,2**
Психологические проблемы	71,6±0,3	71,5±0,4	71,5±0,4	72,4±0,3	71,5±0,2	71,6±0,5

Примечание. *p<0,05 между пациентами одной возрастной группы (при сравнении амбулаторно-поликлинического и стационарного этапов); **p<0,05 между возрастными группами.

При изучении особенностей распространения ограничений жизнедеятельности нами выявлено, что по всем рекомендованным ВОЗ критериям имело место увеличение ограничений по мере старания, причем в большей степени они были выражены по критериям передвижение, общение и трудоспособность (табл. 2).

Так, ограничение жизнедеятельности по критерию передвижение соответственно в поликлинических и стационарных условиях было выявлено в среднем возрасте у 34,1±1,3 и 52,5±1,1 пациентов; в пожилом возрасте – у 42,1±1,3 и 64,5±1,3 пациентов; в старческом возрасте – 52,8±1,5 пациентов и 77,4±1,5 пациентов в расчете на 100 человек соответствующего возраста, p<0,05. Ограничение жизнедеятельности по критерию общение в поликлинических и стационарных условиях имело место в среднем возрасте у 21,4±0,1 и 32,4±1,3 пациентов; в пожилом возрасте – у 31,5±0,2 и 41,2±1,2 пациентов; в старческом возрасте – 42,3±1,1 пациентов и 52,3±1,4 пациентов в расчете на 100 человек соответствующего возраста, p<0,05. Ограничение жизнедеятельности по

критерию трудоспособность в поликлинических и стационарных условиях имело место в среднем возрасте у 10,1±0,2 и 21,5±0,2 пациентов; в пожилом возрасте – у 17,5±0,1 и 31,9±0,1 пациентов; в старческом возрасте – 25,8±0,3 пациентов и 38,1±0,2 пациентов в расчете на 100 человек соответствующего возраста, p<0,05.

Таблица 2

Распространенность ограничений жизнедеятельности при неврологической и нейрохирургический патологии в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях (в расчете на 100 пациентов)

Критерий определения ограничения жизнедеятельности	Средний возраст		Пожилой возраст		Старческий возраст	
	Поликл.	Стацион.	Поликл.	Стацион.	Поликл.	Стацион.
Передвижение	34,1±1,3	52,5±1,2*, **	42,1±1,3	64,5±1,3*, **	52,8±1,5	77,4±1,5*, **
Общение	21,4±0,1	32,4±1,3*, **	31,5±0,2	41,2±1,2*, **	42,3±1,1	52,3±1,4*, **
Самообслуживание	6,2±0,2	12,5±0,9*, **	7,3±0,1	21,8±1,0*, **	8,4±1,2	31,5±0,8*, **
Ориентация	0,2±0,01	1,4±0,1*, **	0,5±0,1	1,9±0,2*, **	0,9±0,2	2,5±0,2*, **
Трудоспособность	10,1±0,2	21,5±0,2*, **	17,5±0,1	31,9±0,1*, **	25,8±0,3	38,1±0,2*, **
Контроль поведения	0,3±0,02	1,5±0,2*, **	0,7±0,01	1,8±0,1*, **	1,3±0,02	2,6±0,1*, **
Обучение	1,3±0,2	2,4±0,1*, **	2,7±0,2	3,7±0,2*, **	3,8±0,1	5,1±0,2*, **

Примечание. *p<0,05 между пациентами одной возрастной группы (при сравнении амбулаторно-поликлинического и стационарного этапов); **p<0,05 между возрастными группами.

Полученные данные согласовываются с результатами исследований других авторов, которые были проведены в отношении патологии терапевтического профиля [3, 8, 9]. В нашей работе впервые показано, что при неврологических и особенно – нейрохирургических заболеваниях развивается широкий спектр гериатрических синдромов, которые приводят к развитию ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности, в итоге – к инвалидизации пациентов пожилого и старческого возраста. Полученные сведения о клинической эпидемиологии гериатрических синдромов принципиальны при организации системы реабилитации пациентов неврологического и нейрохирургического профилей, поскольку объективизируют цель реабилитационного вмешательства [2, 4, 7].

Выводы:

1. При всех изученных общегериатрических клинических синдромах имело место достоверное увеличение их распространенности по мере увеличения возраста, за исключением симптомокомплекса психологического дискомфорта; в большинстве случаев общегериатрические синдромы были в большей степени выражены на стационарном этапе показания помощи, при этом исключение составляли такие синдромы, как снижение зрения, снижение слуха, деменция, старческая астения, развитие которых обусловлено в большей степени инволютивными возрастными изменениями, чем имеющейся неврологической и нейрохирургической патологией.

2. По мере увеличения возраста имеет место увеличение распространенности ограничений жизнедеятельности по всем критериям, однако в наибольшей степени это было характерно для таких критериев, как передвижение, общение и трудоспособность.

3. Полученные данные необходимо использовать при планировании реабилитационных мероприятий, что даст возможность более эффективно проводить профилактику инвалидизации у пациентов с неврологической и нейрохирургической патологией.

Литература

1. Насрединова, Н.Н. Гериатрия в деятельности врача общей практики / Н.Н. Насрединова. – Ташкент, 2004. – 356 с.

2. Дементьева, Н.Ф. Роль и место социальных работников в обслуживании инвалидов и пожилых / Н.Ф. Дементьева, Э.В. Устинова. – М., 2005.

3. Денисов, И.Н. Клинические рекомендации для практикующих врачей / И.Н. Денисов, В.И. Кулакова, Р.М. Хаитова. – М. : Гэотар-Мед, 2001. – 1240 с.

4. Медведева, Г.П. Введение в социальную геронтологию / Г.П. Медведев. – М. : Моск. психолого-социальный ин-т; Воронеж : МОДЭК, 2000. – 96 с.
5. Прощаев, К.И. Избранные лекции по гериатрии / К.И. Прощаев, А.Н. Ильницкий, С.С. Коновалов // СПб. : Прайм-Еврознак, 2007. – 778 с.
6. Профилактическая нейроиммуноэндокринология / С.С. Коновалов, А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев, И.М. Кветной. – СПб. : Прайм-Еврознак, 2008. – 347 с.
7. Шабалин, В.Н. Руководство по геронтологии / В.Н. Шабалин. – М. : Цитадель-Трейд, 2005. – 796 с.
8. Baum, E. The diagnosis and treatment of primary osteoporosis according to current guidelines / E. Baum, K.M. Peters // Dtsch. Arztebl. Int. – 2008. – Vol. 105. – P. 573-582.
9. Close, J. Prevention of falls in the elderly trial (PROFET): a randomized controlled trial / J. Close, M. Ellis, R. Hooper // Lancet.– 1999. – Vol. 353. – P. 93-97.
10. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people / P. Kannus, H. Sievanen, M. Palvanen, T. Jarvinen, J. Parkkari // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1885-1893.
11. Reiter, R.J. Experimental observations related to the utility of melatonin in attenuating age-related diseases / R.J. Reiter // Adv. geront. – 1999. – № 3. – P. 121-132.

THE CLINICAL EPIDEMIOLOGY OF THE MAIN GERIATRICS SYNDROMES IN NEUROLOGICAL AND NEUROSURGICAL PRACTICE

V.V. KRIVETSKIY [1], K.I.PRASHCHAYEU[1]
I.P.PONOMAREVA [1], I.V.KNJAZKIN[2]
A.E.LITVINOV[3], L.YU.VARAVIBA[4]
O.N.EVDOKIMOVA[4]

[1)] Belgorod National Research University

[2)] Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

[3)] Belgorod State Hospital for war veterans

[4)]Polyclinics N 1, Belgorod

e-mail: medcollege@bsu.edu.ru

The article discusses the problem of clinical epidemiology of the main geriatric syndromes among the people of different age in neurological and neurosurgical practice. The retrospective cohort study has shown that there is an increase in their prevalence with increasing age, the greater prevalence in the hospital stage of assistance. This leads to the development of disability, especially on the criteria of movement, communication and the ability to work. The obtained results suggest the use of rehabilitation measures, which will give an opportunity to carry out the prevention of disability in elderly and senile age more effectively.

Keywords: geriatrics syndroms, neurology, neurosurgery.

ОРГАНИЗАЦИЯ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

УДК 61:621.397.13/.398

ОСОБЕННОСТИ ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЭЛЕКТРОННЫХ УСЛУГ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В.М. ЛЕВАНОВ

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Нижний Новгород

e-mail: levanov53@yandex.ru

В настоящее время телемедицинские центры оказывают широкий спектр услуг по телеконсультированию, обеспечению образовательных и управленческих мероприятий. Рассматриваются подходы к комплексной оценке экономического эффекта их деятельности на основе метода минимизации затрат. Приведены расчеты себестоимости проведения научно-практической видеоконференции.

Ключевые слова: электронное здравоохранение, телемедицина, телеконсультации, электронные услуги, экономический анализ

Информатизация здравоохранения является одной из основных задач модернизации отрасли, а спектр услуг, оказываемых с использованием информационно-телекоммуникационных технологий (ИКТ) постоянно расширяется. Электронные услуги здравоохранения (ЭУЗ) получили развитие в большинстве стран мира, включая Россию, став неотъемлемым механизмом обеспечения функционирования системы охраны здоровья.

Этот механизм находится в стадии быстрого развития, что объективно требует глубокого изучения не только технологических и организационных, но и экономических аспектов ЭУЗ, поскольку они значительно отличаются от традиционных медицинских услуг по целому ряду факторов.

Особенности ЭУЗ связаны с тем, что они:

– основаны на специфической совокупности медицинских, информационных и телекоммуникационных технологий;

– могут иметь целью результаты не только в области медицинской помощи (диагностики и лечения пациентов, профилактики заболеваний), но и повышения квалификации персонала, получения управленческой и экономической информации, организации потоков больных и т.д.;

– выполняются с участием различных подразделений ЛПУ и различных групп специалистов, использованием различного медицинского и технического оборудования.

По сложившейся практике ЭУЗ (прежде всего услуги, направленные на оказание дистанционной медицинской помощи) оказываются специальными подразделениями – телемедицинскими центрами и кабинетами, однако с расширением их спектра в оказание услуг вовлекаются различные структуры медицинских учреждений. При этом часть ЭУЗ выполняется постоянным персоналом телемедицинских центров, в то время как другая – с привлечением работников клинических подразделений ЛПУ и кафедр вузов, а третья может быть целиком передана в профильные подразделения. Большинство ЭУЗ помимо медицинских работников требует участия инженерно-технического персонала (например, отдела автоматизированных систем управления – АСУ).

В настоящее время достаточно широко выполняются следующие виды ЭУЗ:

– клинические (телеконсультации, дистанционная диагностика, мониторинг функций);

– повышающие квалификацию медицинского персонала (образовательные видеолекции, видеосеминары, практические занятия, научно-практические видеоконференции, учебные курсы, целиком или частично основанные на технологиях дистанционного обучения);

– управленческие (видеосовещания, видеоколлегии);

– обмен информацией, получаемой и передаваемой по электронной почте (клинической, медико-технической, методической, аналитической, отчётной, финансовой и др.);

– поиск информации клинического, методического, управленческого, экономического, научного и иного характера на интернет-сайтах и её передача заказчикам (врачам, руководителям подразделений, администрации ЛПУ);

– создание собственных интернет-ресурсов (официальных сайтов ЛПУ, профильных сайтов, в т.ч. медико-профилактических, телемедицинских информационных ресурсов);

– обеспечение дистанционной записи пациентов на приём и консультацию врачей (в местных, региональных и федеральных учреждениях здравоохранения).

Имеющиеся в настоящее время работы по экономике ЭУЗ в основном относятся к телемедицинским консультациям [1, 2, 3]. Для экономического анализа применяются известные методы минимизации затрат на оказание услуг (сравнение с выездами пациентов в областной центр или специалистов в удалённый пункт, передачей данных с помощью транспортных средств), методы «затраты – результативность», «затраты – полезность», «затраты – выгода» [4]. Известны методики расчётов себестоимости для услуг мобильных телемедицинских лабораторий [5]. Эти методы позволили проиллюстрировать экономическую привлекательность ЭУЗ, но, как правило, они привязаны к конкретным профилям патологии и видам услуг и не могут охватить всю их совокупность.

Отличительной чертой ЭУЗ является их широкая вариабельность по решаемым задачам, применяемым технологиям, заказчикам, исполнителям, структуре затрат, организации.

Существенно отличается применяемое оборудование (типовые мультимедийные компьютеры, специфические автоматизированные рабочие места, специализированные информационные системы, мобильные комплексы) и технологии (электронная почта, WEB-сервис, видеоконференцсвязь, биотелеметрия).

Заказчиками ЭУЗ могут выступать:

– всё население, включая здоровых граждан (преимущественно – профилактические услуги);

– пациенты (преимущественно – клинические, а также профилактические услуги, дистанционная запись);

– врачи и средний медицинский персонал (преимущественно – образовательные, а также клинические услуги);

– администрация ЛПУ (управленческие, клинические, образовательные услуги);

– органы управления здравоохранением (управленческие услуги).

Для большинства ЭУЗ характерны специфические отношения между заказчиком и исполнителем. В отличие от большинства услуг, при которых роль заказчика в основном ограничивается оплатой услуг исполнителя, во многих ЭУЗ обе стороны участвуют в их оказании скорее как партнёры. Действительно, сама телекоммуникационная составляющая предполагает, что для оказания ЭУЗ необходимо наличие, как минимум, двух различных организаций, а при многоточечных мероприятиях (телеконсилиумах, многоточечных видеоконференциях) – и более двух. При этом все участники несут издержки в процессе оказания ЭУЗ, связанные с использованием оборудования, проведением сеансов связи, привлечением медицинского, педагогического и/или инженерно-технического персонала.

В зависимости от статуса ЛПУ для целого ряда услуг телемедицинский центр может выступать как в роли заказчика, так и исполнителя, что имеет существенные различия. В части услуг издержки «пассивной» стороны (заказчика) сводятся к получению информации (например, в большинстве образовательных и управленческих услуг) и затраты, соответственно, сводятся к амортизации оборудования, прежде всего – специального (компьютерного и телекоммуникационного), оплате услуг связи и минимальному сопровождению мероприятия, практически, к контролю за поддержанием соединения. В других услугах, например, при телеконсультациях, именно на заказчика приходится основная доля трудозатрат, связанная с подготовкой и оцифровкой клинических материалов, в то время как роль исполнителя (врача-консультанта) сводится к их анализу, обсуждению и подготовке заключения, что требует интенсивной интеллектуальной деятельности, но по времени, как правило, в несколько раз уступает трудозатратам на подготовку электронных копий материалов для консультации.

Кроме того, при анализе экономической эффективности ЭУЗ необходимо учитывать, что внедрение ЭУЗ существенно изменяет структуру затрат и источники их покрытия по сравнению с традиционными методами медицинской помощи (например, при поездке пациента для консультации в удалённый медицинский центр затраты на поездку несёт он, а при проведении «бесплат-

ной» телеконсультации все затраты на её подготовку и проведение, включая оплату связи – медицинское учреждение).

Восполнение издержек, связанных с оказанием ЭУЗ, может осуществляться из средств текущего финансирования ЛПУ [6], различных целевых программ, средств страховых организаций, различных внебюджетных источников, включая личные средства граждан, однако единые подходы к их финансированию ещё не разработаны.

Поэтому наиболее целесообразно для комплексной экономической оценки ЭУЗ в целом применять метод минимизации затрат на весь спектр услуг. Поскольку ЭУЗ являются относительно новым классом услуг, их «докомпьютерные» аналоги общеизвестны. При этом может быть просчитано несколько сценариев. Для консультативной медицинской помощи это могут быть: самостоятельный приезд пациента в консультативный центр, вызов специалиста по санитарной авиации, содержание собственного специалиста в ЛПУ по месту жительства; для образовательных услуг – выезд специалиста в удалённый учебный центр или организация выездного курса; для видеоколлегии – командирование соответствующего числа сотрудников на совещание в вышестоящий орган управления; для дистанционной записи – предварительный приезд пациента в регистратуру консультативной поликлиники для получения талона и т.д.

Формула расчёта себестоимости каждой ЭУЗ может быть представлена как

$$С = ЗП\ осн. + ЗП\ доп. + СВ + УС + АмО + ИИ + РМ + УСО + ОУЗ \quad (1)$$

где С – цена услуги,

ЗП осн. – оплата труда основного персонала,

ЗП доп. – оплата труда дополнительного персонала,

СВ – страховые взносы в социальные фонды,

УС – услуги связи,

АмО – амортизация оборудования,

ИИ – износ инвентаря,

РМ – расходные материалы,

УСО – услуги сторонних организаций,

ОУЗ – общеучрежденческие затраты.

Общие затраты по одному виду услуг составят:

$$З_i = С_i * n_i, \quad (2)$$

где $З_i$ – затраты на вид услуг,

$С_i$ – себестоимость одной услуги,

n_i – число оказанных (или планируемых) услуг данного вида.

К основным постоянным затратам относятся: оплата труда постоянного персонала телемедицинского центра при повременной системе оплаты труда, страховые взносы, амортизация оборудования, содержание помещений и оборудования. Переменные затраты включают оплату труда привлекаемых консультантов, преподавателей с отчислениями, затраты на расходные материалы, услуги связи (необходимо отметить, что при переходе на безлимитный тариф услуги связи переходят в категорию постоянных затрат, т.к. перестают зависеть от количества оказанных услуг).

В структуре затрат специфичным является наличие затрат на услуги связи, которые могут быть как незначительными (например, при получении информации по электронной почте), так и определяющими стоимость услуги (например, дистанционного учебного курса). Они заменяют затраты на традиционные виды передачи информации (по почте, с нарочным) или перемещение участников для оказания очной услуги и связанные с этим прямые и косвенные затраты, связанные с оплатой проезда, проживанием, питанием и т.д. В основном прямое сравнение методов основано на сравнении этих видов затрат.

В практических целях для экономического анализа может быть применён метод определения себестоимости различных ЭУЗ в варианте для многопродуктового производства.

Тогда формула для совокупных затрат на оказание ЭУЗ примет следующий вид:

$$С_{\Sigma} = С_1 + С_2 + ... + С_i, \quad (3)$$

где $С_{\Sigma}$ – совокупные затраты на оказание ЭУЗ,

$С_1$, $С_2$, $С_i$ – себестоимость каждого вида услуг.

При определении себестоимости традиционных услуг используются формулы, построенные на аналогичных подходах, но содержащие иные составляющие. Например, при направлении 5 врачей для участия в научно-практической конференции продолжительностью в два дня с учётом ещё двух дней на дорогу себестоимость для ЛПУ будет складываться из их зарплаты за 4 дня (ЗП осн), зарплаты замещающих их специалистов (ЗП зам), страховых взносов в Пенсионный фонд, фонды социального и медицинского страхования (СВ), командировочных расходов (КР), стоимо-

сти гостиничных услуг (ГУ) за 2 суток, стоимости проезда (СП), организационного взноса (ОВ) в размере 2000 руб. с человека:

$$С = (ЗП\ осн + ЗП\ зам + СВ + КР + ГУ + СП + ОВ) * 5 \quad (4)$$

При средней зарплате специалистов, допустим, в 10 тыс. руб., начислениях в 30,0% от оплаты труда, командировочных расходах в 150 руб. в день, стоимости проезда в 3 тыс. руб. и гостиничных расходах за 2 суток в размере 6 тыс. руб. общие затраты на командирование 5 специалистов составят:

$$С = (444,4*4 + 444,4*4 + 1066,6 + 600 + 6000 + 3000 + 2000) * 5 = 81108,8\ (руб.)$$

При участии в видеоконференции без отрыва специалистов от производственной деятельности, общей продолжительности конференции 10 часов, зарплате инженера в 10 тыс. руб., оплате труда прочего персонала, равного 35% от основного персонала, оплате услуг связи около 1000 руб., амортизации оборудования стоимостью 800 тыс. руб. за 2 рабочих дня в размере 877 руб., износе инвентаря в аудитории (не более 200 руб.) и расходных материалах, которыми можно пренебречь, оплате участия (УСО) в 10 тыс. руб., общеучрежденческих затратах, равных 40% от оплаты труда, себестоимость, вычисленная по формуле (1), составит:

$$С = 444,4 * 2 + 311,1 + 359,3 + 43,2 + 1000,0 + 877,0 + 200,0 + 10000,0 + 480,0 = 14159,4\ (руб.),$$

что в 5,73 раза менее затратно, чем при очном участии. Следует отметить, что в случае видеоконференции количество её участников может быть произвольно увеличено, что никак не отразится на общих затратах.

При проведении экономического анализа целесообразно объединять ЭУЗ в однородные по структуре затрат группы. Так, телеконсультации, независимо от их профиля, целесообразно делить по степени сложности на основе затрат труда и времени на их проведение. Затраты на образовательные и управленческие услуги, не предполагающие интерактивного общения, независимо от их содержания, абсолютно идентичны и зависят только от продолжительности их проведения. Затраты на получение информации по электронной почте также не зависят от содержания, а только от объёма передаваемой информации и необходимости дальнейших действий с ней (пересылка по внутренним адресам электронной почты, распечатка, передача получателям).

В зависимости от исследуемого объекта расчёт себестоимости ЭУЗ может быть проведён исходя из фактических или плановых объёмов услуг и понесённых или планируемых затрат.

Этот подход может быть распространён на самые разные виды ЭУЗ и в чём-то аналогичен популярным в здравоохранении диагностически родственным группам, но в основе группирования имеет не содержание и длительность лечения, а структуру и общую сумму затрат на оказание услуг.

Литература

1. Владзимирский, А.В. Оценка эффективности телемедицины / А.В. Владзимирский. – Донецк, 2007. – 63 с.

2. Ермаков, С. Телемедицина: расчет тарифов на телемедицинские услуги / С.Ермаков, А. Мерекешева // Информационные телекоммуникационные сети. – 2005, октябрь. – С.34-43.

3. Миронов, С.П. Практические вопросы телемедицины / С.П. Миронов, Р.А. Эльчиян, И.В. Емелин. – М., 2002. - 180 с.

4. Дзизинский, А.А. Организационно-методические вопросы внедрения и эффективного использования телемедицины в региональном здравоохранении : пособие для врачей / А.А. Дзизинский, Д.В. Пивень. – Иркутск, 2004. – 48 с.

5. Какорина, Е.П. Методика расчёта эффективности применения мобильной телемедицинской лаборатории на уровне территории РФ / Е.П. Какорина, Г.С. Лебедев, В.О. Флек и др. / Проблемы информатизации здравоохранения : юбилейный сб. научн. статей, посвящ. 10-летию Академии мед. информациологии и 100-летию Российского гос. мед. ун-та. – М., 2005. – С. 159-177.

6. Калининская, А.А. Макроэкономический характер здравоохранения и микроэкономические интересы на различных уровнях / А.А. Калининская, А.К. Дзюгаев // Медико-организационные аспекты медицинской помощи в новых экономических условиях : материалы науч. конф. с междунар. участием, посвящ. 105-летию со дня рождения акад. АМН СССР, проф. А.А. Минха. – 28 августа 2009 г. – Ч. I. – С. 13-15.

FEATURES OF THE ECONOMIC ANALYSIS OF E-HEALTH SERVICES

V.M.LEVANOV

State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

e-mail: levanov53@yandex.ru

At present, telemedicine centers provide a wide range of teleconsultations, educational and administrative activities. We discuss the approaches to integrated assessment of economic impact of their activities on the basis of cost minimization. The calculations of the cost of scientific and practical video conferencing are made.

Keywords: e-health, telemedicine, teleconsultations, e-services, economic analysis.

УДК 613.6: 614.2-658382

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОДЛЕНИЯ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ РАБОТНИКОВ СО СЛОЖНЫМИ УСЛОВИЯМИ ТРУДА

С.А. КРАЕВОЙ [1], И.В. КНЯЗЬКИН [2]

[1] Департамент здравоохранения ОАО «Российские железные дороги», г. Москва

[2] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

e-mail: kraevoj@inbox.ru

Проблема активного долголетия работников со сложными условиями труда рассмотрена на примере работников железнодорожного транспорта. Обеспечение профессионального здоровья, высокой работоспособности и психофизиологической надежности работников локомотивных служб в целях повышения безопасности движения поездов не сходит с повестки дня во все времена и при всех формах организации железнодорожной транспортной системы в России.

Ключевые слова: психофизиология, профессиональное здоровье, активное долголетие.

Актуальность исследования подтверждается необходимостью повышения качества жизни населения [1, 2, 3, 4] и координации работы подразделений психофизиологической службы на железнодорожном транспорте по вопросам реабилитации, психофизиологической диагностики, психологического отбора, а также осуществлением контроля за их выполнением.

В целом, психофизиологическая помощь работникам железнодорожного транспорта является актуальным направлением как с точки зрения безопасности их работы, так и с точки зрения обеспечения активного долголетия.

Актуальность и государственная заинтересованность подчеркивается и тем, что данная проблематика поднимается и на совещаниях высокого уровня

Так, например, 18-22 июня 2012 г. в Ростове состоялся 3-й съезд врачей железнодорожного транспорта России. При открытии съезда вице-президент ОАО «РЖД» О.Ю. Атьков отметил, что Российские железные дороги – единственная в России компания, сохранившая производственную медицину как научно-организованную структуру. Здравоохранение ОАО «РЖД» – одно из условий комплексного обеспечения безопасности перевозок. Перед медицинскими работниками железнодорожного транспорта стоят очень четкие задачи — медицинский отбор, психофизиологическое обеспечения труда железнодорожников, поддержание и сохранение их здоровья. Медицина ОАО «РЖД» — часть системы здравоохранения России. По всей России работает 5 поездов здоровья, оказывается медицинская помощь миллионам людей, компания осуществляет большой вклад в высокотехнологичную медицинскую помощь [5].

В сложившейся технологической схеме медицинского обеспечения членов локомотивных бригад при проведении предрейсовых медосмотров необходим анализ базы данных для выявления случаев срыва адаптации у работников локомотивных бригад, определения «групп риска» для расширенного психофизиологического обследования и динамического контроля функционального состояния путем мониторинга профессионального здоровья членов локомотивных бригад.

Оказывать методическую помощь психологам (физиологам) в их многогранной работе по обеспечению безопасности движения поездов на административно-аналитических терминалах АСПО (автоматизированная система предрейсового медицинского осмотра) по выявлению «группы риска» – задача руководителей медицинских учреждений и региональных дирекций ОАО «РЖД»

Была поставлена **цель** – провести анализ результатов сплошного анкетирования психологов (физиологов), осуществляющих медико-психологическое обеспечение безопасности движения поездов.

Материалы исследования. В ходе исследования опрошено 100 психологов (физиологов), осуществляющих медико-психологическое обеспечение безопасности движения поездов, с помощью специально разработанных опросников. Опрос проводился путем анкетирования. Данные математико-статистически обработаны.

Результаты исследования. Результаты исследования показали, что в своей профессиональной деятельности психодиагностику используют 95 из 100 опрошенных психологов, психологическое консультирование – 87 и методы коррекции – 41. При этом большинство (82,05%) считает, что наиболее эффективным методом при проведении коррекционных и восстановительных мероприятий является релаксация (мобилизация), на втором месте стоит психологическое консуль-

тирование – так считают три четверти (74,36%) респондентов. Психологическую коррекцию применяли 43,6% анкетированных специалистов.

По мнению опрошенных психологов, на психофизиологическое состояние работников локомотивных бригад неблагоприятно воздействуют следующие внешние факторы: нештатные ситуации – 82,05%; хроническое утомление – 71,79%; наличие сверхурочных часов работы – 64,10%; психотравмирующие ситуации (в быту, на работе, вредные привычки, семейные неурядицы) – 61,54%; высокая ответственность за результаты деятельности – 53,85%; снижение двигательной активности – 53,85%; шум, вибрация – 48,72%; несбалансированное питание – 41,03%; состояние здоровья членов семьи – 38,46%.

По данным проведенного анкетирования, для совершенствования деятельности психологов (физиологов) на железных дорогах необходимо:

– повысить заинтересованность локомотивной службы ОАО «РЖД» в деятельности психологов;

– на базе санаториев-профилакториев железнодорожного транспорта проводить психологическую реабилитацию согласно современным требованиям медицины и практики;

– организовать в каждом депо комнаты психологической разгрузки с введением для этой цели должности физиолога, т.к. полноценное совмещение диагностических обследований и восстановительных мероприятий в данной комнате невозможно из-за ненормированности времени графика поездок для грузового движения;

– укомплектовать комнаты психологической разгрузки новым оборудованием для проведения реабилитационных мероприятий; для комнаты психологической разгрузки и мобилизации (КПРиМ) использовать аппаратный комплекс ДАС-БОС; дооснастить КПРиМ Стабилокрелом – Стабилан-03; усовершенствовать качество психодиагностических комплексов «Выбор»;

– улучшить материально-техническую и инструментальную базу (психодиагностические комплексы); предоставить нормативные площади и создать условия труда в соответствии с современными требованиями;

– улучшить обеспечение нормативной документацией и современной методической литературой.

Среди пожеланий психологов (физиологов) можно выделить следующие:

– необходимо создать и внедрить комплексную программу «Повышения психологической устойчивости работников в современных неблагоприятных условиях жизни и производства» (программа «Антистресс»);

– разработать программу для работы психолога с группой риска, выделенной по результатам анализа базы данных ПРМО (предрейсовые медицинские осмотры);

– упростить делопроизводство, время должно тратиться не на бумаги, а на конкретных людей;

– необходимо проводить тренинги для психологов;

– оказать (содействовать) помощь в развитии профессионального образования психологов (учеба, семинары) и повышении квалификации;

– обеспечить достойную зарплату, соизмеримо выполненному объему труда с учетом того, что психолог выполняет весь объем работы в одном лице без помощника (в отличие от врача), чтобы иметь материальный стимул.

Интересно следующее «особое мнение» специалистов: «Прекратить нагружать психологов вопросами чисто медицинскими (АСПО, реабилитация). Не мешать заниматься психологией и оказывать психологическую помощь. Аварийные ситуации можно снизить – если будут пересмотрены некоторые требования к локомотивным бригам; также нельзя допускать сверхурочную работу. Предоставить больше свободы в выборе методов обследования (например, ввести методики исследования мотивации к труду); использовать более узко специализированные методики обследования (например, школа риска или методики индивидуального стиля деятельности как показателя обучаемости локомотивных бригад)».

Обсуждение. В настоящее время в Российской Федерации наблюдается рост числа лиц в возрасте старше 60 лет. По прогнозам Федеральной службы государственной статистики численность лиц старше трудоспособного возраста будет возрастать и дальше. Если в 2006 г. количество лиц, находящихся за пределами трудоспособного возраста, составило 29,1 млн, то к 2013 г. этот показатель составит 32,9 млн, к 2016 г. – 33,4 млн, при том, что общая численность населения, как и численность лиц трудоспособного возраста, будет продолжать снижаться. В то же время, все больше людей старше 60 лет не стремятся воспользоваться социальным правом не работать, а наоборот, заинтересованы в продлении активного трудового долголетия.

В условиях экономической нестабильности, слабой социальной поддержки лиц старших возрастных групп на фоне старения населения все больше пожилых людей будут стремиться рабо-

тать, и все больше людей среднего возраста будут задумываться о необходимости продления активного долголетия.

Особенно актуальными эти вопросы будут для лиц, работающих в сложных условиях труда, где работа сопряжена с психоэмоциональным стрессом. Такой службой является железнодорожная. Рассмотренные в статье вопросы могут послужить толчком к тому, чтобы вопросы активного долголетия начинали рассматриваться задолго до приближения пожилого возраста.

Выводы:

1. Для обеспечения безопасности движения поездов необходимо модернизировать работу психофизиологической службы ОАО «РЖД».

2. Для совершенствования работы по психологическому сопровождению работников локомотивных бригад необходимо возобновить работу комнат психологической разгрузки в оздоровительных центрах локомотивных депо.

3. В процессе работы психофизиологической службы необходимо выделять «группы риска» среди машинистов локомотивов и проводить им медицинскую реабилитацию в условиях санаториев-профилакториев железнодорожного транспорта с отрывом от работы.

4. Разработать и внедрить комплексную программу «Антистресс» не только для работников локомотивных бригад, но и для психологов.

5. Разработанные мероприятия можно взять за основу при разработке программы обеспечения активного долголетия работников со сложными условиями труда.

Литература

1. Стародубов, В.И. Первичная медицинская помощь: состояния и перспективы развития / В.И. Стародубов. – М. : Медицина, 2007. – 264 с.

2. Стародубов, В.И. Медицинские кадры в стоматологии / В.И. Стародубов, А.А. Калининская, К.Г. Дзугаев. – М.: Медицина, 2006. – 256 с.

3. Трифонова, Н.Ю. Современные аспекты заболеваемости и инвалидности вследствие туберкулёза в крупном мегаполисе : монография / Н.Ю. Трифонова. – М. : Икар, 2010. – 135 с.

4. Щепин, В.О. Качество жизни как критерий здоровья и эффективности лечебно-профилактической помощи / В.О. Щепин. – Ижевск : Сарапульская типография, 2011. – 172 с.

5. http://www.semashko.com/3-sezd-vrachei-zheleznodorozhnogo-transporta-rossii

THE SCIENTIFIC GROUND OF EXTENSION OF ACTIVE LONGEVITY OF WORKERS WITH DIFFICULT TERMS OF LABOUR

S.A. KRAEVOY[1]
I.V. KNJAZ'KIN[2]

[1)] Department of public health services of Open Society «Russian railways», Moscow

[2)] St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

e-mail: kraevoj@inbox.ru

The problem of active longevity of workers with the difficult terms of labour is considered on the example of workers of railway transport. Maintenance of professional health, high working capacity and psychophysiological reliability of workers of locomotive services with a view of increase of traffic safety of trains doesn't descend from the agenda at all times and at all forms of the organization of railway transport system in Russia.

Keywords: psychophysiology, professional health, active longevity.

УДК 616.314-089.28

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ С ВРЕМЕННОЙ УТРАТОЙ ТРУДОСПОСОБНОСТИ РАБОТНИКОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

А.А. ЖУКОВ

Стоматологическая клиника «СМАЙЛ-32», г. Москва

e-mail: trif-natalya@yandex.ru

В статье представлены данные заболеваемости с временной утратой трудоспособности среди медицинских работников стоматологического профиля и предложен комплекс мероприятий по сохранению и укреплению их здоровья.

Ключевые слова: стоматологический профиль, заболеваемость, временная утрата трудоспособности, профилактика.

Актуальность. Современная медико-демографическая и социально-экономическая ситуация в России требует от государственных и неправительственных организаций осуществления социально-ориентированной политики и развития адекватной системы оказания наиболее важной составляющей медицинской помощи населению – стоматологической помощи. В связи с этим важным аспектом является изучение состояния здоровья самих медицинских работников стоматологического профиля, так как именно они являются наиболее уязвимым контингентом среди медицинских работников в плане повышенной заболеваемости вследствие ненормированного рабочего дня, отсутствия защищённости от инфекционных заболеваний, психологической сложности в работе с пациентами, особенно при оказании платных услуг [1, 2, 3, 4].

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ заболеваемости медицинских работников стоматологической клиники «СМАЙЛ-32» г. Москвы с использованием статистических, социологических и аналитических методов исследования.

Цель. Установить частоту и особенности временных трудопотерь среди медицинских работников стоматологического профиля.

Результаты и обсуждение. В последние десятилетия в связи с усложнившейся социально-экономической ситуацией в стране наблюдается рост заболеваемости с временной утратой трудоспособности. В частности, по г. Москве этот показатель вырос в случаях на 100 работающих с 86,6 в 2002 г. до 86,8 в 2011 г.

Одной из особенностей стоматологических клиник является примерно равное распределение работающих по полу, за исключением ассистента стоматологического и среднего медицинского персонала, где доля женщин составляет 96,5%. Проводя сравнительный анализ заболеваемости в общем контингенте медицинских работников стоматологического профиля по полу (табл. 1), следует отметить, что женщины болеют значительно чаще и продолжительнее мужчин. Причиной этого являются половые различия в показателях здоровья и наибольшая подверженность женщин-медиков типичным факторам вредности.

Таблица 1

Структура заболеваемости с временной утратой трудоспособности в зависимости от пола за 2011 г.

Пол	Показатели временной нетрудоспособности		
	На 100 работающих		Средняя продолжительность 1 случая
	Случаев	Дней	Дней
Мужчины	64,2	1221,3	11,1
Женщины	86,8	1287,6	14,8

При изучении структуры заболеваемости по возрасту отмечено, что наибольший удельный вес как числа случаев нетрудоспособности, так и её продолжительности приходится на возрастную группу 46-55 лет – 35,0%, а самый низкий – на возрастную группу старше 56 лет – 5,5%. В группе старше 56 лет остаётся более здоровый контингент, так как работники с тяжёлыми хроническими заболеваниями в основном уходят с работы по достижении пенсионного возраста или до него по инвалидности. Кроме того, медицинские работники пенсионного возраста реже имеют проблемы, связанные с бытом, и могут позволить себе больше времени уделять здоровью.

В среднем, продолжительность временной утраты трудоспособности с возрастом растёт с 11,4 дней (26-35 лет) до 19,1 (46-55 лет) и составляет 17,2 дня в возрасте старше 56 лет. В молодом возрасте основная часть случаев представлена острыми заболеваниями, в старших возрастных группах – обострениями хронических заболеваний.

В ходе исследования изучено распределение заболеваемости по профессиональным группам (табл. 2).

Таблица 2.

Распределение заболеваемости с временной утратой трудоспособности среди медицинских работников стоматологического профиля в зависимости от профессиональных групп в 2011 г.

Профессиональная группа	Показатели временной нетрудоспособности		
	На 100 работающих		Средняя продолжительность 1 случая
	Случаев	Дней	Дней
Врачи	105,3	1370,1	13,2
Ассистент стоматологический	86,4	1120,2	14,5
Средний медицинский персонал	75,3	1084,1	14,8
Прочий персонал	43,6	1051,3	22,4

Как видно из табл. 2, самая высокая заболеваемость зарегистрирована среди врачей: 105,3 случаев и 1370,1 в днях. Причина этого в том, что именно врачи имеют высокий уровень эмоционально-психологической нагрузки, необходимость быстрого принятия верных решений в присутствии пациента, высокую ответственность за принимаемые решения, постоянные и близкие контакты с пациентами, которые могут приходить на приём к стоматологу с имеющимися проявлениями острых заболеваний, сниженный иммунитет вследствие напряжённости трудового процесса.

Наиболее низкая заболеваемость отмечена среди среднего медицинского персонала: 75,3 в случаях и 1084,1 в днях на 100 работающих. Это объясняется следующими причинами: средний медицинский персонал оказывает помощь в основном не пациентам, а является помощником у врача, у него нет постоянного и близкого контакта с остро больными, низкая нагрузка во время рабочего дня. Кроме того, среднему медицинскому персоналу легче выделить время для своевременного приёма пищи и кратковременных перерывов. Кроме того, вследствие сменного графика работы в случае нетяжёлого заболевания средний медицинский персонал может начать самолечение дома и не обращаться за больничным листом.

В структуре заболеваемости по нозологическим формам самый большой удельный вес (31,2%) составляет группа простудных заболеваний, как в случаях, так и в днях. Эта особенность наблюдается ежегодно, а в годы эпидемий гриппа данная группа существенно увеличивается (с 31,2% до 40,8%). Острые респираторные вирусные инфекции и грипп на 100 работающих в 2011 г. составили 22,6 в случаях и 168,5 в днях против 14,6 в случаях и 125,3 в днях в 2008 году. Столь высокая доля респираторных заболеваний объясняется как высокой контагиозностью этой нозологической формы, высоким разнообразием инфекционных агентов, скученностью заболевших лиц, так и непосредственным близким контактом медицинского работника стоматологического профиля с пациентом.

Второе место в структуре заболеваемости занимает артериальная гипертензия – 12,3% от общей заболеваемости. В 2011 г. показатели составили 8,9 в случаях и 135,8 в днях, а в 2008 г. в случаях 6,2 и днях 70,1. Следует отметить, что 93,4%заболевших – это лица старше 40 лет, имеющие непрерывный саж работы в стоматологической клинике более 10 лет.

Остеохондроз шейного и поясничного отделов позвоночника занимает третье место в структуре заболеваемости (10,1%). В 2011 г. заболеваемость составила 8,1 в случаях и 119,2 в днях против 5,6 случаев и 83,5 дней в 2008 году.

Обращает на себя внимание доля гинекологических заболеваний, занимающая четвёртое место в структуре общей заболеваемости с временной утратой трудоспособности (7,5%). За 2011 год переболели гинекологическими заболеваниями 45 женщин, обусловив 25 случаев и 350 дней нетрудоспособности. Настораживающим является факт наличия из этих случаев 10 случаев, связанных с осложнениями течения беременности.

Всё вышеизложенное позволяет говорить о том, что использование персонального учёта заболеваемости даёт возможность выделить диспансерную группу наблюдения длительно и часто болеющих медицинских работников, имеющих в течение года 4 и более случаев нетрудоспособности по одному заболеванию, таких работающих за 2011 год было 7 человек.

Данные персонального учёта неболевших сотрудников впервые использованы администрацией для расчётов стимулирования практически здоровых сотрудников. Так, по итогам 2011 года администрация премировала неболевших медицинских работников.

Выводы: Таким образом, в результате исследования заболеваемости различных профессиональных групп медицинских работников стоматологического профиля был представлен план мероприятий, направленных на снижение заболеваемости, включающий в себя организационные, лечебно-диагностические, профилактические, противоэпидемические мероприятия, а также мероприятия по улучшению условий труда. Наиболее важные мероприятия по профилактике заболеваемости с временной утратой трудоспособности должны быть направлены прежде всего на молодых медицинских работников, причём практика освещения вопросов здорового образа жизни должна учитывать как исходный уровень медицинского образования, так и их возраст. Эти мероприятия должны способствовать снижению уровня заболеваемости с временной утратой трудоспособности, а следовательно, укреплению состояния здоровья и повышению качества обслуживания пациентов.

Литература

1. Абрамович, А.М. Процессный подход в системе управления качеством ортопедической стоматологической помощи / А.М. Абрамович, Б.Н. Хубутия // Сборник трудов конференции молодых учёных стоматологов-ортопедов, посвящённый проф. В.Ю. Курдлянскому. – М., 2004. – С. 57-59.

2. Чубирко, М.И. Повышение эффективности управления за счет внедрения бюджетирования, ориентированного на результат / М.И.Чубирко, Т.А. Петрова // Материалы X съезда гиг. и сан. врачей. – М., 2007. – С. 416-420.

3. Чураков, А.П. Особенности формирования производственного стресса при различной напряженности труда / А.П. Чураков., В.В. Матюхин // Мед. труда и пром. экология. – 2001. – № 8. – С. 26-32.

4. Шевелева, М.А. Пути к позитивной практике укрепления здоровья на рабочем месте: проблемно-ориентированное обучение / М.А. Шевелева, Н.А. Мозжухина, Д.П. Хомуло // Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний : материалы Всерос. науч.-практ. конф. – М. : Вертикаль АПК, 2005. – С. 97.

RESULTS OF THE ANALYSIS OF PART TIME DISABILITY DISEASES OF STOMATOLOGICAL SERVICE WORKERS

A.A. ZHUKOV

Dental clinic «SMYLE-32», Moscow

e-mail: trif-natalya@yandex.ru

The article presents the data of the diseases with part time disability among medical workers of a stomatologic profile and the complex of actions for preservation and strengthening of their health is offered.

Keywords: a stomatological profile, disease, part time disability, preventive maintenance.

УДК.616-053.9

РОЛЬ МЕДИЦИНСКОЙ АКТИВНОСТИ В УЛУЧШЕНИИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА И ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЫ

М.М. БАТУКАЕВА

Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн, г. Грозный

e-mail: przchr@mail.ru

Представлены основные вопросы влияния медицинской активности среди больных, перенесших инсульт, в процессе восстановления, а также предложены организационные мероприятия по профилактике и реабилитации данного контингента больных.

Ключевые слова: инсульт, медицинская грамотность, медицинская активность, профилактика, реабилитация.

Актуальность. На состояние здоровья большое влияние оказывает медицинская активность. Наличие высокого уровня медицинской активности создает основу для успешной работы медицинских работников. И наоборот, медицинская пассивность или вообще негативизм отрицательно влияют на результаты лечения и оздоровления. В данном исследовании проводилось изучение информации по следующим показателям: активность в посещении неврологического диспансера, выполнение назначений врача, причины невыполнения и прекращения лечения, отказ от госпитализации [1, 2].

Цель. Установить основные факторы, определяющие сроки реабилитации больных, перенесших инсульт.

Материал и методы: социально-гигиенические, статистические.

Результаты и их обсуждение. Полученные данные свидетельствуют, что пациенты в основной массе регулярно выполняют назначения врачей – это 56,2% заболевших, почти треть (35,4%) практически регулярно выполняют назначения, и лишь 8,4% не считают нужным следовать советам и рекомендациям врачей. По негативному отношению к выполнению назначений врача более низкую активность имеют больные в трудоспособном возрасте. Наиболее часто отказываются от госпитализации больные женщины в сравнении с мужчинами, объясняя это необходимостью ведения домашнего хозяйства.

Известно, что в условиях современной терапии постинсультных состояний исход заболевания в значительной степени определяется отношением больного к лечению. Преждевременное прекращение лечения обусловливает его неэффективность и дальнейшее прогрессирование болезни. В ходе исследования были определены категории больных, в наибольшей степени предрасположенных к досрочному прерыванию лечения.

Среди обследованных больных, проходивших лечение в стационаре, только чуть больше половины прошли полный курс лечения (68,8%), 27,1% пациентов преждевременно прервали курс лечения в стационаре, продолжив его в амбулаторных условиях, а вот оставшиеся 4,1% больных были выписаны за нарушение режима во время пребывания в стационаре (употребление алкоголя, курение и самовольный выход на улицу вместо прохождения процедур).

Анализ исходов лечения у больных, перенесших инсульт, с различным социальным положением показал, что в группе социально-адаптированных пациентов прервали лечение четвертая часть больных – 26,2%. Основными причинами прерывания было беспокойство за оставленных дома детей и неудовлетворенность контингентом больных в стационаре. Среди социально-дезадаптированных – 58,0%, что достоверно ($p<0,001$) в 2,3 раза меньше, причем эти пациенты не смогли четко назвать причину своего негативного отношения к лечению.

Личностные особенности больных, перенёсших инсульт, также существенно влияли на отношение к болезни. В наибольшей степени склонны к досрочному прерыванию лечения лица возбудимого типа (конфликтные, вспыльчивые), отрыв от лечения – 64,7%. Напротив, пациенты шизоидного типа (замкнутые, малообщительные) с трудом адаптировались к условиям стационара, что у 37,5% привело к досрочному прекращению лечения. Больные с последствиями органического поражения ЦНС в 36,% случаев отрывались от лечения, что достоверно превышало число отрывов у пациентов с иными психологическими характеристиками ($p<0,01$).

Таким образом, для оптимизации лечебного процесса необходимо учитывать не только соматические факторы, но и психологические черты характера больного, перенёсшего инсульт.

Неблагоприятные стороны образа жизни не только могут быть фактором, утяжеляющим течение уже имеющейся патологии. Из всех видов активности наиболее существенное отрицатель-

ное влияние на тяжесть состояния больных оказывает производственно-трудовая деятельность, основными неблагоприятными характеристиками которой, по мнению самих пациентов, являются следующие: работа с высоким уровнем неблагоприятного внешнего воздействия пыли, химических агентов, холода или наоборот – повышенных температур, на которую указали до 35,0% респондентов; наличие ненормированного рабочего дня и сверхурочных работ отмечали около 30,0% опрошенных; общий трудовой стаж свыше 10 лет без возможности полностью отгулять отпуск, на что указали 19,0% обследуемых; неблагоприятный психологический климат в коллективе, частое действие нервно-психического фактора – у 16,0% респондентов.

Влияние социально-культурной активности на тяжесть состояния после перенесённого инсульта определяется в основном уровнем образования. Установлено, что чем ниже уровень образования человека, тем тяжелее протекает имеющаяся патология, корреляционное соотношение составляет ($r=0,1$; $m= \pm 0,003$; $p<0,05$). И чем выше уровень образования, тем выше вероятность рационального использования медицинских услуг, а также развития здоровых жизненных привычек.

Среди социально-гигиенических характеристик активности пациентов, перенёсших инсульт, на тяжесть состояния здоровья существенное влияние оказывает поведение, прежде всего пристрастие к вредным привычкам (курение, злоупотребление алкоголем и наличие пассивного курения). Доля влияния его от возможного влияния всех факторов, действующих на тяжесть состояния, достоверно ($p<0,001$) высока, корреляционное соотношение составляет ($r=0,2$; $m= \pm 0,003$). Было установлено, что не только наличие пристрастия к вредным привычкам, но и дальнейшее увеличение тяги к ним неблагоприятно сказывается на состоянии здоровья обследуемых пациентов. Немалое влияние по значимости вклада в формирование здорового образа жизни, способствующего сохранению и укреплению здоровья, оказывает деятельность человека в быту, характеризующаяся такими показателями, как состояние в браке, отсутствие утомления от ведения домашнего хозяйства, бесконфликтные отношения в семье. Обращает на себя внимание тот факт, что влияние доброжелательных, бесконфликтных отношений в семье на сохранение здоровья отмечали 40,5% опрошенных, т. е в 2,3 раза достоверно больше ($p<0,001$), чем фактора состояния в браке (его отметили лишь 17,6% обследуемых).

Однако необходимо рассматривать не только поведение и различные виды активности пациента, но и изменение в состоянии здоровья, его ухудшение, возникновение хронической патологии, которые способны существенно менять образ жизни больного.

Перенесённый инсульт и возникшее в связи с этим изменение в состоянии здоровья приводят к изменению производственно-трудовой активности, увеличивая интенсивность труда. В частности, возникновение заболевания приводит к нарушению режима трудовой деятельности, причем чем хуже состояние здоровья, тем более выражены эти нарушения.

Нарушение режима труда, как правило, связано с тем, что больные не справляются с обычной трудовой нагрузкой и вынуждены часто задерживаться на работе сверх положенного времени, на что обращали внимание 15,4% опрошенных. Изменения в состоянии здоровья у пациентов приводит к тому, что увеличивается время проезда до работы, особенно при утяжелении состояния, на эту ситуацию обратили внимание 13,0%.

Заболевание ведет не только к незначительным изменениям нервно-психического статуса пациентов после инсульта, но также способно вызвать и серьезные нарушения в психике больных, усиливая эмоциональную восприимчивость больного к происходящим жизненным событиям, вызывая у них чувство психологического дискомфорта. Так, пациентов с чувством психологического дискомфорта среди больных в 1,5 раза достоверно ($p<0,01$) больше, чем среди здоровых (50,7% в сравнении с 33,8%). Это в свою очередь приводит к частым конфликтным ситуациям как на работе, так и в быту.

Установлено, что возникновение заболевания значительно изменяет деятельность человека в быту, приводя к увеличению загруженности в ведении домашнего хозяйства и, как следствие этого, к значительной утомляемости от домашней работы, это изменение отметили 23,0% пациентов, особенно среди женщин.

Возникновение заболевания вызывает нарушение сна (пациент трудно засыпает, чутко спит), причем чем тяжелее процесс восстановления, тем более грубые нарушения сна отмечаются у него (31,1% больных жаловались на плохой сон).

Давая характеристику медицинской активности пациентов, перенёсших инсульт, следует отметить, что в целом она остается на низком уровне, хотя при утяжелении течения заболевания и восстановления после перенесённого инсульта у пациентов наблюдается усиление некоторых компонентов медицинской активности. В частности, их медицинское поведение активизируется, каждый пятый (19,7%) избегавший общения с врачами при ухудшении самочувствия был вынужден прибегнуть к медицинской помощи, хотя регулярность посещения врачей остается на невысоком

уровне, однако ухудшение состояния самочувствия заставляет получать необходимые медицинские знания, что отмечалось у каждого шестого больного (15,1%).

В целом, следует отметить, что возникновение ухудшения в состоянии здоровья значительно изменяет поведение пациентов, однако ухудшение состояния здоровья не является обязательным условием адекватной заботы о нем. Используя полученные в результате исследования данные о медицинской активности больных, перенёсших инсульт, предлагаем следующую программу профилактики, включающую в себя три основных направления:

– первичная профилактика (санитарно-просветительская работа, широкая воспитательная работа с населением, санитарно-гигиеническое воспитание и формирование установки на здоровый образ жизни, особенно у молодого населения);

– вторичная профилактика (медицинский блок, который связан с мероприятиями по раннему выявлению заболевания на ранних стадиях);

– реабилитация больных (разработка комплекса индивидуальной программы медико-социальной реабилитации).

Особенности и образ жизни групп социально незащищенного населения во многом определяет характер заболевания, отношение к лечению, исходы восстановительного процесса. Так как эти группы представляют наибольший риск по отрыву от лечения, особое внимание необходимо уделить проведению комплекса мероприятий, условно обозначенных в следующих категориях:

– медицинские: лечение под непосредственным наблюдением, интермиттирующие режимы лечения, контроль и своевременное устранение побочных эффектов, санпросветработа;

– административные: доступность медицинской помощи населению и бесплатная диагностика, приемлемые условия в стационаре, приближение места лечения к месту проживания больного, особенно для женщин, удобное время приема препаратов, организация лечения на дому;

– социально-психологические: введение в штат лечебно-профилактических учреждений и неврологических диспансеров социальных работников и психологов, установление партнерских отношений между персоналом и пациентами, психологическая коррекция, консультирование, разработка мероприятий по социальной поддержке больных и т.д.

Выводы. Таким образом, данную информацию необходимо использовать для усиления санитарно-просветительской работы с пациентами, перенесшими инсульт, для повышения медицинской активности и осуществления действенных мер, направленных на сохранение и улучшение здоровья самого больного и его окружения, и прежде всего на профилактику распространения неврологической патологии и предотвращение первичной инвалидности.

Литература

1. Галстян, А.Ш. Качество жизни и социальный статус в отдаленный период после аортокоронарного шунтирования / А.Ш. Галстян // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Прилож. XII. Ежегодная сессия научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН со Всерос. конф. молодых ученых. – М., 2008. – Т. 9, №3. – С. 216.

2. Галстян, А.Ш. Третичная профилактика сердечно-сосудистой патологии / А.Ш. Галстян // Актуальные вопросы медицинской науки : сб. науч. работ студентов и молодых ученых Всерос. конф. с междунар. участием. – Ярославль, 2009. – С. 20.

ROLE OF MEDICAL ACTIVITY IN IMPROVEMENT OF A STATE OF HEALTH OF PATIENTS AFTER A STROKE AND THE BASIC DIRECTIONS OF REHABILITATION AND PREVENTIVE WORK

M.M. BATUKAEVA

Republican clinical hospital of war veterans, Groznyj

e-mail: przchr@mail.ru

Among the patients who have had a stroke, the basic questions of influence of medical activity are presented to restoration process, and also organizational actions for preventive maintenance and rehabilitation of the given contingent of patients are offered.

Keywords: a stroke, medical literacy, medical activity, preventive maintenance, rehabilitation.

УДК 617. 089. 613. 98

МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

М.М. КИСЕЛЕВИЧ
В.М. КИСЕЛЕВИЧ
Т.М. ШАГИЕВА

МБУЗ «Городская клиническая больница №1», г. Белгород

e-mail: gorbolnica1 @ bel.ru

В статье изложены демографические и медицинские аспекты сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии у больных в пожилом и старческом возрасте, прошедших лечение в терапевтических отделениях многопрофильной больницы, дана оценка их по возрасту, полу и нозологическим формам, проведен анализ летальности в этих группах, а также лечебные и профилактические мероприятия.

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст, лечение, профилактика.

Актуальность проблемы. В современном мире наблюдается прогрессивное увеличение количества людей пожилого и старческого возраста. В начале XXI века более 350 миллионов жителей планеты перешагнуло 65-летний рубеж, постарение населения происходило в индустриально развитых странах за счет низкой рождаемости, улучшения условий жизни и успехов первичной профилактики и лечения наиболее опасных заболеваний. В настоящее время ежемесячно более 1 миллиона человек переступают 60-летний возраст и более 80% из них проживают в развивающихся странах.

У лиц пожилого и старческого возраста сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания являются наиболее частой и самой распространенной патологией и связаны как с процессами старения организма, так и с наличием заболеваний сердечно-сосудистой системы [2, 4, 5, 10, 11].

По данным, предоставленным Национальным центром здоровья, в различных возрастных группах процентный охват населения сердечно-сосудистыми заболеваниями существенно растет с возрастом. По мнению [3], «стареющие сердце и сосуды являются основными учредителями треста сердечно-сосудистых заболеваний». У пациентов этих возрастных групп отмечается снижение сердечного выброса, нарушение эндотелиальной функции, более жесткие артерии, что ведет к повышению пульсового давления, увеличению ММЛЖ и нарушению регуляции сосудистого тонуса. Кроме того, сердечно-сосудистые заболевания у лиц пожилого и старческого возраста нередко сочетаются с бронхолегочными заболеваниями – ХОБЛ, бронхиальной астмой. Тяжелые поражения органов дыхания могут скрывать патологию сердечно-сосудистой системы, и нередко такие пациенты умирают внезапно от нераспознанной ранее коронарной патологии [8, 9, 6, 1].

Цель исследования. Изучить медико-демографические аспекты у больных пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми и бронхолегочными заболеваниями, поступивших в отделения терапевтического профиля МБУЗ ГКБ № 1 г. Белгорода за 2009-2011 гг.

Материал и методы. Проведен анализ больных с терапевтической патологией, поступивших на лечение в МБУЗ ГКБ №1 г. Белгорода за 2009-2011 гг. Из общего количества были выбраны только больные пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями (стенокардия напряжения, атеросклеротический кардиосклероз, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия) и бронхолегочными заболеваниями (хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ и бронхиальная астма – БА).

Результаты и обсуждение. За 2009-2011 гг. в терапевтических отделениях многопрофильной больницы пролечено 29 702 человека, из них – 7578 пациентов пожилого и старческого возраста, что составляет 25,5% случаев. С сердечно-сосудистыми заболеваниями было – 6631 (22,3%) человек, с бронхолегочной патологией – 947 (3,2%) человек. Жителей городской местности было 6609 (87,4%), сельской местности – 956 (12,6%) человек.

По возрасту пациентов 60-74 лет было 5448 (71,9%) человек (средний возраст составил – 67,1 ± 2.9), 75-89 лет – 2130 (18,1%) человек (средний возраст – 77.1 ± 3,2). По полу среди пациентов пожилого и старческого возраста превалировали женщины: 4455 – 59% женщин и 3110 – 41% мужчин (табл. 1, 2).

Из табл. 1 видно, что группа пациентов в возрасте 60-74 лет составила 4775 (72%) человек, в ней отмечался рост по годам больных со стенокардией напряжения (с 452 до 722 случаев) и относительно стабильное число случаев атеросклеротического кардиосклероза (с 487 до 492), инфаркта миокарда (с 192 до 222) и артериальной гипертензии (с 274 до 279 случаев). Кроме того, в пожилом

возрасте заболеваемость артериальной гипертензией (АГ) наблюдалась у женщин больше, чем у мужчин: в 2009 г. – в 3,6 раза, в 2011 г. – в 2,6 раза.

Таблица 1

Количество пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в возрасте 60-74 лет по полу и нозологическим заболеваниям, по данным МБУЗ ГКБ №1 за 2009-2011 гг. (в абс. числах)

Наименование заболевания	2009 г.		2010 г.		2011 г.		Число пациентов		Всего
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	
Атеросклеротический кардиосклероз	205	282	211	260	201	291	617	833	1450
Стенокардия напряжения	238	214	319	378	323	399	880	991	1871
Инфаркт миокарда	138	54	130	86	129	93	397	233	630
Артериальная гипертензия	59	215	77	194	78	201	214	610	824
ИТОГО	640 (13,4%)	765 (16,0%)	737 (15,4%)	918 (19,2%)	731 (15,3%)	984 (20,6%)	2108 (44,1%)	2667 (55,8%)	4775 (72%)

Количество заболеваний инфарктом миокарда у мужчин было больше, чем у женщин: в 2009 г. – в 2,5 раза в 2011 г. – в 1,4 раза. Стенокардия напряжения у мужчин наблюдалась чаще, чем у женщин, в 2009 г. – в 1,1 раза, а в 2011 г., наоборот, у женщин чаще – в 1,2 раза. Случаи атеросклеротического кардиосклероза преобладали у женщин: в 2009 и в 2011 гг. – в 1,4 раза.

Таблица 2

Количество пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в возрасте 75-89 лет по полу и нозологическим заболеваниям, по данным МБУЗ ГКБ №1 за 2009-2011 гг. (в абс. числах)

Наименование заболевания	2009 г.		2010 г.		2011 г.		Число пациентов		Всего
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	
Атеросклеротический кардиосклероз	99	208	103	214	94	233	296	655	951
Стенокардия напряжения	35	75	60	98	61	116	156	289	445
Инфаркт миокарда	39	48	44	39	34	61	117	148	265
Артериальная гипертензия	9	54	18	65	8	41	35	160	195
ИТОГО	182 (6,4%)	385 (20,7%)	225 (12,1%)	416 (22,4 %)	197-10,6%	451 (24,2 %)	604 (32,5%)	125 (67,4%)	1856 (28%)

Из табл. 2 видно, что в возрастной группе 75-89 лет было 1856 (28%) больных, по годам произошло увеличение стенокардии напряжения (с 110 до 177 случаев), но отмечено значительное уменьшение количества артериальной гипертензии (с 63 до 49 случаев) и незначительный рост числа атеросклеротической болезни сердца (с 307 до 327 случаев), инфаркта миокарда (с 87 до 95 случаев). Отмечается, что в старческом возрасте уменьшилось число случаев сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с пожилым возрастом; у женщин АГ в 2009 г. преобладала в 6 раз, в 2011 г. – в 5,1 раза; инфаркт миокарда – в 2009 г. в 1,2 раза преобладал у женщин, к 2011 г. – в 1,8 раза возросло количество случаев инфаркта миокарда у женщин. Стенокардия напряжения более выражена у женщин: в 2009 г. – в 2,1 раза, в 2011 г. – в 1,9 раза. Атеросклеротический кардиосклероз также преобладал у женщин: в 2009 г. – в 2,1 раза и в 2011 г. – в 2,4 раза.

Количество пациентов с бронхолегочными заболеваниями за 2009-2011 гг. по возрасту и полу распределилось следующим образом (табл. 3, 4):

Таблица 3

Количество пациентов с бронхолегочными заболеваниями в возрасте 60-74 лет по полу, по данным МБУЗ ГКБ №1 за 2009-2011 гг. (в абс. числах)

Наименование заболевания	2009 г.		2010 г.		2011 г.		Число пациентов		Всего
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	
ХОБЛ	71	62	75	71	59	85	205	218	423
БА	37	38	27	47	26	75	90	160	250
Итого	108 (16%)	100 (14,8%)	102 (15,1 %)	118 (17,5%)	85 (12,6 %)	1602 (3,7 %)	2954 (3,8%)	3785 (6,1%)	673 (71%)

Из табл. 3 видно, что в группе пожилых больных по годам отмечался незначительный рост больных с ХОБЛ (с 133 до 144 случаев) и значительное увеличение больных с БА (с 75 до 101 случаев). Также очевидно, что в 2009 г. в пожилом возрасте при ХОБЛ в 1,2 раза преобладали мужчины, а в 2011 г. – в 1,4 раза преобладали, наоборот, женщины. У больных с БА – в 2009 г. количество мужчин и женщин было одинаковым, а в 2011 г. – в 2,8 раза больше женщин.

Таблица 4

Количество пациентов с бронхолегочными заболеваниями в возрасте 75-89 лет по полу, по данным МБУЗ ГКБ №1 за 2009-2011 гг. (в абс. числах)

Наименование заболевания	2009 г.		2010 г.		2011 г.		Число пациентов		Всего
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	
ХОБЛ	30	44	23	34	25	40	78	118	196
БА	11	11	9	19	8	20	28	50	78
Итого	41 (4,3%)	55 (5,8%)	32 (3,3%)	53 (5,5%)	53 (5,5%)	60 (6,4 %)	126 (19,4 %)	168 (25,9 %)	274 (29%)

Из табл. 4 очевидно, что в возрастной группе пациентов 75-89 лет, наоборот, отмечено некоторое снижение количества больных с ХОБЛ (с 74 до 65 случаев) и относительно стабильное число больных с БА (с 22 до 28 случаев). Также очевидно, что в возрасте 75-89 лет ХОБЛ преобладала у женщин: в 2009 г. – в 1,5 раза, а в 2011 г. – в 1,6 раза. В 2009 г. количество случаев БА было одинаково у мужчин и женщин, но в 2011 г. произошло увеличение БА у мужчин в 2,5 раза.

Вследствие увеличения продолжительности жизни людей изменилась структура смертности. На первое место среди причин смерти вышли хронические неинфекционные заболевания, с которыми связано около 60% летальных исходов. Так, в 2005 г. от хронических неинфекционных заболеваний умерли 35 млн человек, и из них только 17,5 млн – от болезней системы кровообращения. Среди причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний лидирует ишемическая болезнь сердца (ИБС). В России смертность от заболеваний системы кровообращения составляет 56%, и в половине случаев причиной сердечно-сосудистой смертности является ИБС [4, 5, 7].

Количество умерших больных в МБУЗ ГКБ № 1 за 2009-2011 гг. от сердечно-сосудистых заболеваний по возрасту и годам представлено в табл. 5, 6.

Таблица 5

Количество умерших пациентов от сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте 60-74 года, по данным МБУЗ ГКБ №1 за 2009-2011 гг. (в абс. числах)

Наименование заболевания	Возраст	2009 г.	2010 г.	2011 г.	Всего:
Атеросклеротический кардиосклероз	60-74	23	24	18	65
Инфаркт миокарда	60 74	26	17	32	75
Итого:	60-74	49 (35%)	41 (29,2%)	50 (35,7%)	140 (14,3%)

Из табл. 5 видно, что всех умерших в возрасте 60-74 года было 140 (14,7%) человек, причем от инфаркта миокарда умерло 75 человек, а от атеросклеротического кардиосклероза – 65 человек. Наибольшая смертность наблюдалась в 2009 и 2011 году (49 и 50 случаев соответственно).

Таблица 6

Количество умерших пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в возрасте 75-89 лет, по данным МБУЗ ГКБ №1 за 2009-2011 гг. (в абс. числах)

Наименование заболевания	Возраст	2009 г.	2010 г.	2011 г.	Всего:
Атеросклеротический кардиосклероз	75-89	15	22	16	53
Инфаркт миокарда	75-89	22	20	22	64
Итого:	75-89	37 (31,6%)	42 (35,8%)	38 (32,4%)	117 (12,3%)

Из табл. 6 видно, что в старческом возрасте число умерших от сердечно-сосудистых заболеваний составило 117 человек (12,3%) и отмечалось преобладание инфаркта миокарда над атеросклеротическим кардиосклерозом (64 и 53 соответственно).

Таким образом, в пожилом и старческом возрасте преобладало число умерших больных от острого инфаркта миокарда и отмечено снижение по годам – от осложнений атеросклеротического кардиосклероза.

Количество умерших от бронхолегочных заболеваний (ХОБЛ) представлено в табл. 7.

Таблица 7

Количество умерших пациентов пожилого и старческого возраста при ХОБЛ, по данным МБУЗ ГКБ №1 за 2009-2010 гг. (в абс. числах)

Наименование заболеваний	Возраст	2009 г.	2010 г.	2011 г.	Всего:
ХОБЛ	60-74	–	5	2	7
ХОБЛ	75-89	1	3	6	10
Итого:	60-89	1	8	8	17(1,7%)

Из табл. 7 видно, что всех умерших больных от ХОБЛ в пожилом и старческом возрасте за три года было 17 (1,7%) человек, преимущественно в старческом возрасте (10 и 7 соответственно) и рост их отмечался в 2010 и 2011 году.

У всех пациентов с бронхолегочной патологией (ХОБЛ и БА) в пожилом и старческом возрасте отмечено сочетание с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, АГ). В связи с увеличением лиц пожилого и старческого возраста распространенность сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний будет возрастать. Поэтому лечение и профилактика сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний у этих пациентов рассматривается как одна из наиболее актуальных проблем современной клинической медицины.

Лечение сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний проводилось согласно МЭС и общепринятым клиническим рекомендациям. Применялись следующие группы препаратов: статины, антиагреганты, антикоагулянты, тромболитики, ИАПФ, β-блокаторы, антагонисты кальция, диуретики, бронхолитики, отхаркивающие средства, антибиотики, ингаляционные глюкокортикоиды и др.

Средняя стоимость лечения одного больного составила: атеросклеротический кардиосклероз – 275,68 руб., артериальная гипертензия – 186,75 руб., стенокардия напряжения 327,46 руб., инфаркт миокарда – от 43261,43 руб. до 19784,96 руб., ХОБЛ – 4521,62 руб., бронхиальная астма – 793,27 руб. На стоимость лечения влияло назначение статинов, антиагрегантов (клопедогрел), НМГ, тромболитиков, антибиотиков, комбинированных ингаляционных средств.

В последние годы наряду с медикаментозными методами лечения ССС и бронхолегочных заболеваний особое значение отводится немедикаментозным методам лечения, и в частности – терапевтическому обучению больных пожилого и старческого возраста. При МБУЗ ГКБ № 1 в поликлинике работают школы здоровья – по профилактике артериальной гипертензии (АГ) и ХОБЛ, в стационарных условиях –Астма школа при бронхиальной астме (БА), школа по АГ и хронической сердечно-сосудистой недостаточности (ХСН).

Таким образом, медико-демографические показатели в МБУЗ ГКБ №1 согласовались с данными различных авторов и также характеризовались ростом по годам сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста, а также смертности в основном от ИМ и ХОБЛ

С целью снижения этих показателей многие авторы считают, что необходимо уделять внимание не только полноценному лечению, но и профилактике этих заболеваний, специальному обучению в «Школах здоровья», что позволит повысить качество жизни пациентов, снизить про-

цент рецидивов заболевания, обращаемость пациентов пожилого и старческого возраста в скорую помощь, а также снизить число посещений врача в поликлинике.

Выводы:

1. Количество лиц пожилого и старческого возраста, пролеченных в отделениях терапевтического профиля МБУЗ ГКБ №1, составило 25,5% от общего числа больных.

2. Наиболее часто встречающейся терапевтической патологией при сердечно-сосудистых заболеваниях были стенокардия напряжения и атеросклеротический кардиосклероз, по полу отмечалось преобладание в пожилом возрасте числа мужчин, и наоборот, в старческом возрасте числа женщин, что, по-видимому, связано с разной продолжительностью жизни мужчин и женщин в РФ.

3. При бронхолегочных заболеваниях у пациентов пожилого и старческого возраста выявлено преобладание к 2011 г. числа женщин (особенно при бронхиальной астме, что, вероятно, связано с изменением тактики лечения ХОБЛ, в частности, назначения ингаляционных глюкокортикостероидов и комбинированных ингаляционных средств).

4. Наибольшая летальность имела место в старческом возрасте от инфаркта миокарда.

5. Высокая стоимость лечения наблюдалась у больных с инфарктом миокарда и ХОБЛ.

Литература

1. Беленков, Ю.Н. Влияние специализированных форм активного амбулаторного ведения на функциональный статус, качество жизни и показатели гемодинамики больных с выраженной сердечной недостаточностью. Результаты российской программы «ШАНС» / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, Г.Т. Банщиков и др. // Сердечная недостаточность. – 2007. – № 8(3). – С. 112-116.

2. Зыбина, Н.В. Хроническая сердечная недостаточность: вопросы распространения и лечения в первичном звене муниципального здравоохранения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Зыбина. – Омск, 2007. – 22 с.

3. Кобалава, Ж.Д. Старение и сердечно-сосудистая система / Ж.Д. Кобалава // Сердце. – № 6(6). – 2006. – С. 4-5.

4. Карпов, Ю.А. Артериальная гипертония у больных с сопутствующими состояниями и заболеваниями: как выбрать оптимальное лечение / Ю.А. Карпов // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 21. – С. 1-4.

5. Оганов, Р.Г. РЕЛИФ – регулирование и профилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Ч. III / Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова, И.Е. Колтунов, Ю.С. Белова, В.А. Выголин // Кардиология. – М., 2008. – Т. 48, № 4. – С. 48-51.

6. Ноников, В.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких в пожилом и старческом возрасте / В.Е. Ноников // Клиническая геронтология. – 2009. – Т. 15. – С. 1-7.

7. Ранняя диагностика ИБС у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н.Р. Палеев, И.К. Черейская, И.А. Афанасьева, С.И. Федорова// Терапевтический архив. – 1999. – № 9. – С. 52-56.

8. Палеев, Н.Р. Бронхиальная астма у лиц пожилого возраста: дифференциальный диагноз, клиника, осложнение, лечение / Н.Р. Палеев, Н.К. Черейская // Клиническая геронтология. – 2004. – № 10(4). – С. 3-9.

9. Черейская, Н.К. Оценка влияния бронхолитиков на сердечно-сосудистую и дыхательную системы. Метод бифункционального мониторирования / Н.К. Черейская, С.И. Федорова, И.А. Афанасьева, М.В. Агальцов // Современные возможности холтеровского мониторирования : материалы всерос. науч-практ. семинара. 25-29 мая. – СПб., 2000. – С. 74.

10. Чучалин, А.Г. Болезни органов дыхания и табакокурение / А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2009. – № 3. – С. 5-9.

11. Чучалин, А.Г. Оценка распространенности респираторных симптомов и возможности скрининга спирометрии в диагностике хронических легочных заболеваний / А.Г. Чучалин, В.Н. Халтаев, С.Н. Абросимов, А.В. Котляров, А.В. Мартынов // Пульмонология . – 2010. – № 2. – С.56-61.

CLINICAL AND MEDICAL ASPECTS OF CARDIO-VASCULAR AND BRONHOPULMONAL DISEASES AT ELDERLY AND SENILE AGE

M.M. KISELEVICH
V.M. KISELEVICH
T.M. SHAGIEVA

City Clinical Hospital №1, Belgorod

e-mail: gorbolnica1@bel.ru

The article states the demographic and medical aspects of cardiovascular and bronhopulmonal pathology at the elderly and senile age, after treatment in therapeutic department of versatile hospital; their estimation on age, sex and disease forms is given, the analysis of mortality in these groups, and also medical and preventive actions is carried out.

Keywords: elderly and senile age, treatment, preventive maintenance.

УДК 616.34:048.8

РЕЗУЛЬТАТЫ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ И МЕДИЦИНСКОЙ АКТИВНОСТИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ С БОЛЕЗНЯМИ ЛОР-ОРГАНОВ

Н.Ю. ТРИФОНОВА
МАХМУДИ АЗИЗ

Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

e-mail: trif-natalya@yandex.ru

В статье представлены основные факторы образа жизни, влияющие на заболеваемость ЛОР-патологией среди взрослого населения г. Москвы. Как результат социологического исследования предложены профилактические мероприятия по снижению данной патологии.

Ключевые слова: ЛОР-патология, население, факторы риска, профилактика.

Актуальность. Болезни органов дыхания и органов чувств, к которым относится ЛОР-патология, занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и имеют тенденцию к росту. Это обусловливает важное медико-социальное значение данной патологии, особенно у трудоспособного населения, составляющего около 50% населения России. Уровень заболеваемости ЛОР-патологией обусловлен рядом факторов, среди которых необходимо отметить социальные, возрастные, наследственные, качество жизни, медицинской помощи и др. [1-3].

Для проведения мероприятий по профилактике оториноларингологической патологии, улучшению медицинской помощи больным медицинским специалистам, организаторам здравоохранения необходимо иметь информацию о распространенности болезней уха, горла и носа, а также о степени и характере влияния различных медико-социальных факторов на возникновение, рецидивирование и хронизацию данной патологии.

Цель. Проанализировать частоту регистрации ЛОР-патологии среди различных возрастных групп населения города Москвы.

Методы. Социологический, статистический, аналитический.

Результаты и их обсуждение. В качественной и количественной оценке здоровья населения большую роль играют показатели заболеваемости. Изучение заболеваемости только по обращаемости не отражает реальной картины, поскольку обращаемость зависит от доступности медицинской помощи, санитарной грамотности, медицинской активности населения и других факторов. Поэтому истинную картину распространенности хронических заболеваний можно получить по результатам медицинских осмотров.

По результатам исследования в возрастной группе 15-19 лет удельный вес больных ЛОР-патологией составил 41,3%, в возрастной группе 20-29 лет – 28,5%, в возрастной группе 30-39 лет – 18,8%. Среди лиц в возрасте 40-49 лет доля больных ЛОР-патологией составила 10,2%, 50-59 лет – 1,2%. Среди всех выявленных больных ЛОР-патологией женщины составляли 61,8%, мужчины – 38,2% .

Удельный вес случаев регистрируемой ЛОР-патологии среди лиц, страдающих этим заболеванием: среди пациентов молодого возраста (15-19 лет) в 3,8 раза больше у юношей. В возрасте 20-39 лет среди больных ЛОР-патологией 54,1% составляют мужчины и 45,9% женщины. С увеличением возраста заболеваемость женщин нарастает с большей интенсивностью, превышая аналогичный показатель у мужчин и достигая максимальных различий в возрасте 60 лет и старше (57,3% и 42,7%, соответственно).

Социальное положение, занятость, род деятельности, образование, условия жизни и работы влияют на наличие или отсутствие ЛОР-патологии. Среди пациентов занятых трудовой деятельностью, болеют реже, чем не занятые трудовой деятельностью пациенты (22,2% и 32,8% соответственно) ($p<0,001$). Лица с начальным образованием имеют ЛОР-патологию чаще: мужчины – 31,8%, женщины – 34,8%, чем лица со средним образованием – 28,2 и 29,8%, соответственно, и чем лица с высшим образованием – 27,8 и 28,4% ($p<0,05$). Частота ЛОР-патологии среди лиц, занятых умственным трудом, составила 21,7%, физическим – 28,2%. Значительно выше была доля заболевших ЛОР-патологией среди учащихся (41,4%) и меньше среди лиц, занимающихся домашним хозяйством (2,7%) ($p<0,001$). Удельный вес страдающих ЛОР-патологией среди безработных выше, чем среди домохозяек (соответственно 6,0% и 2,7%, $p<0,01$) (рис. 1).

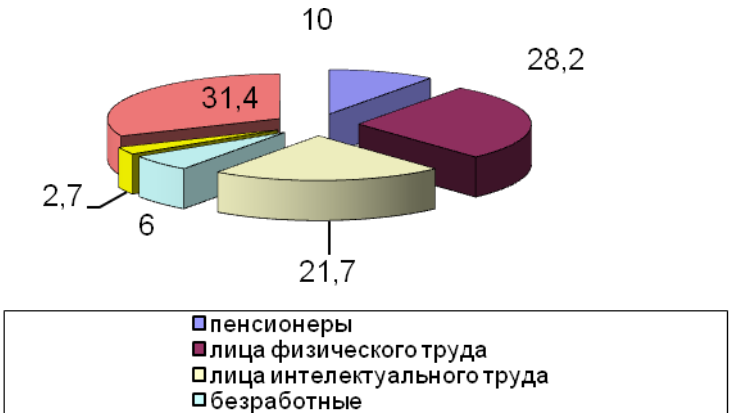


Рис. 1. Удельный вес различных социальных групп
среди больных ЛОР-патологией в городе Москве в 2011 году

В результате проведенного исследования установлена высокая распространенность факторов риска ЛОР-патологии среди населения города Москвы. В исследуемой группе отметили гиподинамию 62,6% респондента, избыточную массу тела – 50,2%, наличие хронических заболеваний органов дыхания – 23,4%, употребляли алкоголь выше безопасных доз – 38,2%, избыточно употребляли холодные напитки – 12,8%, курили – 49,4%.

Хотя бы один фактор риска развития ЛОР-патологии имели 80,2±2,4% обследованных лиц. Наличие двух и более факторов риска выявлено у 68,2% больных. Причем с увеличением количества факторов риска эти различия были более выраженными, так как 48,2±3,0% больных ЛОР-патологией имели одновременно от трех до шести известных факторов риска. Только 18,8±2,1% обследованных не имеют факторов риска развития ЛОР-патологии.

В результате проведенного исследования выявлена высокая частота известных факторов риска ЛОР-патологии среди жителей города Москвы.

Для определения отношения к своему здоровью пациентов лечебно-профилактических учреждений города Москвы нами был проведен социологический опрос больных с ЛОР-патологией при помощи специальной анкеты. Результаты социологического опроса показали, что у большей части респондентов (78,2±3,3%) имеются хронические заболевания, в то время как на их отсутствие указали только 18,0±2,8%, а 3,8±2,3% респондентов затруднились ответить (рис. 2). Свое здоровье как удовлетворительное оценили – 53,4±3,5%, как плохое – 16,2±3,2%, 30,4±2,0% респондентов затруднились ответить.

Среди всех опрошенных курящие составили 68,2±3,2%. Употребляют алкоголь 68,4±1,1% респондентов, в том числе умеренно – 85,8±2,7%; не употребляют – 14,2±3,5% от числа всех опрошенных.

Подавляющее большинство респондентов следят за состоянием своего здоровья (62,3±3,0%), при этом не следят за здоровьем только 14,8±2,3% опрошенных, затрудняются ответить 22,9±2,7%. Данные социологического опроса свидетельствуют о том, что среди населения сформировалось мнение о важности контроля за состоянием своего здоровья, прежде всего, со стороны самих пациентов (78,2±2,6%), 12,8±2,1% респондентов считают, что этим должны заниматься медицинские работники, работодатели – 6,3±0,7%, затруднились ответить 2,7 ±1,7% респондентов. Вместе с тем, больше половины респондентов (58,4%) не всегда обращаются за медицинской помощью при ухудшении состояния здоровья или обострении заболевания. Это обусловлено как субъективными факторами (боязнь потерять работу, нежелание лечиться и т.д.), так и объективными (недостаточная доступность медицинской помощи, отсутствие специалистов).

При сопоставлении данных, полученных в результате социологического опроса, с данными амбулаторных карт выявлено, что объективная и субъективная оценки здоровья больных ЛОР-патологией различаются: 78,2% ± 3,3% респондентов отметили, что имеют хроническое заболевание, 18,0% ±2,8% не считают свое состояние болезнью, 3,8% ± 2,3% затрудняются ответить. Оценили состояние своего здоровья как удовлетворительное 53,4% ± 3,5%, неудовлетворительное (плохое) – 16,2 ± 3,2%, не могут дать оценку своего здоровья 30,4% ± 2,0%.

Участники социологического опроса, принадлежащие к различным возрастным группам, по-разному оценивают опасность факторов риска заболеваний ЛОР-органов. Так, низкую физическую активность относят к опасным факторам только единицы из старшей возрастной группы (60 лет и старше), так как по их заключению ограниченная мобильность считается нормой жизни

в этом возрасте. Опасность ЛОР-патологии осознается опрошенными в средней и старшей возрастных группах, однако недостаточно высоко – 28%. Невелика доля тех, кто называет среди факторов риска частое употребление холодных напитков, алкоголя и курение (24%). Почти половина респондентов (47%) во всех возрастных группах считает опасным фактором неправильное питание, однако представления о правильном питании недостаточно определены.

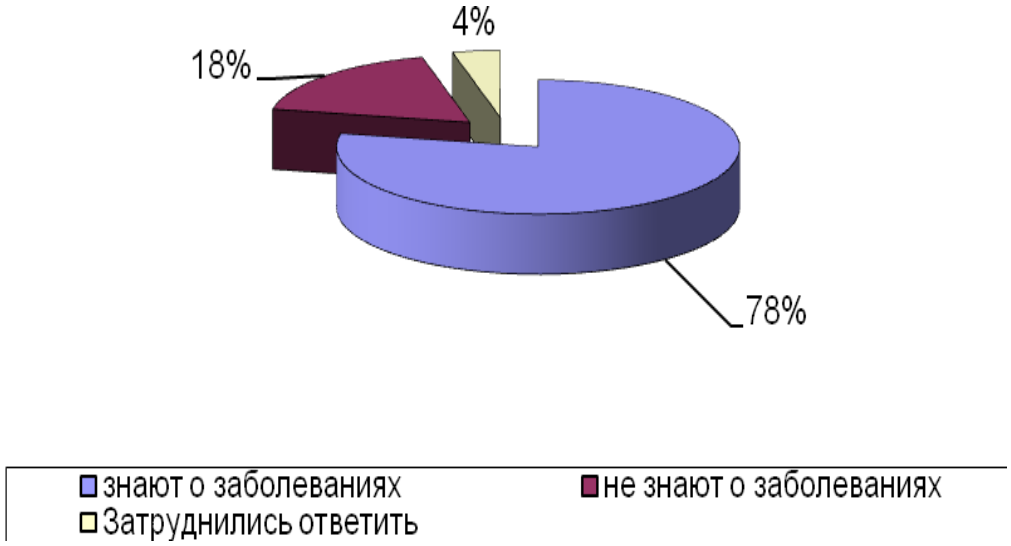


Рис. 2. Осведомленность населения о наличии хронических заболеваний (в % к итогу)

Как показали данные опроса пациентов, наибольшим доверием пользуется информация, получаемая от медицинских работников (73,2%). Фактически одинаковое количество опрошенных назвали также среди источников знакомых и родственников (17,5% и 11,4% соответственно). Более всего опрошенные интересовались информацией о здоровом питании (78,0%). Мало желающих получить информацию о вреде употребления холодных напитков и алкоголя оказалось прежде всего среди пожилых участников.

Значительная часть респондентов (42,8%) не занимается физическими упражнениями и не собирается заниматься ими в будущем. Таким образом, большая часть участников исследования может быть отнесена к группе малоактивных.

Для достижения стабильной ситуации и снижения роста заболеваемости ЛОР-патологией среди населения одним из приоритетных направлений является активизация профилактической работы.

Основной подход заключается в проведении профилактических мероприятий с лицами, входящими в группы риска, которые охватывают все возрасты, потому что поведение, включая привычки питания и курения, формируется в значительной степени в детском возрасте. Особое внимание необходимо уделять работе с пациентами с впервые выявленной ЛОР-патологией.

Большое число случаев ЛОР-патологии возникает среди лиц, которые могут быть идентифицированы в медицинских учреждениях как подверженные особому риску. Это означает, что перед медицинскими работниками амбулаторно-поликлинических учреждений стоит важная задача по формированию групп риска дифференцированных по возрасту, социальному статусу и т.д.

Вторичная профилактика должна быть направлена на недопущение развития осложнений ЛОР-патологии, так как более чем у 50% лиц с частыми простудными заболеваниями наблюдаются хронические заболевания ЛОР-органов.

Профилактические меры, применяемые после клинического начала болезни, должны начинаться как можно быстрее после того, как установлен диагноз.

Пациенты должны находиться в поле зрения врача, медицинских сестер и получать адекватную терапию и помощь в случае сопутствующей патологии, которая может влиять на прогноз заболевания. Отказ от курения, повышение физической активности, изменение рациона и характера питания однозначно необходимы, хотя порядок и характер рекомендаций должны учитывать индивидуальные особенности больного.

Эффективная профилактика ЛОР-патологии среди населения может осуществляться лишь в сочетании индивидуальной профилактики с популяционной. Профилактические программы наиболее успешны в тех случаях, когда они хорошо спланированы, носят долгосрочный характер и

адекватно финансируются. Программы действий должны обязательно включать следующие компоненты:

– профессиональная подготовка медицинских работников и соблюдение ими пропагандируемых форм жизни;

– просвещение населения с помощью средств массовой информации, школьных программ;

– улучшение условий окружающей среды.

Выводы. Таким образом, по данным социологического исследования, отмечается низкая валеологическая грамотность больных ЛОР-патологией, что обусловливает необходимость активизации профилактической работы с этим контингентом, внедрения школ здоровья.

При рассмотрении взаимоотношений между факторами риска следует подчеркнуть, что этот вопрос может быть решен конкретно только для каждого из факторов. Заболевания ЛОР-органов, как и артериальную гипертонию, сахарный диабет, ожирение, несомненно, следует относить и к патологии, и к болезням.

Что же касается социально-бытовых факторов риска, таких как потребление холодной, острой, высококалорийной и богатой насыщенными жирами и холестерином пищи, курение, малоподвижный образ жизни и нервный стресс, то они как поведенческие компоненты, по-видимому, относятся к сфере чисто социальных, а не биологических феноменов.

Литература

1. Бедрина, Е.А. Ингаляционная терапия – эффективный метод профилактики патологии верхних дыхательных путей / Е.А. Бедрина // Бюллетень СГМУ. – Архангельск, 2004. – № 2. - С. 19-20.

2. Савостина, Е.А. Мониторинг медицинской помощи населению и ее ресурсного обеспечения в единой территориальной информационной системе здравоохранения / Е.А. Савостина. – М., 2004. – 199 с.

3. Сквирская, Г.П. Современные организационные, информационные и профилактические технологии, применяемые и рекомендуемые к применению на уровне учреждений и специалистов первичной медико-санитарной помощи / Г.П. Сквирская, И.Н. Ильченко, Л.Е.Сырцова // Вопросы экономики и управления для руководителей здравоохранения. – 2008. – № 3. – С. 28-48.

RESULTS OF SOCIOLOGICAL RESEARCH OF A WAY OF LIFE AND MEDICAL ACTIVITY OF ADULT POPULATION WITH OTORHINOLARYNGOLOGICAL ILLNESSES

N.Y. TRIFONOVA
MACHMUDI AZIZ

Moscow State Medical University named after Sechenov

e-mail: trif-natalya@yandex.ru

In the article the major factors of a way of life influencing the otorhinolaryngological pathology diseases among adult population of Moscow are presented. As a result of sociological research the preventive actions for decrease of the given pathology are offered.

Keywords: the otorhinolaryngological pathology, the population, risk factors, preventive maintenance.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.248-056.52-018.74-056.7:577.152.1:575.174.015.3

ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТЕТАЗЫ В ФОРМИРОВАНИИ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Т.М. ПАСИЕШВИЛИ

Харьковский национальный медицинский университет

e-mail: pasotoma@mail.ru

У 76 больных с бронхиальной астмой (БА), у 39 из которых фоновым заболеванием было ожирение, проведено изучение продукции нитрит-аниона в конденсате выдыхаемого воздуха и аллельного полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтетазы. Показано, что как при изолированном течении БА, так и при ее сочетании с ожирением отмечается снижение продукции нитрит-аниона в конденсате выдыхаемого воздуха на фоне преобладания мутантных гомозигот полиморфизма T-786C промотора гена eNOS, количество которых в группе с сочетанной патологией составило 46,2% больных, против контроля – 27,0% и нормы – 6% больных. Данные изменения являются предикторами вазоконстрикторных нарушений в сосудах малого круга кровообращения и развития хронической тканевой гипоксии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, нитрит-анион, ген NO-синтетазы.

По данным ВОЗ, распространенность ожирения во всем мире приняла характер эпидемии. За последние 30 лет количество больных с повышенной массой тела удвоилось, и в настоящее время в мире насчитывается более 1,5 миллиарда таких пациентов, из них около 200 млн мужчин и более 300 млн женщин. То есть каждый пятый житель планеты имеет избыточный вес, а каждый четырнадцатый страдает ожирением, включая детей и лиц пожилого возраста [2, 11].

Среди детей 6-17 лет распространенность ожирения за последние 30 лет возросла с 4% до 10%. В России ожирение регистрируется у 54% взрослого населения, в Великобритании – у 52%, в Германии – у 50%. Среди взрослого населения США избыточный вес установлен у каждого пятого жителя, Северной Америки и Великобритании – у каждого третьего. Особую тревогу вызывает ожирение среди детей: в Великобритании избыточная масса тела регистрируется у 20% детей и подростков, в Испании – 27%, в Греции – 31%, в Италии – 36% [6].

Жители Украины также вошли в число европейских наций, у которых довольно часто регистрируется избыточная масса тела. В нашей стране в 2003 году более трети жителей городов имели избыточную массу тела, а 17,5% – ожирение. На сегодняшний день ожирение или избыточный вес имеют 35-36% украинских мужчин, 41% женщин, 15-16% детей; при этом сохраняется опасность увеличения этих показателей.

В связи с повышенным употреблением продуктов питания, с одной стороны, гипокинезией и снижением энергетических затрат в процессе работы – с другой стороны, ожирение стало одной из социальных проблем в промышленно развитых странах [7].

Ожирение рассматривают как фактор риска при многих состояниях и заболеваниях внутренних органов, при которых отмечается снижение качества жизни, значительного увеличения заболеваемости и преждевременной смерти. [4, 10]. В последние годы неизменный интерес вызывает связь между ожирением и заболеваниями дыхательной системы, а именно, бронхиальной астмой (БА).

БА является болезнью цивилизации: наибольшие темпы роста заболеваемости наблюдаются в экономически развитых странах мира. За последние 10 лет в мире количество больных БА удвоилось: она регистрируется у 300 миллионов жителей планеты [3, 5].

БА – это мультифакториальное заболевание. Для развертывания фенотипа заболевания необходимо наличие генетической предрасположенности и воздействие неблагоприятных факторов среды. Это полигенное заболевание со сложным типом наследования. Наследственная природа заболевания была отмечена еще в прошлые века и доказана в XX веке семейными и близнецовыми исследованиями. В течение последних десяти лет достигнуты большие успехи в выявлении генов предрасположенности к бронхиальной астме [4, 9]. С помощью кандидатного и позиционного клонирования были обнаружены участки генома человека, сочетающиеся с повышенной частотой развития БА, а затем картированы гены и полиморфные варианты генов, предрасполагающие к заболеванию [1, 8].

Все вышеизложенное явилось основанием к проведению исследования, **целью** которого было выявление особенностей полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтетазы в формировании генетически детерминированной эндотелиальной дисфункции у больных БА, протекающей на фоне ожирения.

Материалы и методы исследования. В работе приняло участие 76 больных БА, средний возраст которых составил 42,4±5,4 года; преобладали женщины (64,3% – 45 лиц). В 39 случаях фоновым заболеванием при бронхо-легочной патологии было ожирение (основная группа) 1-й (23 больных) или 2-й (16) степени. Диагноз устанавливался на предыдущих этапах обследования и лечения больных. Настоящее пребывание на стационарном лечении было обусловлено обострением патологического процесса.

Всем обследованным пациентам проводилось изучение функции внешнего дыхания (ФВД) по данным динамической спирографии на аппарате Microlab 3300. Средняя тяжесть персистирующей БА регистрировалась у 37 больных, тяжелое персистирующее течение – у 39.

Для получения показателей нормы было обследовано 50 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста.

Оценку продукции оксида азота проводили путем регистрации нитрит-аниона в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) – биохимический метод с использованием реактива Грисса и регистрацией на спектрофотометре («Specord», Германия) при длине волны 540 нм.

ДНК-диагностика проведена в отделе молекулярно-генетических исследований ЦНИЛ Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького. ДНК была выделена из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь». В работе использована диагностическая тест-система «SNP-экспресс» T-786C промотора гена eNOS, разработанная НПФ Литех (Россия). Анализ полиморфных ДНК-локусов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК с последующей электрофоретической детекцией. Реакция проводилась при следующих условиях: первичная денатурация при 93°С в течение 1 мин., после которой следовали 35 циклов, состоящих из денатурации при 93°С в течение 10 сек, отжига праймеров при 64°С в течение 10 с, элонгации при 72°С в течение 20 с ПЦР проводили на амплификаторе GeneAmp® PCRSystem 2400 (AppliedBiosystems). Анализ амплифицированных фрагментов производили путем электрофореза в трис-боратном буфере в 3% агарозном геле, окрашенном в бромистом этидии. Визуализация результатов осуществлялась в ультрафиолетовом трансиллюминаторе «TFX-20.M» («Vilber Lourmat», Франция). Для выявления сопряжения между полиморфизмами гена eNOS, наличием диагноза бронхиальной астмы, показателями ФВД, содержанием нитрита в КВВ использованы методы: сопряжения, корреляции, частотного анализа и ряд других для оценки параметрических и непараметрических показателей статистики в SPPS (Statistical Package for the Social Sciences). Оценку рисков, частот генотипов, аллелей и доверительных интервалов проводили с использованием таблиц Microsoft Exel. Различия в частотах аллелей и генотипов между группами оценивали с помощью критерия $\chi 2$ и расчета отношения рисков (OR) с доверительными интервалами (CI). Различия считали достоверными при $p<0,05$. Статистическую обработку проводили с помощью прикладной программы «Statistica 6.0».

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование показало, что, как при изолированном течении БА, так и при ее сочетании с ожирением отмечается снижение продукции нитрит-аниона в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ), при этом показатель контроля (3,3±0,8 ммоль/л) в основной группе был снижен в 2,2 раза, а у больных с изолированным течением БА – в 1,9 раз и составил соответственно 1,5±0,07 ммоль/л и 1,8±0,05 ммоль/л. Наиболее низкое содержание нитритов в КВВ зарегистрировано при тяжелом течении БА (1,31±0,02 ммоль/л), что, по-видимому, обусловлено тяжестью воспалительного процесса в бронхо-легочной системе. В такой ситуации происходит изменение pH среды, приводящее к сдвигам метаболитов NO в сторону образования пероксинитрита [Tracey W.R., 1994; Behrendt D., Ganz P., 2002]. Последний, поступая в кровь, оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов. Другим механизмом поврежде-

ния сосудистой стенки рассматривают избыточную продукцию NO индуцибельной NO-синтазы, в результате чего происходит угнетение эндотелиальной NO-синтазы и снижение выработки оксида азота эндотелиальными клетками сосудов [Юлдашева И.А., 2003]. При этом рядом исследователей отмечена обратная корреляционная зависимость между уровнем нитритов в КВВ и риском развития хронического легочного сердца у больных БА [Kharitonov S.A., 2000], между уровнем NO крови и показателями легочной гипертензии [Юлдашева И.А., 2003].

Исследование полиморфизма Т-786С промотора гена eNOS позволило выделить три возможных генотипа: нормальные гомозиготы, гетерозиготы и патологические или мутантные гомозиготы. У лиц контрольной группы (50 пациентов) эти взаимоотношения выглядели следующим образом: нормальные гомозиготы (ТТ) регистрировались в 48,2% случаев; гетерозиготы (ТС) – в 45,8% и патологические мутантные гомозиготы (СС) – у 6,0% пациентов. У больных с изолированной БА генотипы Т-786С промотора гена eNOS распределились следующим образом: ТТ – 18,9%, ТС – 54,1%, СС – 27,0%. Таким образом, при изолированной бронхиальной астме частота встречаемости мутантных гомозигот по отношению к контролю более 4,5 раз превышала норму.

При исследовании полиморфизма Т-786С промотора гена eNOS у больных с сочетанным течением БА и ожирения изменения в генотипах имели достоверные отличия от показателей нормы и группы сравнения. Так, нормальные гомозиготы были установлены в 12,8% случаев, гетерозиготы – в 41,0%, а мутантные гомозиготы регистрировались у 46,2% больных (см. рис.).

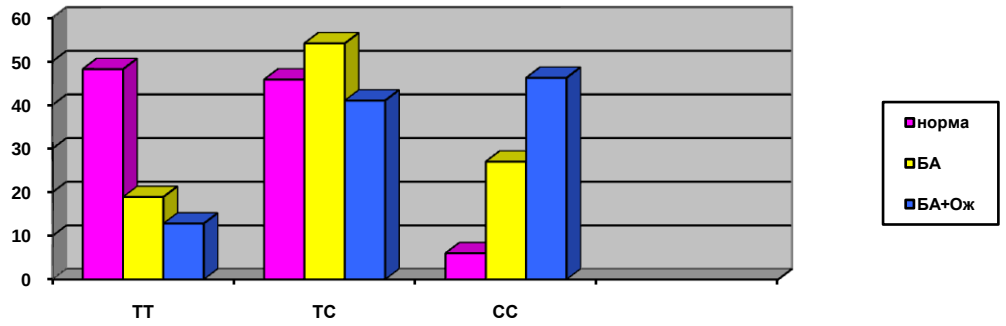


Рис. Частота определения генотипов промотора гена eNOS у больных БА, %

При этом распределение частоты генотипов промотора в группах больных и здоровых лиц соответствовало равновесию Харди — Вейнберга.

Распространенность данного генотипа у больных БА и при ее сочетании с ожирением в нашем исследовании была достоверно выше, чем у здоровых доноров, что указывает на роль полиморфизма Т-786С гена eNOS в патогенезе БА в прогрессировании эндотелиальной дисфункции и тканевой гипоксии бронхо-альвеолярного комплекса. Возникающее подавление выработки фермента eNOS является причиной снижения синтеза и высвобождения оксида азота и, следовательно, дисфункции эндотелия. При этом отмечено, что патологический генотип промотора гена eNOS (СС) является тем «плацдармом», на фоне которого возникает увеличение тонуса венечных артерий, формируется повышенная склонность к коронароспазму и вазоконстрикторному эффекту сосудов малого круга кровообращения. Таким образом, носители генотипа СС имеют повышенный риск развития БА и сосудисто-легочных осложнений, что необходимо учитывать при составлении схем терапии

Выводы. У больных бронхиальной астмой, и особенно при ее сочетании с ожирением, отмечается снижение выработки оксида азота, играющего определяющую роль в регуляции сосудистого тонуса, что указывает на формирование эндотелиальной дисфункции.

Течение БА происходит на фоне мутаций в гене eNOS, что может явиться причиной резкого прогрессирования заболевания и формирования тяжелых форм нозологии.

Низкая активность eNOS и угнетение синтеза оксида азота у больных БА с СС генотипом являются предикторами вазоконстрикторных нарушений в сосудах малого круга кровообращения и развития хронической тканевой гипоксии.

Литература

1. Кравченко, Н.А. Биохимические и молекулярно-генетические механизмы регуляции синтеза оксида азота эндотелиальной NO-синтазой в норме и при сердечно-сосудистой патологии / Н.А. Кравченко, Н.В. Ярмыш // Укр. терапевт. журн. – 2007. – № 1. – С. 82-89.

2. Крючкова, О.Н. Липтин – ключевое звено в патогенезе ожирения / О.Н. Крючкова, Д. Шахбазиди, Г. Шахбазиди // Кримський терапевтичний журнал. – 2012. – №1(18). – С. 33.
3. Перцева, Т.А. Астма и ожирение: какова взаимосвязь? / Т.А. Перцева, Н.П. Нудьга // Украинский пульмонологический журнал. – 2011. – № 3. – С. 61-64.
4. Beyther, D.A. Overweight, obesity and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies / D.A. Beyther et al. // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2007. – № 175. – P. 661-667.
5. Gershon, A. Burden of comorbidity in individuals with asthma / A. Gershon, C. Wang, J. Guan et al. // Thorax. – 2010. – № 65. – P. 612-618.
6. Kier, C. Childhood Overweight and Obesity and Their Association With Asthm. / C. Kier et al. // Journal of Asthma & Allergy Educators. – 2010. – October, 27.
7. Kushner, R.F. Risk assessment of the overweight and obese patient. / R.F. Kushner, D.J. Blatner // Journal of the American Dietetic Association. – 2005. – № 105(5 suppl. 1). – P. 53-62.
8. Mulrennan, S.A. Nitric oxide synthase inhibition: therapeutic potential in asthma / S.A. Mulrennan, A.E. Redington // Treat Respir. Med. – 2004. – V. 3. – P. 79-88.
9. Oh, E.G. The relationship between disease control, symptom distress, functioning, and quality of life in adults with asthma. / E.G. Oh // Journal of Asthma. – 2008. – № 45. – P. 882-886.
10. Scott, H. Airway Inflammation is Augmented by Obesity and Fatty Acids in Asthma / H. Scott et al. // European Respiratory Journal. – 2011. – February, 10.
11. *WHO*. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO Consultation / WHO Technical Report Series 894. — Geneva : World Health Organization, 2008. – P. 35.

FEATURES OF ALLELIC POLYMORPHISM OF ENDOTHELIAL NO-SYNTHETASE IN FORMATION OF GENETICALLY DETERMINED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH OBESITY AND ASTHMA

T.M.PASIESHVILI

Kharkiv National Medical University

e-mail: pasotoma@mail.ru

In 76 patients with asthma, 39 of whom had underlying obesity diseases, the production of nitrite anion in exhaled breath condensate and allelic polymorphism of endothelial NO-synthase was studied. It is shown that both in the isolated case of asthma, and when it is combined with obesity observed decrease in production of nitrite anion in the exhaled breath condensate against the dominance of the mutant homozygotes T-786C polymorphism in the gene eNOS promoter. Number of such patients in the group with comorbidity was 46.2 % versus control - 27.0% and norms - 6%. These changes are predictors of vasoconstrictive disorders in the pulmonary circulation and the development of chronic tissue hypoxia.

Keywords: asthma, obesity, nitrite anion, NO-synthase gene.

УДК:616.36-004.2-092:575.191

АССОЦИАЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Е.В. КОЛЕСНИКОВА

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

e-mail: igorchupin@yandex.ru

В статье представлены результаты собственных исследований, которые свидетельствуют о существовании предрасположенности к развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у пациентов, имеющих метаболические нарушения, что обусловлено достоверной ассоциацией аллелей и генотипов полиморфного маркера гена ADIPOR1. Показано, что прогрессирование степени стеатоза печени ассоциировано с носительством G аллеля полиморфного гена ADIPOR1. Пациенты НАЖБП GG генотипа полиморфного гена ADIPOR1 имеют более высокие показатели инсулина, гаммаглютамилтранспептидазы и низкие – адипонектина, в сравнении с носителями GA, AA генотипов. С формированием более тяжелых степеней стеатоза печени сопряжены такие показатели, как уровень адипонектина, гаммаглютамилтранспептидазы, аспарагиновой трансминазы, общего холестерина, а также % жира в печени у пациентов НАЖБП носителей G генотипа, что необходимо учитывать при проведении терапевтических мероприятий.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, рецепторы адипонектина, полиморфизм гена ADIPOR1.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одно из ведущих хронических заболеваний печени в развитых странах. Популяционные исследования показали, что по данным сонографического исследования печени и аутопсий, проведенных на протяжении 20 лет, распространенность НАЖБП составляет около 20% населения в западных странах и 15% в восточных регионах. Наблюдения за этой категорий пациентов подтвердили более высокие показатели летальности, чем в общей популяции. Более того, существенное количество пациентов НАЖБП имеют тяжелый фиброз печени, который через какое-то время имеет тенденцию к прогрессированию. Прогрессирование НАЖБП тесно связывают с сахарным диабетом (СД-2), ожирением и метаболическим синдромом [7]. Исследования в группах пациентов НАЖБП продемонстрировали связь уровня адипоцитокинов сыворотки крови с развитием заболевания. Адипоцитокины – группа биоактивных протеинов, выделенных из жировой ткани, влияющих на развитие инсулинорезистентности (ИР). Адипонектин представляет собой адипокин, который регулирует метаболизм глюкозы, липидов и процессы воспаления. Исследования на животных показали способность адипонектина ингибировать воспалительные пути и приводить к приостановке атеросклероза [1]. Низкая плазменная концентрация адипонектина связана с ИР у здоровых добровольцев [8] и является предиктором увеличения риска развития ИР и СД-2 [1, 6, 8]. Имеются сообщения о том, что уровень адипонектина имеет положительную связь с TNF-α, С-реактивным протеин и холестерином липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) [5].

Связь между адипоцитокинами и НАЖБП может быть первична или вторична. С одной стороны, больные со специфическим генетическим патерном могут иметь «особый» адипокиновый профиль, предрасполагающий к развитию НАЖБП. С другой стороны, собственно адипокиновый статус может быть причиной манифестации ИР в отсутствие других причин [5, 7].

Последние годы появляются данные относительно влияния адипонектина и его рецепторов на регуляцию метаболизма жиров и углеводов, однако результаты исследований не всегда однозначны. Не так давно были клонированы гены рецепторов адипонектина-1 (ADIPOR1) и -2 (ADIPOR2) [2]. Оба рецептора опосредуют эффекты глобулярной части и/или всей молекулы адипонектина. У мышей экспрессия mRNAADIPOR1 в основном обнаружена в скелетной мускулатуре, а самые высокие концентрации mRNAADIPOR2 были найдены в печени. В противовес этому, в тканях человека самые высокие mRNA уровни обоих рецепторов были найдены в скелетной мускулатуре [9], которые положительно коррелируют с инсулиночувствительностью, что подтверждено в недавнем исследовании [2]. Это дает основания думать о том, что рецепторы адипонектина, возможно, также модулируют ИР в человеческом организме. Однако инсулин показал способность воздействовать на экспрессию рецепторов адипонектина в органах-мишенях, таких как скелетная мускулатура и печень. Invivo при возрастающем дефиците инсулина его пополнение угнетает экспрессию ADIPOR1 и ADIPOR2, вовлекая в процесс инсулин/фосфоинозид-3-киназный/Fox01 путь

[12]. Поэтому остается дискутабельным вопрос относительно ассоциации уровня экспрессии адипонектиновых рецепторов и чувствительности к инсулину.

Единым подходом к определению роли рецепторов адипонектина является изучение полиморфизма генов рецепторов адипонектина, а также связи его с лабораторными маркерами метаболических нарушений. В этой связи, целью проведенного исследования явилось изучение полиморфизма гена ADIPOR1 в развитии НАЖБП и сопоставление его с метаболическими показателями.

Работа выполнена в рамках НИР отдела заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта «Разработать способы выявления и профилактики неалкогольной жировой болезни печенки на основе изучения клинических, фено- и генотипических особенностей у пациентов с метаболическим синдромом», номер государственной регистрации 0110U002879.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования были 102 пациента НАЖБП, средний возраст которых составил 42,7±5,6 года. У 87 (85,4%) пациентов имела место избыточная масса тела, у 57 (56,2%) – диагностировали нарушения углеводного обмена в виде нарушения толерантности к углеводам или сахарного диабета 2 типа (СД-2). Клинические признаки артериальной гипертензии были выявлены у 55 (54,2%) пациентов НАЖБП, дислипидемии – у 51 (50%) , ишемической болезни сердца – у 36 (35,4%). Контрольную группу составили 30 здоровых лиц.

Всем пациентам, включенным в исследование, на основании проведенной компьютерной томографии (КТ) установлен стеатоз печени по критериям, предложенным Birnbaum B. et. al., 2007.

Для определения степени стеатоза печени проводилось вычисление индекса H/R посредством анализа изображений, полученных при исследовании гепатобилиарной системы на ультразвуковом сканере «Phiips-IU» (США), конвексным мультичастотним датчиком 2-5 Мгц.

Все пациенты, включенные в исследование, употребляли менее 20 г/день этанола, не имели признаков хронического вирусного В, С, Д-гепатита; аутоиммунного и лекарственного гепатита, болезни Коновалова-Вильсона, идиопатического гемохроматоза, врожденной недостаточностью α1-антитрипсина.

Для оценки функционального состояния печени проводилось исследования белкового, пигментного, ферментативного обменов по стандартным общепринятым методикам. У всех пациентов ферментативним методом на автоанализаторе «Humalyser» (фирмы «Human», Германия) определяли уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). Содержание холестерина в составе липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычисляли по формуле Friedewald W. T. с учетом измерения показателя в ммоль/л: ХС ЛПНП = ОХС – (ХС ЛПВП + ТГ/2,22).

Для оценки углеводного обмена исследовали уровень глюкозы натощак глюкозоксидазным методом, на анализаторе «Humalizer». Определение гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) осуществлялось при помощи набора «Реагент» (Україна) по реакции с тиобарбитуровой кислотой и общего гемоглобина на спектрофотометре «Specol-11» (Германия). Концентрацию инсулина натощак в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, при помощи набора-реактивов «DRG» (США). Индекс инсулинорезистентности рассчитывали по формуле: HOMA-IR=Инсулин х глюкоза/22,5.

Иммуноферментным методом проведено определение уровня адипонектина в сыворотке крови

Молекулярно-генетическое тестирование ДНК выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови по стандартному протоколу с использованием набора реагентов DIAtom™ DNAPrep Prep 200 (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»). Принцип действия набора «DIAtom™ DNAPrep» основан на использовании лизирующего агента с гуанидинтиоцианатом, который предназначен для разрушения клеток, солюбилизации клеточного дебриса, а также денатурации клеточных нуклеаз. В присутствии лизирующего реагента ДНК активно сорбируется на NucleoS™ сорбенте, затем легко отмывается от солей и белков спиртовым раствором. ДНК, элюированная из сорбента Экстра-Геном™ или чистой водой, может исследоваться различными методами.

Методической основой генотипирования являлась тетрапраймерная полимеразная цепная реакция с использованием двух внутренних аллель-специфичных праймеров: AD16666089S337 5' – ATGAAATAGTATTATTTTATTCCC-3', AD16666089S167 5' – ATAATTACCTCATCTGAAAAGTA-3'; и двух внешних праймеров: AD16666089F 5' – ACCTCAATATGGCTGTTAACTCC-3', AD16666089R 5' – CTGAGGGTTTTATACAAATGG-3'. Метод позволяет амплифицировать фрагменты ДНК различной длины, соответствующие альтернативным аллелям. Каждый внешний праймер в сочетании с соответствующим ему внутренним праймером инициирует амплификацию аллель-специфичных фрагментов (337 п.н. – норма и 167 п.н. – мутация).

Дизайн олигонуклеотидных праймеров для проведения полимеразной цепной реакции осуществлялся посредством программы Vector NTI («Invitrogen») и информационного ресурса NCBI.

В данной работе ПЦР последовательности гена ADIPOR1 rs 666089 проводилась в автоматическом режиме на термоциклерах «Терцик» («ДНК-технология»), «GeneAmp® 9700» с 96-ячеечным блоком («Applied Biosystems») с использованием коммерческого набора реактивов GenePak@ PCR Core «Изоген» в соответствии с протоколом фирмы-изготовителя.

Температурно-часовой режим полимеразной цепной реакции оптимизирован для амплификации данной нуклеотидной последовательности: инициирующая денатурация – 95°С – 2 мин. – 1 цикл; денатурация – 95°С – 30 с; отжиг праймеров – 56°С – 15 с; 40 циклов; элонгация – 74°С – 30 с; завершающая элонгация – 74°С – 2 мин. – 1 цикл.

Детекция ПЦР-продуктов проводилась с помощью горизонтального электрофореза в пластине 2,5% агарозного геля с добавлением бромистого этидия – специфического интеркалирующего флуоресцентного ДНК(РНК)-красителя – с использованием стандарного трис-боратного буфера при напряженности поля ~20 V/см в течение 30 минут. Поглощая ультрафиолетовый свет с максимальной длиной волны 256 нм, бромид этидия, связанный с участком ДНК (ампликоном), способен в соответствии с правилом Стокса флюоресцировать, что регистрируется в видимом спектре (610—620 нм) в виде оранжевой полоски. Получаемые результаты электрофореза ампликонов оценивали в проходящем ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе TFP-M/WL («VILBER-LOURMAT»). Фиксирование результатов проводилось посредством стандартной гель-документирующей системы с использованием программного обеспечения VitranPhoto.

Для статистической обработки данных использовался пакет программ обработки данных общего назначения StatisticaforWindows версии 6.0. На первом этапе расчета были получены дискриптивные (описательные) статистики для показателей, измеряемых в количественной шкале. Такими характеристиками являются: медиана и среднее значение как меры положения; стандартное отклонение и квартили как меры рассеивания; минимальное и максимальное значение как показатель размаха выборки. Распределения всех анализируемых количественных показателей достоверно отличались от нормального (критерий Колмогорова-Смирнова), поэтому в тексте дальнейшего изложения для их характеристики преимущественно использовались медиана (50-й процентиль) и 25-й и 75-й процентили (верхний и нижний квартили). Для описания качественной вариации традиционно использовали частоту встречаемости признака. Для исследования влияния независимой переменной на зависимую применялись непараметрические аналоги дисперсионного анализа – критерий Краскела-Уоллиса и медианный тест. Для получения достоверности различий между группами, представленными альтернативной вариацией, использовался точный метод Фишера.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного гена rs 666089 ADIPOR1 показал наличие ассоциации аллелей G ($\chi2$ = 134,36, p = 0,0000) и A ($\chi2$ = 29,32, p = 0,0000), а также генотипов GG, GA, AA ($\chi2$ = 141,75, p = 0,0000) с развитием НАЖБП (табл. 1).

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера гена ADIPOR1 в группах здорових с больных НАЖБП

Аллели и генотипы	Без НАЖБП, n=30	С НАЖБП, n=102
Аллель G	61,54%	98,04%
Критерий χ^2 134,36; p<0,001		
Аллель A	84,62%	49,02%
Критерий χ^2 29,32; p<0,001		
GA	46,15%	47,06%
GG	15,38%	50,98%
AA	38,46%	1,96%
Критерий χ^2 141,75; p= p<0,001		

При анализе вклада полиморфного гена ADIPOR1 в развитие НАЖБП оказалось, что распределение генотипов rs 666089 гена ADIPOR1 ассоциировано со степенью выраженности стеатоза, определяемого по индексу H/R. Подтверждением этого является наличие достоверной связи (фи=23,93, p=0,0008) (табл. 2).

Также нами проанализирован вклад каждого из алелей A и G в формирование степени стеатоза печени. Оказалось, что и аллель A , и аллель G ответственны за развитие разной степени стеатоза. При этом влияние аллеля G оказалось более существенным в сравнении с влиянием аллеля A, что подтверждается p=0,0005, критерий χ^2 19,63 в сравнении с p=0,18, критерий χ^2 7,98 (табл. 3).

Таблица 2

Сравнительный анализ распределения генотипов полиморфного маркера rs 666089 гена ADIPOR1 в зависимости от степени стеатоза печени

Степень стеатоза печени	Генотипы rs 666089 ADIPOR1		
	GA	GG	AA
1	48,39%	29,03%	22,58%
2	54,76%	45,24%	0%
3	38,10%	61,90%	0%
p=0,0008, критерий χ^2 23,93			

Таблица 3

Сравнительный анализ распределения аллелей A и G полиморфного маркера rs 666089 гена ADIPOR1 в зависимости от степени стеатоза печени

Степень стеатоза печени	Частота A алеля	
	A -	A +
1	29,03%	70,97%
2	45,24%	54,76%
3	61,90%	38,10%
p=0,18, критерий χ^2 7,98		
Степень стеатоза печени	Частота G аллеля	
	G -	G +
1	22,58%	77,42%
2	0 %	100%
3	0%	100%
p=0,0005, критерий χ^2 19,63		

Из данных табл. 3 следует, что при 1-й степени стеатоза печени доминирует A аллель, а при 3-й – G аллель. Для 2-й степени стеатоза печени характерным является их паритетное соотношение.

Таблица 4

Характеристика метаболических показателей у больных НАЖБП в зависимости от генотипов ADIPOR1

Показатель	Статистические показатели						
	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. отклон.
GG							
Адипонектин, нг/мл	8,96	8,65	3,41	14,73	5,68	12,33	3,22
Инсулин, мкЕд/мл	15,79	15,79	12,38	19,2	12,2	19,8	4,82
ЛПВП, моль/л	1,29	1,25	0,54	3,45	1,04	1,50	0,47
ГГТП, Ед/л	84,31	66	23	510	37	108	88,10
GA							
Адипонектин, нг/мл	10,16	9,87	4,92	16,49	7,47	13,21	3,20
Инсулин, мкЕд/мл	12,68	11,75	4,98	22,92	8,14	18,29	5,40
ЛПВП, моль/л	1,41	1,40	0,6	2,18	1,07	1,73	0,42
ГГТП, Ед/л	67,59	64	0,7	118	47	94	32,31
AA							
Адипонектин, нг/мл	14,72	14,72	14,45	14,98	14,68	15,2	0,37
Инсулин, мкЕд/мл	11,94	9,88	4,92	25,13	8,24	16,84	5,18
ЛПВП, моль/л	1,09	1,08	0,77	1,4	0,68	1.42	0,45
ГГТП, Ед/л	55	55	38	72	36	74	24,04

Для подтверждения существующей связи между полиморфным маркером ADIPOR1 и метаболическими параметрами нами были проанализированы показатели липидного, углеводного обменов, функционального состояния в зависимости от генотипа ADIPOR1 rs 666089. В табл. 4 представлены результаты, имеющие высокий уровень достоверности.

Концентрации изучаемых метаболических показателей у пациентов НАЖБП отличались в зависимости от генотипа ADIPOR1 rs 666089. Более высокие показатели инсулина, гаммаглютамилтранспептидазы (ГГТП) и низкие адипонектина отмечались у пациентов с GG генотипом, при этом достоверно превышая аналогичные показатели носителей GA и AA генотипов. Достоверность различий (p) изучаемых показателей у больных НАЖБП в зависимости от генотипов полиморфного маркера rs666089 гена ADIPOR1 согласно критерию Краскела-Уоллиса составила для адипонектина – 0,0016, для инсулина и ГГТП – p<0,01. Показатели ЛПВП были разнородными в зависимости от генотипа ADIPOR1, что, вероятно, обусловлено неравномерностью распределения пациентов в зависимости от массы тела.

Непараметрические аналоги дисперсионного анализа (критерий Краскела-Уоллиса и медианный тест) позволили выделить группу показателей, достоверно зависящих от степени стеатоза печени, табл. 5.

Таблица 5

Показатели, достоверно зависящие от степени стеатоза печени (критерий Краскела–Уоллиса и медианный тест)

Показатель	p	Медианы		
		Стеатоз печени 1-й степени	Стеатоз печени 2-й степени	Стеатозпечени 3-й степени
ГГТП, Ед/л	< 0,01	42	78	80
Адипонектин, нмоль/л	< 0,01	14,2	9,3	8,1
АСТ, моль/л	0,043	0,3	0,55	0,68
Общий холестерин, моль/л	0,012	4,9	5,8	6,0
ЛПОНП, моль/л	0,0015	0,052	0,67	0,94
жир в печени, %	< 0,01	6	9,2	10,8

Из табл. 5 следует, что показателями, которые достоверно зависят от степени стеатоза печени среди исследуемой выборки пациентов НАЖБП являются уровень адипонектина, ГГТП, АСТ, общего холестерина, ЛПОНП, а также % жира в печени.

Результаты исследования показали, что риск развития НАБП ассоциирован с полиморфизмом гена rs 666089 ADIPOR1. При этом носители аллеля G, гомозиготы по G аллелю имеют более высокие градации стеатоза печени, что свидетельствует о вкладе генетического полиморфизма не только в развитие, но и прогрессирование стеатоза печени. Пациенты НАЖБП, имеющие GG генотип, имеют достоверно более низкие показатели уровня адипонектина и более высокие – уровней инсулина и ГГТП, в сравнении с носителями GA, AA генотипов. Эти факты согласуются с гипотезой о том, что механизм действия адипонектина, вероятно, реализующийся в условиях инсулинорезистентности, включает его прямое влияние на обмен липидов в печени, в результате которого изменяется количество жира в печени.

При этом в опубликованных работах представлены разноречивые результаты. Так, Hara с коллегами утверждает, что экспрессия ADIPOR1 коррелирует с уровнем инсулина [4]. Результаты, полученные Damcott, выявили наличие связи ADIPOR1 с нарушением толерантности к углеводам и СД-2 [3], в то время как результаты работы Tan показали отсутствие этой взаимосвязи [11]. По данным другого исследования [9], ни одна из нуклеотидных последовательностей не была связана с развитием ИР.

Полученные нами данные согласуются с результатами работы N. Stefan, а наличие большего количества жира в печени больных,носителей определенного аллеля, подтверждают гипотезу, согласно которой регуляция накопления жира в печени может отражать связь между полиморфизмом и инсулинорезистентностью [10].

В целом можно констатировать, что у пациентов НАЖБП выделены вариации гена ADIPOR1, которые ассоциированы с формированием ИР и большим содержанием жира в печени, что подтверждает гипотезу, о том, что адипонектин в организме человека может регулировать количество жира в печени и чувствительность к инсулину.

Проведенное исследование позволило сделать следующие **выводы:**

1. Предрасположенность к развитию НАЖБП у пациентов, имеющих метаболические нарушения, обусловлена достоверной ассоциацией аллелей и генотипов полиморфного маркера гена ADIPOR1.

2. Прогрессирование степени стеатоза печени ассоциировано с носительством G аллеля полиморфного гена ADIPOR1.

3. Пациенты НАЖБП GG генотипа полиморфного гена ADIPOR1 имеют более высокие показатели инсулина, гаммаглютамилтранспептидазы и низкие – адипонектина, в сравнении с носителями GA, AA генотипов.

4. У пациентов НАЖБП, носителей G генотипа, показатели адипонектина, гаммаглютамилтранспептидазы, аспарагиновой трансминазы, общего холестерина, а также % жира в печени сопряжены с формированием более тяжелых степеней стеатоза печени.

Литература

1. Balmer, M.L. Significance of serum adiponectin levels in patients with chronic liver disease / M.L. Balmer, J. Joneli, A. Schoepfera // Clinical Science. – 2010. – V. 119. – P. 431-436.

2. Collins, S.C. Adiponectinreceptorgenes: mutationscreeninginsyndromesofinsulinresistanceand associationstudiesfortype 2 diabetesandmetabolictraitsinUKpopulations / S.C. Collins, J. Luan, A.J. Thompsonet al. // Diabetologia. – 2007. – V. 50. – P. 555-562.

3. Damcott, C.M. Genetic variation in adiponectin receptor 1 and adiponectin receptor 2 is associated with type 2 diabetes in the Old Order Amish / C.M. Damcott., S.H. Ott., T.I. Pollin et al. // Diabetes. – 2005. – V .54. – P. 2245-2250.

4. Hara, K. Absence of an association between the polymorphisms in the genes encoding adiponectin receptors and type 2 diabetes / K. Hara, M. Horikoshi, H. Kitazato et al. // Diabetologia. – 2005. – V .8. – P. 1307-1314.

5. Kadowaki, T. Adiponectinandadiponectinreceptors / T. Kadowaki, T. Yamauchi // Endocr.Rev. – 2005. – V. 26. – P. 439-451.

6. Kahn, R. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / R. Kahn, J. Buse, E. Ferrannini, M. Stern // Diabetologia. – 2005. – V. 48. – P. 1684-1699.

7. Lall, C.G. Nonalcoholic fatty liver disease / C.G. Lall, A.M. Aisen, N. Bansal, K. Sandrasegaran // AJR. – 2008. – Vol. 190. – P. 993-1002.

8. Polyzos, S.A. Adipocytokines in insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease: the two sides of the same coin / S.A. Polyzos, J. Kountouras, C.Zavos et al. // Med. Hypotheses. – 2010. – № 74(6). – P. 1089-1090.

9. Siitonen, N. Association of sequencevariations in thegeneencodingadiponect in receptor 1 (ADIPOR1) withbodysizeandinsulinlevels. The Finnish Diabetes Prevention Study / N. Siitonen, L. Pulkkinen, U. Mageret al. // Diabetologia. – 2006. – V. 49. – P. 1795-1805.

10. Stefan, N. Polymorphisms in the gene encoding adiponectin receptor 1 are associated with insulin resistance and high liver fat / N. Stefan, F. Machicao, H. Staiger et al. // Diabetologia. – 2005. – V. 48. – P. 2282-2291.

11. Tan, G.D. Changes in adiponectin receptor expression in muscle and adipose tissue of type 2 diabetic patients during rosiglitazone therapy / G.D. Tan, C. Debard, T. Funahashi et al. // Diabetologia. – 2005. – V. 48. – P. 1585-1589.

12. Vaxillaire, M.Genetic analysis of ADIPOR1 and ADIPOR2 candidate polymorphisms for type 2 diabetes in the Caucasian population / M. Vaxillaire, A. Dechaume, V. Vasseur-Delannoy et al. // Diabetes. – 2006. – V .55. – P. 856-861.

ASSOCIATION OF METABOLIC AND GENETIC MARKERS OF THE RISK AND PROGRESSION OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

O.V. KOLESNIKOVA

Institute of therapy named by L.T. Malaya NAMS of Ukraine, Kharkov

e-mail: igorchupin@yandex.ru

The results of our own research, which suggests that there is a predisposition to the development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with metabolic disorders, are presented. This is due to reliable association of alleles and genotypes of polymorphic marker ADIPOR1 gene. It is shown that the degree of progression of hepatic steatosis associated with carriage of allele G polymorphic gene ADIPOR1. NAFLD patients with GG genotype have higher level of insulin, γ-glutamyltranspeptidase and low adiponectin, compared with carriers of GA, AA genotypes. The carriers of the G genotype of more severe hepatic steatosis related to changes in indicators such as the level of adiponectin, γ-glutamyltranspeptidase, aspartataminotranferase, total cholesterol, and % liver fat, which should be considered in the appointment of therapeutic interventions.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis, receptors of adiponectin, polymorphism in gene ADIPOR1.

УДК 616.24-007.272-036.12+616.37-002-036.12)-085

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ГАЛАВИТ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХОЗЛ И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Н.М. ЖЕЛЕЗНЯКОВА

Харьковский национальный медицинский университет

e-mail: nmz25@mail.ru

В работе показано, что воспалительный процесс в бронхо-легочной системе у больных ХОЗЛ сопровождается увеличением содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО-α и ИЛ-6, циркулирующих иммунных комплексов и изменениями в гуморальном звене иммунитета. Присоединение хронического панкреатита, несмотря на отсутствие активного воспаления в поджелудочной железе, обеспечивает ухудшение этих показателей. Назначение препарата галавит сопровождается положительной динамикой иммунных показателей и приводит к полноценной ремиссии заболевания.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, хронический панкреатит, иммунная система, лечение.

Проблема течения и лечения сочетанных заболеваний внутренних органов остается одной из актуальных в современной клинике внутренних болезней. Это обусловлено тем, что наличие двух и более заболеваний у конкретного больного требует уточнения отдельных патогенетических звеньев и, на этом основании, разработки адекватной терапии. Однако одной из проблем при сочетанной патологии является полипрагмазия, когда врачом проводится попытка коррекции всех или большинства звеньев патогенеза и назначение лекарственных препаратов осуществляется в полном объеме. При этом в большинстве случаев можно достичь не клинического улучшения состояния больного, а появление новой симптоматики, ухудшающей прогноз заболевания. Избежать полипрагмазии можно в ситуации определения общих звеньев патогенеза заболеваний и подбора терапии, которая в равной степени обеспечит контроль или коррекцию выявленных нарушений.

Среди хронических неинфекционных заболеваний внутренних органов, имеющих рецидивирующее прогрессирующее течение, довольно часто наблюдается сочетание хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и хронического панкреатита (ХП). Частая коморбидность данных нозологических форм обусловлена не только их значительной распространенностью, но и рядом факторов, провоцирующих их возникновение. Так, табакокурение, избыточное употребление алкоголя, вирусная и бактериальная инфекция служат теми отправными точками, которые могут привести как к возникновению ХОЗЛ и хронического панкреатита, так и способствовать их обострению, а следовательно, и прогрессированию.

Хроническое обструктивное заболевание легких в мире входит в пятерку наиболее распространенных хронических заболеваний внутренних органов и является одной из ведущих причин смертности населения экономически развитых стран [6, 7]. Распространенность ХОЗЛ составляет около 1% во всех возрастных группах, а у лиц старше 40 лет она может достигать 10% и более [6, 7].

По данным ВОЗ, в мире зарегистрировано более 210 млн пациентов, страдающих хроническим обструктивным заболеванием легких, а, согласно последнему отчету Глобальной Инициативы ХОЗЛ (GOLD, 2011), данная патология занимает четвертое место среди ведущих причин смерти в мире [6, 7].Прежде всего, данное обстоятельство связывают с увеличением числа лиц, злоупотребляющих курением: от курения ежегодно умирает почти 6 млн человек во всем мире, т.е. каждые 6 секунд табак уносит одну жизнь. Высокий уровень смертности от курения и его осложнений зарегистрирован в России (340 тыс. смертей ежегодно). Высказано предположение, что если курение будет распространяться с такой скоростью, то уже к 2020 году смертность увеличится до 7,5 млн, а к 2030 году – до 10 млн человек в год, что составит более 10% от общей смертности [6, 7]. Другим неблагоприятным фактором, провоцирующим и способствующим прогрессированию ХОЗЛ, является загрязнение окружающей среды катастрофически растущим количеством транспорта и вредных производств. Данные обстоятельства, по прогнозам экспертов ВОЗ, приведут к росту смертности от ХОЗЛ в течение следующих десяти лет на 10%, а к 2030 ХОЗЛ займет третье место среди причин смерти [6, 7].

В свою очередь, официальная статистика относительно хронического панкреатита является спорной, т.к., учитывая особенности расположения органа и клиническую симптоматику, большинство исследователей отмечает, что на практике наблюдается как завышение цифр при поста-

новке диагноза, так и ее недооценка. Распространенность хронического панкреатита в общей структуре болезней пищеварительного тракта не одинакова в разных странах мира. Так, если среди населения Европы и США она составляет 26 случаев на 100 тыс. жителей, то на юге Индии – 114-200 случаев [4].

Таким образом, с учетом распространенности заболеваний, времени возникновения данных нозологических форм (молодой и средний возраст больных), хронического характера течения и ряда общих этиологических факторов, сочетание ХОЗЛ и хронического панкреатита – ожидаемо, а их прогрессирование – предопределено.

Приведенные рядом исследователей данные позволяют констатировать, что хронический характер нозологий и их прогрессирование обусловлены изменениями в иммунном гомеостазе с развитием вторичного иммунодефицита [5, 8]. При этом негативное влияние на глубину данных нарушений оказывает наличие возбудителя в организме больных при обострении бронхолегочной инфекции, неадекватность терапевтических мероприятий (нерациональная по срокам и комбинации схема антибиотикотерапии), частое обострение заболеваний, отсутствие коррекции иммунных нарушений, что довольно часто сопровождается развитием неполноценной клинической и лабораторной ремиссии.

Целью нашей работы была оценка иммунного статуса больных с сочетанным течением ХОЗЛ и хронического панкреатита с последующим обоснованием использования иммуномодулирующей терапии.

Для реализации поставленной цели в работе решались следующие задачи: оценить состояние иммунного гомеостаза путем определения содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-6, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и иммуноглобулинов класса А, М и G; провести оценку эффективности препарата «Галавит» в комплексной терапии пациентов с сочетанным течением ХОЗЛ и хронического панкреатита.

Материалы и методы исследования. В работе приняло участие 72 больных с сочетанным течением ХОЗЛ и хронического панкреатита в возрасте 49,5±7,4лет (основная группа). Большинство составили мужчины – 51 (70,8%). 27 больных с изолированным ХОЗЛ вошли в группу сравнения, которая по всем основным параметрам соответствовала основной группе. Контрольные показатели исследуемых параметров были получены при обследовании 20 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста

Диагноз ХОЗЛ был установлен на предыдущих этапах обследования и лечения больных с учетом данных анамнеза, клинических проявлений заболевания и результатов дополнительных методов исследования. При этом клиническая стадия заболевания была диагностирована в процессе наблюдения за больным и с учетом результатов спирометрии, что позволило установить I ст. у 23 пациентов и II ст. – у 49. Все больные находились на стационарном лечении в связи с обострением бронхолегочной инфекции.

Структура диагноза хронического панкреатита отвечала Марсельско-Римской классификации и предполагала проведение комплексного анализа клинико-анамнестических данных, результатов УЗ исследования и оценку экскреторной – путем определения эластазы-1 в кале – и инкреторной – при проведении глюкозо-толерантного теста (ГТТ) – функции поджелудочной железы.

При этом экскреторная недостаточность ПЖ легкой степени регистрировалась у 27 больных, средней степени – у 45. Больные с нарушением инкреторной и выраженным нарушением экскреторной функции железы к работе не привлекались.

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных определялось с использованием стандартного набора реагентов ProCon ООО «Протеиновый контур» (СПб., Россия).

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в сыворотке крови больных определяли методом, основанным на способности полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000 Да при низких концентрациях (3,5%) преципитировать иммунные комплексы, с последующим измерением оптической плотности раствора на спектрофотометре СФ-26 при длине волны 280 нм и выражали в условных единицах.

Показатели специфического гуморального иммунитета определяли по содержанию иммуноглобулинов класса А, М и G с использованием метода радиальной иммунодиффузии в геле по Mancini et al. Расчет содержания их в периферической крови проводился путем сравнения полученного радиуса со стандартной логарифмической шкалой.

С целью коррекции изменений в иммунной системе использовали препарат галавит, который назначали в дозе 100 мг в/м ежедневно в течение 5 дней с последующим введением препарата в аналогичной дозе через день; на курс 10 инъекций. «Галавит» является производным аминофталгидрозида (5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-диона натриевая соль). Выбор препарата был обусловлен наличием у данного лекарственного средства, кроме ярко выраженных иммуномодулирующих свойств, зарегистрированного противовоспалительного действия, что особенно важно в условиях обострения заболевания [2].

Основные свойства препарата реализуются через его способность влиять на функциональную и метаболическую активность макрофагов и обратимо (на 6-8 часов) ингибировать избыточный синтез фактора некроза опухолей-α, интерлейкина-1, -6 и других провоспалительных цитокинов, стимулировать бактерицидную активность нейтрофилов крови и усиливать фагоцитоз. Кроме этого, препарат оказывает антиоксидантное действие [2].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью лицензионных программ «Microsoft Excel» и «Statistica 6.0». При этом вычислялись средние величины (M), их ошибки (m) с применением непараметрических методов статистики (критерий Манна-Уитни). Различия в показателях считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование показало, что активный воспалительный процесс в бронхо-легочной системе у больных ХОЗЛ сопровождался повышением содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-6 (табл. 1).

Таблица 1

Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови обследованных лиц

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=20)	Больные с ХОЗЛ (n=27)	Больные с ХОЗЛ и ХП (n=72)
ИЛ-1, ммоль/л	26,0±1,6	43,9±2,6*	72,6±2,7*/**
ФНО-α, моль/л	24,2±1,5	39,5±2,3*	92,7±2,4*/**
ИЛ-6, ммоль/л	42,5±2,5	41,7±1,9	86,2±4,2*/**

Примечание. $p<0,05$: * – при сравнении с аналогичными показателями группы контроля; ** – при сравнении с аналогичными показателями группы сопоставления.

Таким образом, активная стадия заболевания у больных ХОЗЛ сопровождается развитием воспалительного процесса в бронхо-легочной системе, что подтверждается увеличением показателей ранних острофазовых реакций (ИЛ-1, ФНО-α), а также позднего острофазового ответа (ИЛ-6). В то же время у больных основной группы выраженность данных показателей имела достоверное отличие от величин контроля и группы сравнения. Так, содержание ИЛ-1 увеличивалось в 2,8 раз в сравнении с контролем и в 1,7 раз при сравнении с группой больных изолированным ХОЗЛ. Аналогичные закономерности отмечались при сравнении других цитокинов. При отсутствии активного воспалительного процесса в поджелудочной железе (по оценке клинической симптоматики) данное обстоятельство можно объяснить сохраняющейся иммунологической активностью органа, что в итоге обусловит латентное течение заболевание и его прогрессирование. Этот феномен довольно часто наблюдается у больных ХП, когда при отсутствии основных клинических проявлений заболевания постепенно развиваются фиброзные изменения в железе (по данным УЗИ) с формированием инкреторной или экскреторной недостаточности. Т.е. у определенного количества больных с ХП прогрессирование заболевания происходит латентно, чему способствует не только постоянная напряженность иммунитета, обусловленная какими-либо внутренними факторами среды, но и воздействие антигенных образований (ЦИК), формирование которых является проявлением иммунного компонента патологии. Этот тезис подтверждался при исследовании ЦИК у данных пациентов. Так, у больных как основной группы, так и группы сравнения содержание иммунных комплексов достоверно ($P<0,05$) превышало показатели нормы (0,46±0,02 и 0,32±0,04 ед. опт. плотности соответственно при контроле – 0,12±0,07 ед. опт. плотности), что указывало на непрерывность иммунологического процесса.

Содержание исследуемых иммуноглобулинов в группах имело разнонаправленное значение (табл. 2).

Таблица 2

Содержание иммуноглобулинов класса A, M и G у обследованных лиц

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=20)	Больные с ХОЗЛ (n=27)	Больные с ХОЗЛ и ХП (n=72)
IgA, %	3,18±0,12	1,13±0,14*	4,2±0,3*/**
IgM, %	1,2±0,11	0,58±0,2*	2,4±0,2*/**
IgG, %	12,3±0,1	18,97±0,46*	17,6±0,4*/**

Примечание. $p<0,05$: * – при сравнении с аналогичными показателями группы контроля; ** – при сравнении с аналогичными показателями группы сопоставления.

Таким образом, воспалительный процесс в бронхо-легочной системе при обострении ХОЗЛ у больных с коморбидной патологией сопровождается напряжением в иммунной системе, что обусловливает хроническое рецидивирующее течение заболеваний и, следовательно, развитие осложнений. Полученные результаты дали основание для проведения терапии, направленной на

коррекцию выявленных нарушений. С этой целью больные с ХОЗЛ и ХП были распределены на 2 группы репрезентативные по основным параметрам. В первую группу вошло 39 больных, получавших общепринятую терапию. Больным основной группы (33 пациента) дополнительно назначали галавит в дозе 100 мг в/м ежедневно в течение 5 дней с последующим введением препарата в аналогичной дозе через день; на курс 10 инъекций.

Проведенное исследование показало, что применение галавита в комплексной терапии пациентов с коморбидным течением ХОЗЛ и хронического панкреатита приводит к положительной клинической динамике заболевание, время возникновения которой в среднем на 2-3 дня опережало таковое в группе с общепринятой терапией. При этом динамика в изучаемых показателях была зафиксирована в обеих группах, однако в группе сравнения они не достигали величин и достоверно отличались от таковых в основной группе, а некоторые – лишь носили характер тенденции (табл. 3).

Таблица 3.

Динамика отдельных иммунологических показателей в процессе лечения больных с сочетанным течением ХОЗЛ и ХП

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=20)	Больные с ХОЗЛ и ХП до лечения (n=72)	Больные с ХОЗЛ и ХП после лечения (n=72)	
			Основная группа (n=33)	Группа сравнения (n=39)
ИЛ-1, ммоль/л	26,0±1,6	72,6±2,7	31,9±1,4*/**/***	49,6±1,8*/**/***
ФНО-α,ммоль/л	24,2±1,5	92,7±2,4	33,4±1,7*/**/***	56,2±2,9*/**/***
ИЛ-6, ммоль/л	42,5±2,5	86,2±4,2	54,2±2,2*/**/***	65,1±1,9*/**/***
ЦИК, ед. опт.плотности	0,12±0,07	0,46±0,02	0,21±0,02*/**/***	0,38±0,01*/**/***
IgA, %	3,18±0,12	4,2±0,3	4,8±0,1*/**/***	4,1±0,2*/***
IgM, %	1,2±0,11	2,4±0,2	1,47±0,2**/***	2,23±0,2*/***
IgG, %	12,3±0,1	17,6±0,4	14,1±0,2*/**/***	16,3±0,4*/**/***

Примечание. p<0,05: * – при сравнении с аналогичными показателями группы контроля; ** – при сравнении с аналогичными показателями до лечения; *** – при сравнении с аналогичными показателями между группами после лечения.

Наиболее существенные изменения в изучаемых показателях были достигнуты при динамическом наблюдении за содержанием провоспалительных цитокинов. Так, уровень ИЛ-1 в и ФНО-α в основной группе больных практически приближался к норме, при этом содержание ИЛ-6 оставалось достаточно повышенным. Наличие такого диссонанса в содержании изучаемых цитокинов можно объяснить следующим образом. ИЛ-1 и ФНО-α являются быстрореагирующими провоспалительными цитокинами, появляющимися в очаге поражения в течение первых 1-2 часов. По мере стихания воспаления уровень их снижается [1, 3]. В то же время, ИЛ-6 – это цитокин позднего острофазового ответа и его появление в очаге регистрируется не ранее 48 часов от начала процесса. Именно ИЛ-6 обеспечивает заключительную фазу воспаления – активацию противоспалительных цитокинов[1, 3]. В таком случае сохраняющееся повышение ИЛ-6 у больных основной группы можно связать с активным и, по-видимому, более полноценным завершающим «аккордом» патологического процесса.

Динамика показателей иммуноглобулинов была менее выраженной, однако положительные изменения тоже имели место, в отличие от группы сравнения, в которой значение данных показателей в процессе лечения практически не менялись

Таким образом, коррекция выявленных нарушений, возникающих при хроническом рецидивирующем течении ХОЗЛ и ХП, дает возможность достичь не только клинической, но и иммунологической ремиссии заболевания и, следовательно, предотвратить прогрессирование патологического процесса.

Выводы. У больных ХОЗЛ активный воспалительный процесс в бронхо-легочной системе сопровождается напряжением в показателях иммунной системы, что проявляется увеличением содержания провоспалительных цитокинов, ЦИК и изменениями в гуморальном звене иммунитета.

При сочетанном течении ХОЗЛ и хронического панкреатита, несмотря на отсутствие клинической симптоматики обострения ХП, изменения в показателях иммунной системы имеют достоверные отличия, что позволяет предположить отсутствие полноценной иммунологической ремиссии заболевания.

Наличие выраженных изменений в иммунной системе у больных ХОЗЛ и хроническим панкреатитом, итогом которых является формирование вторичного иммунодефицита, обусловливает негативное влияние каждой нозологической формы, обеспечивает прогрессирование заболевания и формирование осложнений.

С целью коррекции выявленных нарушений в иммунной системе рекомендуется проведение комплексной терапии с дополнительным использованием препарата «Галавит».

Перспективным направлением является дальнейшее катамнестическое наблюдения за эффективностью терапии у больных с коморбидным течением ХОЗЛ и хронического панкреатита.

Литература

1. Дранник, Г.Н. Клиническая иммунология и алергологія : пособие / Г.Н. Дранник. – 4-е изд., доп. – К. : Полиграф плюс, 2010. – 552 с.
2. Латышева, Т.В. Новые возможности направленной иммунологической коррекции на примере отечественного иммуномодулятора «Галавит» / Т.В. Латышева, О.А. Щербакова // Российский аллергологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 56-60
3. Мейл, Д. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот, А. Ройт. – М .: Логосфера, 2007. – 556 с.
4. Савустьяненко, А.В. К вопросу о хроническом панкреатите / А.В. Савустьяненко // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 18(387). – С. 14-15.
5. Fabbri, L.M. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? / L.M. Fabbri, K.F. Rabe// Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 797-799.
6. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from: http://www.goldcopd.org/.
7. Source: World Health report. World Health Organization. Available from URL: http://www.who.int/respiratory/copd/en/.
8. Wouters, T. Systemic Inflammation in Asthma and COPD / T. Wouters, K. Reynaert, K. Dentener et al. // Proc. Am. Thorac. Soc. – Vol. 6. – 2009. – P. 638-647.

USAGE OF IMMUNOMODULATOR GALAVIT IN TREATMENT OF PATIENTS WITH COMBINED COURSE OF COPD AND CHRONIC PANCREATITIS

N.M.ZHELEZNIAKOVA

Kharkiv National Medical University

e-mail: nmz25@mail.ru

It is shown that the inflammatory process in the bronchopulmonary system in patients with COPD is accompanied by an increase in the content of pro-inflammatory cytokines IL-1, TNF-α and IL-6, circulating immune complexes and changes in humoral immunity. Joining chronic pancreatitis, despite the absence of active inflammation in the pancreas, enables the deterioration of these indicators. Usage of galavit accompanied by positive dynamics of immune parameters and leads to a complete remission.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, chronic pancreatitis, immune system, treatment.

УДК 616.611-002+616-005.41-085:616.155.33

ВЛИЯНИЕ КАРДИОАРГИНИНА НА ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МОНОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

И.И. ТОПЧИЙ
П.С. СЕМЕНОВЫХ
В.Ю. ГАЛЬЧИНСКАЯ
А.Н. КИРИЕНКО
В.П. ДЕНИСЕНКО
Н.В. ЕФИМОВА

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

e-mail: polina.info@mail.ru

В статье изложены данные исследования влияния кардиоаргинина на экспрессию CD16 и CD95 моноцитами крови у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). Значительное повышение числа CD16+ и CD95+ клеток, выявленное во всех группах обследованных, свидетельствует об активации процессов воспаления и апоптоза и может быть независимым фактором риска развития ИБС при ХГН. Кардиоаргинин, ликвидируя дефицит оксида азота в почечной ткани и сосудистом русле, корректирует функциональные показатели моноцитов и способствует уменьшению сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, ишемическая болезнь сердца, моноциты, кардиоаргинин, экспрессия CD16, апоптоз.

Актуальность проблемы кардиоренальных взаимоотношений в настоящее время не вызывает сомнений. Известно, что сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности у лиц с заболеваниями почек. Общепризнанным является факт взаимного отягчающего влияния ишемической болезни сердца (ИБС) и патологии почек, в частности хронического гломерулонефрита [1, 2]. Кроме того, сочетание ХГН и ИБС ассоциируется с одновременными изменениями как кардиальной, так и почечной функций. Эти изменения опосредуются разными патофизиологическими механизмами, способствуют взаимному прогрессированию сочетанных заболеваний, оказывают неблагоприятное синергическое влияние на ближайший и отдаленный прогноз и затрудняют лечение больных. В этой связи большое значение приобретает исследование механизмов, которые обусловливают возникновение, клинические проявления и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний у больных с патологией почек [1-4].

Согласно клиническим и экспериментальным данным принципиальную роль в формировании ренальной патологии и сердечно-сосудистых осложнений играют воспалительные реакции. Центральными элементами воспаления и иммунитета являются моноциты, которые выполняют такие важные функции, как фагоцитоз, экспрессия антигенов и продукция цитокинов. Провоспалительные медиаторы, секретируемые моноцитами, могут способствовать развитию заболеваний как почек, так и сердечно-сосудистой системы. Нарушение воспалительного ответа в сочетании с такими факторами, как дислипидемия, повышенное кровяное давление и т.д., в конечном итоге может приводить к атеросклерозу [6-9]. Кроме того, адгезия моноцитов к эндотелию, последующая их миграция в интиму является важным этапом в развитии атеросклеротических повреждений.

Основой взаимодействия клеток иммунной системы между собой, с сосудистым эндотелием и с межклеточным матриксом является рецепторный аппарат клеточной мембраны. Для обозначения мембранных молекул (поверхностных маркеров клеток) разработана международная номенклатура CD-антигенов, основанная на выявлении маркеров с помощью группы (кластера) моноклональных антител. В циркулирующей крови сосуществуют разные субпопуляции моноцитов с определенными фенотипическими свойствами. Определение CD-маркеров в настоящее время широко используется для исследования количества и функциональной активности разных субпопуляций иммунокомпетентных клеток. Одним из основных CD-маркеров моноцитов/макрофагов является CD16 Fc-рецептор IgG, относящийся к суперсемейству иммуноглобулинов [10, 11]. Экспрессия CD16 на моноцитах или макрофагах способствует активации клеток и секреции провоспалительных цитокинов. В норме моноциты, экспрессирующие CD16, составляют около 8% всей моноцитарной популяции. CD16-позитивные моноциты демонстрируют более выраженную фагоцитарную активность, чем CD16-негативные клетки, что обусловлено более высокой секрецией интерлейкинов и различных антигенов гистосовместимости. По своим характеристикам клетки этой субпопуляции соответствуют тканевым макрофагам, их количество в значительной степени возрастает (> 20%) при острых и хронических заболеваниях, сопровождающихся воспалительными процессами. Несмотря на интенсивные исследования в этом направлении, экс-

прессия CD16 антигена моноцитами у больных ИБС в сочетании с почечной патологией практически не изучена.

Кроме CD16 к наиболее значимым маркерам функциональной активности клеток относится трансмембранный гликопротеин CD95 (Fas, APO-1) – первый специализированный рецептор для индукции апоптоза – программируемой гибели клеток. CD95 принадлежит к семейству рецепторов фактора некроза опухолей (TNF). Именно процент $CD95^{+}$клеток в крови считается количественным показателем готовности клеток к апоптозу [10, 11]. Изменения апоптоза выявлены на уровне не только соматических клеток, но и клеток периферической крови, в частности моноцитов. Вместе с тем, окончательно не изучена роль этих нарушений в патогенезе таких заболеваний как ХГН и ИБС и их зависимость от применяемой фармакотерапии.

В настоящее время ведется активный поиск новых препаратов, а также создание новых схем медикаментозной коррекции атерогенных факторов при ХГН. Поскольку развитие сосудистой патологии определяется дисбалансом в системе оксида азота (NO), то особого внимания при решении этой проблемы заслуживает применение в терапии больных с коморбидной патологией донаторов NO, а именно препаратов аминокислоты L-аргинина [12, 13]. К таким лекарственным средствам относится кардиоаргинин. Данный препарат содержит L-аргинин, который является субстратом для NO-синтазы – фермента, катализирующего синтез оксида азота в клетках.

В связи с вышеизложенным, мы изучали влияние кардиоаргинина на экспрессию CD16- и CD95-антигенов моноцитами периферической крови больных ХГН в сочетании с ИБС.

Материалы и методы. В наше исследование было включено 85 человек. У 42 больных основной группы был диагностирован ХГН в сочетании с ИБС. В группу сравнения вошло 43 больных ХГН без ИБС. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц. Группы обследованных были сопоставимы по возрасту и полу.

Диагноз ХГН устанавливали согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Диагноз ИБС был установлен согласно классификации, утвержденной в 2001 году VI Национальным Конгрессом кардиологов и включенной в МКБ-10.

Пациенты с хроническим пиелонефритом, эндокринной патологией, гематологическими, инфекционными, онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом были исключены из исследования.

В диагностическом процессе использовали стандартные методы опроса и обследования больных с учетом жалоб, анамнеза заболевания и данных объективного обследования. Проводили измерение артериального давления, определяли уровень протеинурии, концентрацию креатинина, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта-Голта. С целью верификации диагноза ИБС у больных ХГН дополнительно проводили велоэргометрию.

В зависимости от назначенных схем лечения больных с сочетанной патологией распределили на 2 группы. Первую составили пациенты с ХГН и ИБС, которые получали базовую терапию: ингибитор АПФ периндоприл в дозе 5-10 мг в сутки, β-адреноблокаторы бисопролол или карведилол в дозе, зависимой от ЧСС, антагонист кальция амлодипин в дозе 5-10 мг в сутки в зависимости от уровня артериального давления, статины, ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг в сутки, и 12% больных получали нитропрепараты при наличии приступов стенокардии напряжения. Во вторую группу вошли пациенты с ИБС и ХГН, которые получали базовую терапию и дополнительно кардиоаргинин. Препарат вводили внутривенно капельно в суточной дозе 10 мл (1700мг аргинина аспарагината и 1400мг диаргинина сукцината) в 200мл 0,9% раствора хлорида натрия 10 суток с дальнейшим пероральным приемом препарата 7,5 мл в сутки на протяжении двух недель.

Исследование экспрессии CD16 и CD95 моноцитами периферической крови проводили при поступлении больного в стационар и после окончания курса лечения. Моноциты выделяли из периферической крови путем градиентного центрифугирования. Количество CD16+ и CD95+ клеток оценивали непрямым иммуноцитохимическим методом с использованием моноклональных антител к антигенам CD16 и CD95 (ООО «Сорбент», Москва).

Статистическую обработку проводили с помощью компьютерных программ «SPSS 13», «Microsoft Excel 2000». Для определения различий между группами применяли методы непараметрической статистики: для связанных выборок (динамика лечения) использовали критерий Вилкоксона; для несвязанных выборок – критерий Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p<0,05$. Данные представлены как среднее значений, которые измеряли в двух параллельных пробах ($\overline{X}$), и стандартная ошибка ($S_{\overline{X}}$).

Результаты. Выполненное нами исследование выявило существенное превалирование CD16 положительных клеток у больных с коморбидной патологией в сравнении с контрольной группой (Рис. 1). Так, при ХГН уровень CD16+ клеток составлял (19,56 ± 1,94) %, при сочетании ХГН с ИБС – (26,84 ± 2,12) %, контроль – (7,65 ± 1,02) %.

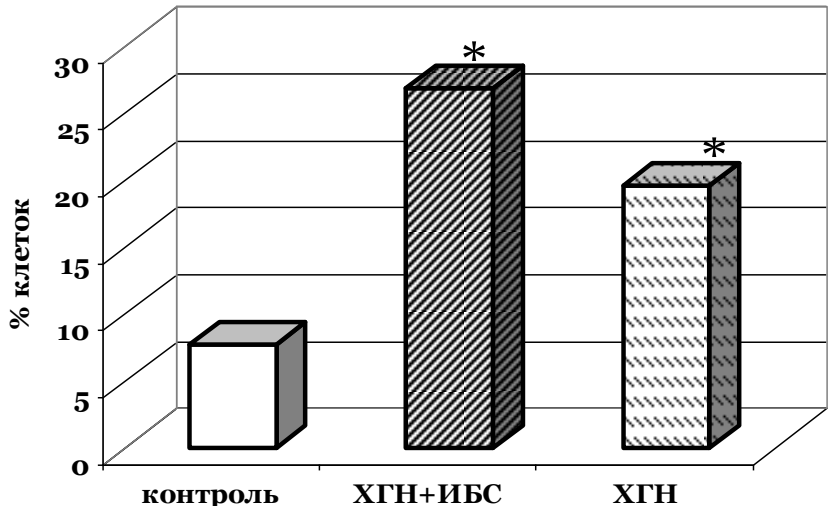


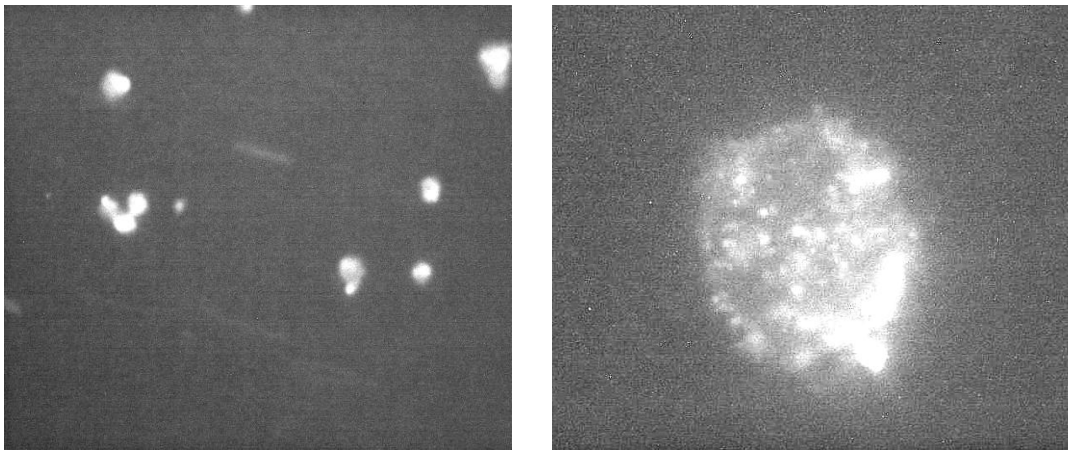
Рис. 1. Процентное содержание CD16 положительных клеток у обследованных больных и здоровых доноров

Примечание. * – различия между показателями у больных и здоровых статистически достоверны (p<0,05).

Образцы микрофотографий экспрессии CD16 антигена моноцитами представлены на рис. 2.

Необходимо отметить, что увеличение процентного содержания CD16+ моноцитов не было связано с сопутствующей вирусной или неспецифичной бактериальной инфекцией.

Что приводит к экспансии субпопуляций CD16+ in vivo, в данное время неизвестно, но в экспериментах показано, что дифференцировке CD16- моноцитов в CD16+ моноциты могут способствовать некоторые цитокины [13, 14]. Для ответа на вопрос, является ли повышение уровней цитокинов следствием или причиной популяционного дисбаланса моноцитов, нужны дальнейшие исследования. Важно отметить, что терапия, направленная на снижение иммунной активации и предотвращение воспалительных процессов, существенным образом снижает количество CD16+ моноцитов [25, 26].



А Б

Рис. 2. Экспрессия CD16 антигена моноцитами при хронической болезни почек
(А). Иммунофлуоресценция, ×400.
CD16+ моноцит (Б). Иммунофлуоресценция, ×900

Повышение количества CD16+моноцитов при заболевании почек приводит к последующему увеличению экспрессии межклеточных молекул адгезии и их рецепторов. Последнее способствует активной адгезии клеток к эндотелию и их миграции к тканям [11, 14].

Показано, что снижение содержания в сыворотке ЛПВП, повышение уровня триглицеридов и высокие значения маркеров воспаления характерны как для больных ХГН, так и для больных с кардиоваскулярными осложнениями. Данные обстоятельства могут быть тесно связаны с изменениями фенотипических характеристик циркулирующих моноцитов. Так, при исследовании моноцитов крови выявлена корреляция процента CD16+ моноцитов и липидов [11], а у больных с

гиперхолестеринемией высокие уровни ЛПНП ассоциировались с повышенным количеством CD16+ клеток. В исследовании, которое включало более чем 200 больных ИБС, повышенное количество CD16+ отмечено у большинства обследованных. Приводятся данные о повышенном миграционном потенциале субэндотелиальных CD16+моноцитов, тем не менее, остается невыясненным, повышает ли это уровень макрофагальной инфильтрации атеросклеротической бляшки [15].

Как уже отмечалось выше, атеросклероз связан с изменением липидного профиля, инфекцией и воспалением артериальной стенки. На ранних стадиях заболевания в зонах атеросклеротических поражений накапливается воспалительный инфильтрат, в котором преобладают макрофаги. Как было показано, эти макрофаги активно экспрессируют CD16 [11].

Полученные нами результаты показывают, что у больных ХГН в сочетании с ИБС отмечается значительное повышение числа CD16+ клеток и изменяется фенотип популяции моноцитов. Рост количества провоспалительных моноцитов свидетельствует об активации процессов воспаления и может быть независимым фактором риска развития ИБС при ХГН. Таким образом, CD16+моноциты могут принимать участие в патогенезе ХГН и в развитии сердечно-сосудистых осложнений, способствуя повреждению эндотелия.

При исследовании готовности клеток к апоптозу было установлено, что количество CD95+моноцитов в крови повышается у всех обследованных больных по сравнению с контролем (рис. 3). В частности, при ХГН уровень CD95+моноцитов составил (18,85 ± 1,67) %, а при сочетании ХГН с ИБС – (23,88 ± 2,52) , контроль – (14,05 ± 1,17) %.

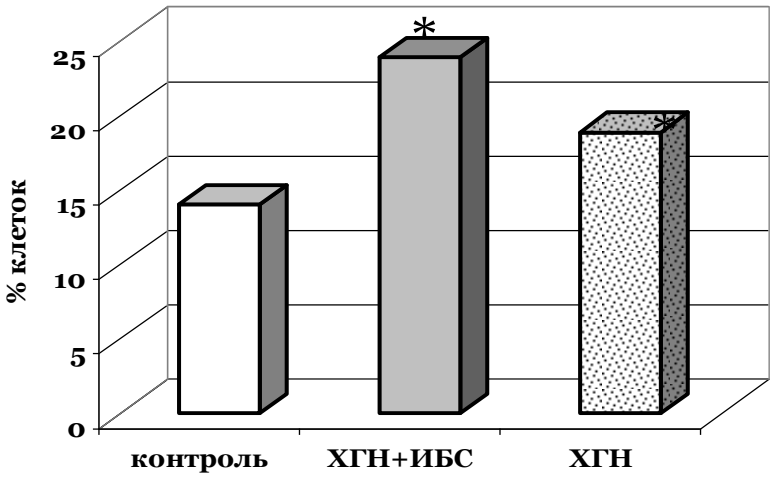


Рис. 3. Процентное содержание CD95 положительных клеток у обследованных больных и здоровых доноров

Примечание. * – различия между показателями у больных и здоровых статистически достоверны (p<0,05).

У больных ХГН в сочетании с ИБС повышение количества CD95+-клеток было наиболее демонстративным. Это означает, что у всех обследованных больных, а особенно при коморбидной патологии, готовность клеток к апоптозу более выражена, чем у здоровых. На наш взгляд, это повышение свидетельствует об избыточной стимуляции клеток и может иметь адаптивно-приспособительный (компенсаторный) характер. Вместе с тем следует понимать, что чрезмерная апоптотическая активность может привести к срыву компенсаторных механизмов и вызвать отрицательные последствия.

Как свидетельствуют данные литературы, экспрессия CD95-антигена изучалась при разных соматических заболеваниях, в частности и при патологии почек [16]. Методом иммунофлюоресценции показана повышенная экспрессия антигена в почках при гломерулонефрите. Методом двойного окрашивания показали, что при этом заболевании антиген экспрессируют мезангиальные клетки и лейкоциты, которые инфильтрируют мезангий. Кроме того, in situ в гломерулах обнаружили мРНК других маркеров апоптоза. Одновременно с экспрессией CD95-антигена выявили повышенную фрагментацию ДНК в интрагломерулярных клетках. Авторы пришли к выводу, что CD95-антиген регулирует некоторые типы заболеваний почек у человека [16]. D.Verzola и соавторы использовали различные методы для исследования апоптоза и его эффекторов в почечных биоптатах пациентов со II типом сахарного диабета на различных стадиях заболевания [17]. Их исследование показало демонстративное повышение апоптоза и экспрессии его маркеров в зависимости от стадии заболевания. Наиболее высокие показатели авторы выявили на поздних стадиях заболевания. Несмотря на интенсивность исследований, посвященных апоптозу, к настоящему времени нет единой мысли о характере и причинах его нарушений в процессе развития ХГН и ИБС, тем не менее, можно с уверенностью говорить, что высокий уровень воспаления, протеинурии, дислипи-

демии значительно повышают апоптотическую активность иммунокомпетентных клеток. Вполне возможно, что повышение апоптотической активности клеток является принципиальным для реализации основных эффектов этих патогенетических факторов.

Выявленное нами повышение апоптотической готовности моноцитов крови при ХГН в сочетании с ИБС, вероятнее всего, ассоциировано с хронической клеточной активацией, вызванной разными стимулами: дислипидемия, уремия, артериальная гипертензия, избыточная продукция провоспалительных цитокинов и других патогенных факторов. Поскольку апоптоз имеет существенное значение в процессах патогенеза как ХГН, так и ИБС, изменения его активности у больных имеют безусловное прогностическое значение и могут служить критерием эффективности терапии.

Использование комплексной терапии с применением кардиоаргинина приводило к существенному снижению количества CD16+моноцитов на 33,1% и уменьшению уровня экспрессии CD95 на 26,8% по сравнению с показателями до лечения (см. табл.). Коррекция уровня активированных моноцитов/макрофагов (экспрессия CD16) под влиянием кардиоаргинина свидетельствует о довольно значительном противовоспалительном эффекте этого препарата. Снижение апоптотической готовности моноцитов (экспрессия CD95 антигена) вероятнее всего происходит за счет антиоксидантного влияния кардиоаргинина.

Таблица

Влияние кардиоаргинина на экспрессию CD16 и CD9 моноцитами у больных ИБС на фоне ХГН

Показатель	Количество CD16+моноцитов, %	Количество CD95+моноцитов, %
До лечения (n=42)	26,84±2,12	23,88±2,52
После лечения (n=42)	18,34±1,42*	17,14±1,15*

Примечание. * – достоверно по сравнению с показателями до лечения, p< 0,05.

Полученные нами данные подтверждаются рядом других исследований. В частности, J. George и соавторы (2004) выявили снижение активации периферических Т-лимфоцитов и маркеров оксидативного стресса через 1 месяц от начала терапии L-аргинином в дозе 6 г в сутки у пациентов с нестабильной стенокардией [18]. P. Lucotti (2009) в рандомизированном двойном слепом исследовании при участии пациентов после аортокоронарного шунтирования на фоне лечения L-аргинином установили снижение уровней адипонектина, провоспалительных цитокинов и показателей эндотелиальной дисфункции наряду с увеличением уровня цГМФ [12].

Известно, что в поддержании сосудистого гомеостаза, регуляции оксидативных процессов, уровней пролиферации и апоптоза существенную роль играет оксид азота (NO). Кроме того, NO имеет ангиопротективные свойства [19]. NO также блокирует агрегацию тромбоцитов и стимулирует фибринолитические процессы. Кроме того, NO отвечает за противовоспалительные эффекты, а именно уменьшение экспрессии молекул клеточной адгезии и угнетение высвобождения хемокинов, в частности моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 типа (МХП-1). По всей вероятности, кардиоаргинин, ликвидируя дефицит оксида азота в почечной ткани и сосудистом русле, корректирует функциональные показатели моноцитов, снижает чрезмерную продукцию МХП-1 и способствует уменьшению сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных.

Таким образом, представленные данные указывают на целесообразность использования в комплексном лечении больных ХГН в сочетании с ИБС препаратов, которые содержат аргинин, в частности кардиоаргинина.

Выводы.

У больных ХГН в сочетании с ИБС отмечается значительное повышение числа CD16+ клеток и изменяется фенотип популяции моноцитов, что свидетельствует об активации процессов воспаления и может быть независимым фактором риска развития ИБС при ХГН.

При ХГН в сочетании с ИБС возрастает апоптотическая готовность моноцитов крови, что выражается в повышении экспрессии CD95.

Выявленные нарушения имеют прогностическое значение и могут служить критерием эффективности терапии и обусловливают более активное применение у больных ХГН специфической противовоспалительной терапии.

Кардиоаргинин, снижая дефицит оксида азота в почечной ткани и сосудистом русле, корректирует функциональные показатели моноцитов и способствует уменьшению сердечно-сосудистых осложнений у больных ХГН.

В комплексном лечении больных ХГН в сочетании с ИБС целесообразным является использование препаратов, которые содержат аргинин, в частности кардиоаргинина.

Литература

1. Батюшин, М.М. Прогнозирование сердечно-сосудистого риска у больных ИБС, перенесших операцию реваскуляризации с учетом наличия почечных и сердечно-сосудистых факторов риска / М.М. Батю-

шин, Е.С. Левицкая, В.П. Терентьев, А.А. Дюжиков, А.В. Поддубный // Клиническая нефрология. – 2011. – № 1. – С. 39-42.

2. Дядык, А.И. Кардиоренальные и ренокардиальные синдромы / А.И. Дядык // Сердечная недостаточность. – 2009. – № 2. – С. 10-19.

3. Григорян, З.Э. Кардиоренальные взаимоотношения на начальных стадиях хронической болезни почек / З.Э. Григорян, М.Е. Евсевьева // Нефрология и диализ. – 2007. –№ 2. – С. 12-19.

4. Белялов, Ф.И. Факторы риска сердечнососудистых заболеваний и хроническая почечная недостаточность (обзор) / Ф.И. Белялов // Кардиология. – 2005. – № 7. – С. 92-96.

5. Deo, R. Health ABC study: Kidney dysfunction and fatal cardiovascular disease: An association independent of atherosclerotic events: results from the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study. / R. Deo, C.L. Fyr, L.F. Fried et al. // Am. Heart. J. – 2008. – № 155. – P. 62-68.

6. Yamamoto, S. Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction / S. Yamamoto, V. Kon // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2009. – № 18(3.) – P. 181-188.

7. Nickolas, T.L. The Association between Kidney Disease and Cardiovascular Risk in a Multiethnic Cohort Findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS) / T.L. Nickolas, M. Khatri, B. Boden-Albala et al. // Stroke. – 2008. – № 39. – P. 2876-2879.

8. Schiffrin, E.L. Chronic kidney disease: Effects on the cardiovascular system / E.L. Schiffrin, M.L. Lipman, J.F. Mann // Circulation. – 2007. – № 116. – P. 85-97.

9. Heine, G.H. Monocyte subpopulations and cardiovascular risk in chronic kidney disease / G.H. Heine, A. Ortiz, Z.A. Massy, B. Lindholm, A. Wiecek // Nat Rev Nephrol. – 2012. – Vol. 8(6.) – P. 362-369.

10. Ramírez, R. CD14+CD16+ monocytes from chronic kidney disease patients exhibit increased adhesion ability to endothelial cells / R. Ramírez, J. Carracedo, A. Merino, S. Soriano, R. Ojeda // Contrib Nephrol. – 2011. – Vol. 171. – P. 57-61.

11. Rogacev, K.S. CD14++CD16+ monocytes and cardiovascular outcome in patients with chronic kidney disease / K.S. Rogacev, S. Seiler, A.M. Zawada, B. Reichart // Eur Heart J. – 2011. – Vol. 32(1). – P. 84-92.

12. Lucott,i P. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass / P. Lucotti, L. Monti, E. Setola, G. La Canna, A. Castiglioni, A. Rossodivita, M.G. Pala, F. Formica, G. Paolini, A.L. Catapano, E. Bosi, O. Alfieri, P. Piatti // Metabolism. – 2009. – Vol. 58(9). – P. 1270-1276.

13. Fernandez, G.C. Differential expression of function related antigen sonblood monocytes in children withhemolyticuremic syndrome / G.C. Fernandez, M.V. Ramos, S.A. Gomez, G.I. Dran // J. Leukoc. Biol. – 2005. – № 78. – P. 853-861.

14. Loems, Ziegler-Heitbrock. The CD14+ CD16+ blood monocytes: their role in infection and inflammation. / Loems Ziegler-Heitbrock // J. Leukoc.Biol. – 2007. – № 81. – P. 584-592.

15. Nomura, S. Effect of valsartan on monocyte/endothelial cell activation markers and adiponectin in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus / S. Nomura, A. Shouzu, S. Omoto, M. Nishikawa, S. Fukuhara, T. Iwasaka // Thromb Res. – 2006. – № 117(4). – P. 385-92.

16. Kettritz, R. Apoptosis, proliferation and inflammatory infiltration in ANCA-positive glomerulonephritis / R. Kettritz, S. Wilke, S. von Vietinghoff, F. Luft, W. Schneider // Clin Nephrol. – 2006. – Vol. 65. – № 5. – P. 309-316.

17. Verzola, D. Apoptosis in the kidneys of patients with type II diabetic nephropathy / D. Verzola, M.T. Gandolfo, F. Ferrario, M.P. Rastaldi, B. Villaggio, F. Gianiorio1 // Kidney International. – 2007. – № 72. – P. 1262-1272.

18. George, J. .L-arginine attenuates lymphocyte activation and anti-oxidized LDL antibody levels in patients undergoing angioplasty / J. George, S.B. Shmuel, A. Roth, I. Herz, S. Izraelov, V. Deutsch, G. Keren, H. Miller // Atherosclerosis. – 2004. – Vol. 174(2). – P. 323-327.

19. Марков, Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Фармакотерапия атеросклероза и оксид азота / Х.М. Марков // Кардиология. – 2010. – № 12.

20. Marlella, M.A. Nitricoxide: Functron. Formation and therapeutic potential / M.A. Marlella, M. Kirk, M.O. Maxey // J. TIBS. – 2006.— № 14. – P. 488-492.

CARDIOARGININE INFLUENCE ON PHENOTYPIC PECULIARITIES OF BLOOD MONOCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN COMBINATION WITH CORONARY HEART DISEASE

I.I. TOPCHIY, P.S. SEMENOVYKH
V.Yu. GALCHINSKAYA
A.N. KIRIENKO, V.P. DENISENKO
N.V. YEFIMOVA

SI «Institute of Therapy named after L.T. Malaya of NAMS of Ukraine», Kharkov

e-mail: natal.efimowa69@mail.ru

Data of cardioarginine influence on CD16 and CD95 expression on blood monocytes in patients with chronic glomerulonephritis (HGN) in combination with the coronary heart disease (CHD) are stated in this article. Significant increase of CD16+ and CD95+ cell number revealed in all patient groups testifies to activation of inflammatory and apoptotic processes and may be an independent risk factor of CHD development in HGN. Cardioarginine liquidatesnitric oxide deficiency in renal tissue and in bloodstream, corrects monocyte functions and promotes reduction of cardiovascular complications in this category of patients.

Keywords: chronic glomerulonephritis, coronary heart disease, monocytes, cardioarginine, CD16 expression, apoptosis.

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.217.5´454.2.014.22.015.154.074:543

ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ С ДРОТАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИДОМ И ПАРАЦЕТАМОЛОМ

Э.Ф. СТЕПАНОВА[1]
А.Ю. ПЕТРОВ[2]
О.Н. ДЕНИСЕНКО[1]
А.Ю. САЕНКО[1]
И.Я. КУЛЬ[1]

[1)]Пятигорский филиал ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Пятигорск

[2)]Екатеринбургская медицинская академия

e-mail: e.f.stepanova@mail.ru

Разработана технология суппозиториев, содержащих дротаверина гидрохлорид и парацетамол. Методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану выбраны оптимальные основа и вспомогательное вещество.

Разработаны методики качественного анализа ингредиентов методом хроматографии в тонком слое сорбента и количественного определения методом спектрофотометрии. Проведена валидационная оценка методик анализа компонентов суппозиториев. Установлено, что суппозитории по всем показателям качества соответствуют требованиям, предъявляемым к данной лекарственной форме.

Ключевые слова: суппозитории, дротаверина гидрохлорид, парацетамол.

Введение. Одним из широко применяемых спазмолитических лекарственных средств является дротаверина гидрохлорид. Он выпускается в виде таблеток и растворов для инъекций [1]. Однако в некоторых случаях пероральное введение оказывается невозможным: при бессознательном состоянии, спастических заболеваниях, вследствие побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта либо при сопутствующей патологии пищевода, желудка и т.д. Применение инъекционных растворов связано с болезненностью введения, возможностью внесения инфекции, необходимостью привлечения медицинского персонала.

В связи с этим разработка новой лекарственной формы – суппозиториев с дротаверина гидрохлоридом – представляется весьма существенной. За рубежом выпускается таблетированная лекарственная форма, содержащая дротаверина гидрохлорид и парацетамол, применяемая для лечения заболеваний печени, почек, а также в гинекологической практике, то есть при патологических состояниях, при которых спазм и боль сопровождаются воспалительными реакциями организма.

В ранее опубликованных работах мы привели результаты возможности замены таблетированных лекарственных форм на суппозитории [2, 3, 4].

Целью исследования была разработка технологии, анализ и валидационная оценка методик анализа суппозиториев, содержащих дротаверина гидрохлорид и парацетамол.

Материалы и методы. Суппозитории готовили методом выливания в формы с объемом гнезда 2,0 г. Лекарственные вещества вводили в основу по типу суспензии согласно прописи: дротаверина гидрохлорида 0,04 г; парацетамола 0,5 г; основы до 2,0 г.

В качестве основ использовали: гидрофильные – полиэтиленоксид 400 (ПЭО-400), полиэтиленоксид 1500 (ПЭО-1500); липофильные – масло какао, твердый жир кондитерский, комплексная жировая основа; дифильные – новата, витепсол.

Для улучшения скорости и полноты высвобождения ингредиентов были использованы вспомогательные вещества: аэросил, лецитин, пропиленгликоль.

Дротаверина гидрохлорид и парацетамол измельчали в соответствии с правилами приготовления порошков: в ступке растирали необходимое количество парацетамола, затем добавляли

дротаверина гидрохлорид и перемешивали. Необходимое количество основы – 1,66 г – расплавляли на водяной бане. Частью основы диспергировали предварительно измельченные компоненты с учетом гомогенизирующей способности по правилу Дерягина, затем тщательно перемешивали с остальной частью основы при температуре 40-50°С.

Суппозиторную массу выливали в гнезда формы, предварительно смазанные мыльным спиртом (для липофильных основ) или раствором глицерина (для гидрофильных основ).

Выбор оптимального состава носителя для лекарственных веществ в суппозиториях осуществляли в опытах in vitro методом диализа через полупроницаемую мембрану. В качестве диализной среды использовали 40% раствор спирта этилового.

Количественное определение высвободившегося дротаверина гидрохлорида определяли спектрофотометрическим методом, измеряя оптическую плотность диализата при длине волны 351 нм. При этой длине волны парацетамол не поглощает свет.

Для идентификации ингредиентов предлагаемых суппозиториев был использован метод хроматографии в тонком слое сорбента. Анализ проводили на пластинках «Сорбфил». В работе был использован ряд систем, содержащих полярные и неполярные растворители [5].

Для изучения продуктов деструкции было проведено термическое разложение дротаверина гидрохлорида, парацетамола и их модельной смеси. Термическое разложение проводили путем нагревания в сушильном шкафу при температуре 105°С. Периодически брали пробы и исследовали методом хроматографии в тонком слое сорбента.

Количественное определение ингредиентов в суппозиториях проводили спектрофотометрическим методом.

Определение дротаверина гидрохлорида. Для количественного определения расплавляли 20 суппозиториев, тщательно перемешивали и охлаждали. Около 2,0 г полученной массы (точная навеска) помещали в колбу, добавляли 20 мл воды очищенной и нагревали на водяной бане до расплавления основы. Смесь охлаждали, и извлечение фильтровали в мерную колбу вместимостью 100 мл. Извлечение повторяли еще дважды такими же порциями растворителя, переносили в ту же мерную колбу и доводили растворителем до метки (раствор А). Затем 2,5 мл раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили водой до метки (раствор Б). В одном мл раствора Б содержится 0,00002 г дротаверина гидрохлорида.

Измеряли оптическую плотность раствора Б при длине волны 351 нм (максимум светопоглощения дротаверина гидрохлорида) в кюветах длиной 1 см. Раствором сравнения служила вода очищенная.

Параллельно измеряли оптическую плотность раствора стандартного образца (СО) дротаверина гидрохлорида.

Приготовление раствора СО дротаверина гидрохлорида.

Точную навеску СО дротаверина гидрохлорида (0,0500г) растворяли в воде в мерной колбе вместимостью 50,0 мл и доводили водой до метки (раствор А). 1 мл раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 50,0 мл и доводили водой до метки (раствор Б). 1 мл раствора Б содержит 0,00002 г СО дротаверина гидрохлорида.

Расчет содержания дротаверина гидрохлорида проводили по формуле:

$$C_{др} = \frac{A_x \cdot 100 \cdot 50 \cdot 0{,}00002 \cdot P}{A_{co} \cdot a \cdot 2{,}5},$$

где A_X – оптическая плотность исследуемого раствора;

A_{CO} – оптическая плотность раствора стандартного образца,

а – навеска суппозиторной массы для анализа, г;

Р – средняя масса суппозитория, г.

Определение парацетамола. 1мл раствора Б, приготовленного для определения дротаверина гидрохлорида, переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили водой до метки и перемешивали (раствор В). 1 мл раствора В содержит 0,00001г СО парацетамола.

Измеряли оптическую плотность раствора В при дине волны 243 нм (максимум светопоглощения парацетамола). Раствор сравнения – вода очищенная.

Параллельно измеряли оптическую плотность раствора СО парацетамола.

Приготовление раствора СО парацетамола.

Точную навеску СО парацетамола (0,0500г) растворяли в воде в мерной колбе вместимостью 50 мл и доводили водой до метки (раствор А). 1 мл раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 100мл и доводили водой до метки (раствор Б). 1 мл раствора Б содержит 0,00001 г СО парацетамола.

Так как в максимуме поглощения парацетамола 243 нм дротаверина гидрохлорид тоже имеет светопоглощение, то из суммарной оптической плотности при длине волны 243 нм вычита-

ли величину светопоглощения дротаверина гидрохлорида. Величина светопоглощения дротаверина гидрохлорида при длине волны 243 нм составляет:

$$A_{др}^{243} = \frac{A_{1\,см}^{1\%} \cdot C_{др} \cdot 2{,}5 \cdot 1 \cdot 100}{100 \cdot 50 \cdot 25} = A_{1\,см}^{1\%} \cdot C_{др} \cdot 0{,}002 ,$$

где $A_{1\,см}^{1\%}$ – удельный показатель дротаверина гидрохлорида при длине волны 243 нм ($A_{1\,см}^{1\%}$=409);

Сдр – количество дротаверина в одном суппозитории (0,04 г), г.

Расчет содержания парацетамола поводили по формуле:

$$C_{пар} = \frac{\left(A_{243} - A_{1\,см}^{1\%} \cdot C_{др} \cdot 0{,}002\right) 100 \cdot 50 \cdot 25 \cdot 0{,}00001 \cdot P}{A_{пар}^{CO} \cdot a \cdot 2{,}5 \cdot 1} ,$$

где А243 – оптическая плотность смеси ингредиентов при длине волны 243 нм;

Р – средняя масса одного суппозитория, г;

а – навеска суппозиторной массы для анализа, г.

Предварительно нами был рассчитан удельный показатель поглощения дротаверина гидрохлорида при длине волны 243 нм, который оказался равен 409.

Проведена валидационная оценка разработанных методик анализа ингредиентов в суппозиториях по показателям: специфичность, правильность, прецизионность, линейность.

Проведена стандартизация суппозиториев с дротаверина гидрохлоридом и парацетамолом по показателям: описание, подлинность, посторонние примеси, температура плавления, время полной деформации, средняя масса суппозитория и отклонения от нее, количественное определение.

Изучен срок годности суппозиториев.

Результаты. Проведенные исследования показали, что наибольшее количество дротаверина гидрохлорида высвобождается из суппозиториев, приготовленных на основах новата и КЖО, что составило 17,34% и 16,52% соответственно (рис. 1).

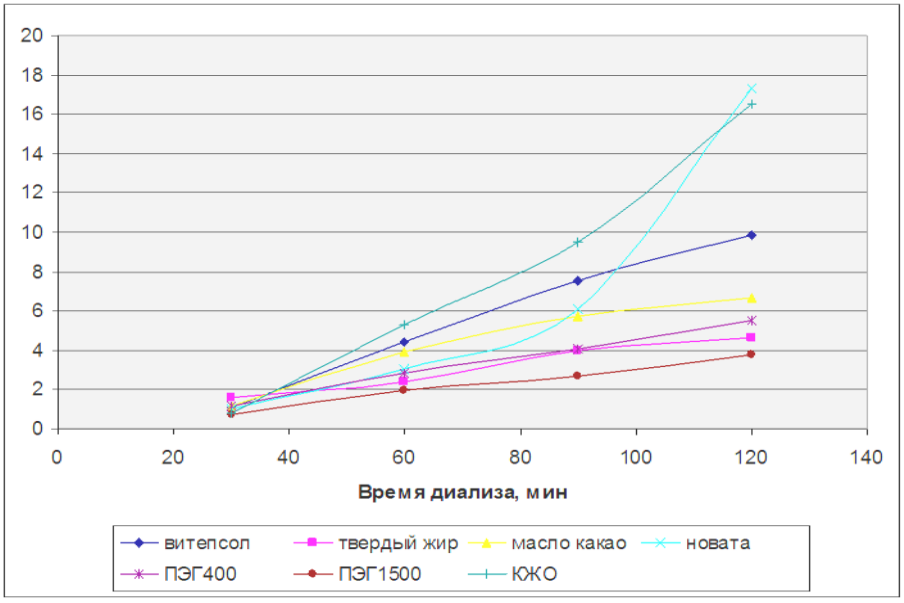


Рис. 1. Динамика высвобождения дротаверина гидрохлорида из суппозиториев в среду 40% спирта этилового

При изучении влияния вспомогательных веществ (аэросила, лецитина, пропиленгликоля) установлено, что лекарственные вещества образуют гомогенную смесь только с основой новата при добавлении 2,5% лецитина. Таким образом, для приготовления суппозиториев с дротаверина гидрохлоридом и парацетамолом были выбраны основа новата и вспомогательное вещество – лецитин.

Методом хроматографии в тонком слое сорбента для идентификации дротаверина гидрохлорида и парацетамола выбрана оптимальная система растворителей: хлороформ-этанол 95% (8:2). Пластинки проявляли в УФ-свете (365 нм). Дротаверина гидрохлорид обнаруживали по го-

лубой флуоресценции, а парацетамол в виде темного пятна на фиолетовом фоне. Предел обнаружения составляет 3 мкг для обоих компонентов. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

Выбор системы растворителей

Система растворителей	Состав	Rf	
		дротаверина	парацетамола
Хлороформ-ацетон	1:1	0,006	0,53
Этанол 95% – вода – 25% раствор аммиака	25:3:0,25	0,1	0,05
Хлороформ – этанол 95%	8:2	0,81	0,60
Хлороформ-н-бутанол	98:2	0	0,11
Бензол – этанол 95%	9:1	0,38	0,14
Хлорофом – ацетон – метанол-25% раствор аммиака	10:10:3:1	0,86	0,61

При исследовании стабильности методом тонкослойной хроматографии установлено, что через 120 часов (5 суток) нагревания обнаружен продукт деструкции дротаверина гидрохлорида в виде флуоресцирующего пятна фиолетового цвета на желто-зеленом фоне Rf = 0,96. Через 168 часов (7 суток) обнаружено пятно продукта деструкции парацетамола в виде флуоресцирующего фиолетовым цветом пятна с Rf = 0,90 (рис. 2).

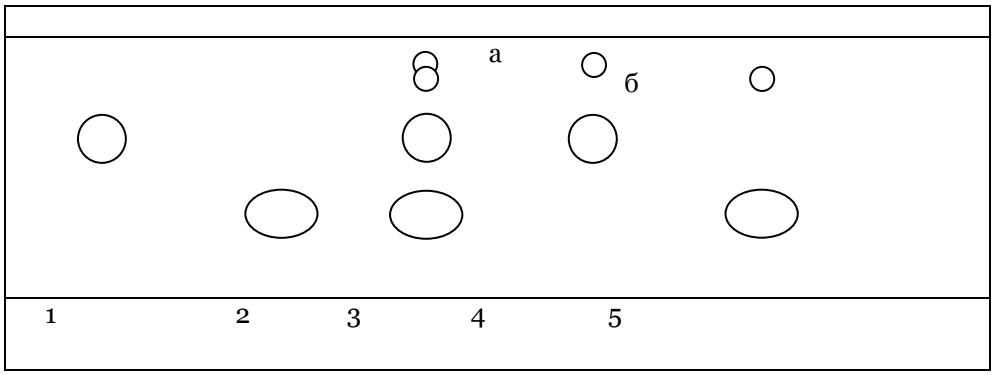


Рис. 2. Хроматограмма смеси через 168 часов термического разложения:
1 – СО дротаверина гидрохлорида без термического разложения;
2 – СО парацетамола без термического разложения;
3 – смесь ингредиентов после термического разложения;
4 – дротаверина гидрохлорид после термического разложения;
5 – парацетамол после термического разложения;
а – продукт деструкции дротаверина гидрохлорида;
б – продукт деструкции парацетамола.

Разработанная методика может быть использована для определения посторонних примесей в суппозиториях с дротаверина гидрохлоридом и парацетамолом.

Обсуждение результатов. Результаты определения количественного содержания дротаверина гидрохлорида в суппозиториях свидетельствует, что относительная погрешность не превышает ±2,29% (табл. 2).

Таблица 2

Результаты количественного определения дротаверина гидрохлорида в суппозиториях

Ах	Асо	Найдено, г	Метрологические характеристики
0,423	0,430	0,03935	$X = 0{,}03962$
0,435		0,04046	$S = 0{,}000864$
0,437		0,04065	S_x=0,000353
0,421		0,03916	$\Delta H = 0{,}000906$
0,422		0,03925	ε=±2,29%
0,418		0,03888	

Результаты анализа парацетамола в суппозиториях приведены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты количественного определения парацетамола в суппозиториях

Ах	Асо	Найдено, г	Метрологические характеристики
0,665	0,650	0,4869	$X = 0,4898$
0,661		0,4830	$S = 0,009877$
0,668		0,5038	S_x=0,00403
0,690		0,5054	ΔH=0,0104
0,665		0,4754	ε=±2,12%
0,662		0,4846	

Из табл. 3 следует, что относительная погрешность анализа парацетамола в суппозиториях не превышает ±2,12%.

Преимуществом разработанной методики является возможность количественного определения двух компонентов в одной навеске без их разделения.

В результате проведенной валидационной оценки разработанных методик анализа по критериям специфичность, линейность, прецизионность, правильность установлено, что все показатели удовлетворяют требованиям, предъявляемым материалами ICH.

Данные, полученные при стандартизации разработанной лекарственной формы, показали, что суппозитории по всем показателям качества: описание, подлинность, посторонние примеси, температура плавления, время полной деформации, средняя масса суппозитория и отклонения от нее, количественное определение – соответствуют требованиям, предъявляемым к данной лекарственной форме.

Выводы.

1. Разработана технология и методики анализа суппозиториев с дротаверина гидрохлоридом и парацетамолом. Выбран состав основы и вспомогательное вещество.
2. Методом хроматографии в тонком слое сорбента разработаны условия идентификации дротаверина гидрохлорида и парацетамола и продуктов их разложения.
3. Установлена возможность количественного определения дротаверина гидрохлорида и парацетамола в суппозиториях методом спектрофотометрии.
4. Установлена стабильность ингредиентов в суппозиториях.
5. Проведена стандартизация суппозиториев и установлен срок их годности, который составил 2 года.

Литература

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 16-е изд. перераб., испр. и доп. – М. : Новая волна, 2010. – С. 166, 410.
2. Степанова, Э.Ф. Разработка технологии и валидационная оценка методик анализа суппозиториев с кислотой глютаминовой / Э.Ф. Степанова, А.Ю. Саенко, А.Ю. Петров, И.Я. Куль // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация. – 2011. – № 22(117), вып. 16/2. – С. 117-120.
3. Саенко, А.Ю. Химико-технологические исследования суппозиториев с кислотой ацетилсалициловой и глицином / А.Ю. Саенко, Э.Ф. Степанова, А.Ю. Петров, И.Я. Куль // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы : материалы X Междунар. конф., 6-7 апр. 2012 г. – Минск : БГУ, 2012. – С. 446-448.
4. Саенко, А.Ю. Разработка технологии суппозиториев с рибоксином / А.Ю. Саенко // Материалы IV междунар. молодежн. медиц. конгр. «Санкт-Петерб. науч. чтения – 2011», 7-9 дек. 2011 г. – СПб., 2011. – С. 81.
5. Саенко, А.Ю. Использование метода тонкослойной хроматографии в анализе суппозиториев с дротаверина гидрохлоридом и парацетамолом / А.Ю. Саенко, И.Я. Куль // Проблемы и перспективы современной науки : сб. науч. тр. – Томск, 2008. – Вып.1. – С. 141.

CHEMICAL-TECHNOLOGICAL RESEARCH OF SUPPOSITORIES WITH DROTAVERINE HYDROCHLORIDE AND PARACETAMOL

E.F. STEPANOVA[1], A.U. PETROV[2]
O.N. DENISENKO[1]
A.Y. SAENKO[1], I.J. KOOL[1]

[1)] Pyatigorsk branch of SBEE HPE Volgograd State Medical University

[2)] Ekaterinburg Medical Academy

e-mail: e.f.stepanova@mail.ru

The technology of suppositories, containing drotaverine hydrochloride and paracetamol is developed. The method of an equilibrium dialysis through a seminontight membrane chooses an optimum basis and auxiliary substance.

Techniques of the qualitative analysis by a method thin-layer chromatography and quantitative definition by a method of spectrophotometry are developed. The validation of techniques of the suppositories analysis is carried out. It is established, that suppositories on all indicators of quality correspond to the requirements shown to the given medicinal form.

Keywords: suppositories, drotaverine hydrochloride, paracetamol.

УДК 581.84. 577:543.53

АНАЛИЗ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ТРАВЫ ИКОТНИКА СЕРОГО ФЛОРЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЧЕРНОЗЕМЬЯ

И.Л. ДРОЗДОВА
Т.И. ЛУПИЛИНА

Курский государственный Медицинскийуниверситет

e-mail: irina-drozdova@yandex.ru

В статье приведены результаты изучения элементного состава травы икотника серого (*Berteroa incana* (L.)DC.). Установлено, что трава икотника серого содержит 25 макро-, микро- и ультрамикроэлементов, из которых 11 являются эссенциальными и 6 - условно эссенциальными. Элементный состав травы икотника серого изучен впервые.

Ключевые слова: икотник серый, элементный состав.

Известно, что 31 соединение является незаменимыми компонентами пищи человека, из них: 12 витаминов, 8 аминокислот, 11 минеральных элементов [1].

Основным биологическим аккумулятором минеральных веществ являются растения. Они поглощают минеральные вещества из почвы и корневой системой и с помощью транспирационного тока воды обеспечивают ими ткани и органы (семена, плоды, листья, стебли) растительного организма. Минеральные вещества, попадая в организм человека, выполняют функцию регуляторов основных процессов жизнедеятельности [2], стимулируют и нормализуют обмен веществ [7]. Было установлено, что многие из макро- и микроэлементов способны предупредить развитие некоторых болезней. Дефицит макро- и микроэлементов способен вызвать развитие патологического процесса в организме человека.

Исследование элементного состава сырьевой части перспективных для внедрения в медицинскую практику лекарственных растений является актуальным, так как известно, что макро- и микроэлементы, входящие в состав растения, оказывают немаловажное влияние на проявление биологической активности суммарных извлечений, получаемых из них [6].

До настоящего времени лекарственные растения не рассматривались в качестве источника легкоусвояемой формы микроэлементов в комплексе с другими биологически активными веществами для лечения и профилактики ряда заболеваний. Поэтому минеральный состав многих лекарственных растений до сих пор не изучен. В этом плане значительный интерес представляют растения рода Икотник семейства Крестоцветные, которые нашли широкое применение в народной медицине.

Род Икотник (*Berteroa* DC.) – Средиземноморско-азиатский, относится к семейству Крестоцветные (*Brassicaceae*) и включает 8 видов. Во флоре России представлены 2 вида, в среднерусском регионе – 1 вид (икотник серый) [8, 11].

Икотник серый (*Berteroaincana* (L.) DC.) – двулетнее травянистое растение, высотой 10-70 см, с прямым, ветвистым стеблем. Листья ланцетные, острые, с редкими зубцами: прикорневые – черешковые, стеблевые – сидячие. Цветки в густых кистях, лепестки длиной 5-6 мм, глубоко надрезанные, белые, вдвое длиннее чашечки. Плоды – продолговато-эллиптические стручочки, длиной 4,5-9 мм, выпуклые, густо опушенные. Все растение серо-зеленое от звездчатых и немногих ветвистых волосков. Растение цветет и плодоносит с мая по сентябрь [8, 11].

Икотник серый распространен во всех районах Европейской части России, на Кавказе, в Западной и Восточной Сибири, на Дальнем Востоке. Растет по сухим открытым местам, на каменистых склонах, полянах, опушках, вырубках, лугах, вдоль дорог, иногда как сорное в посевах, у жилья. Встречается во всех среднероссийских областях как обычное растение [4, 9, 10, 11].

В настоящее время икотник серый применяется только в народной медицине при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, нервной, репродуктивной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Данный вид издавна применялся при артритах, гипоксии, икоте, ранах, растяжении связок, диспепсии, головной боли [3].

Несмотря на широкое использование данного растения в народной медицине при самых различных заболеваниях, химический состав икотника серого изучен недостаточно. Из данных литературы известно, что в семенах содержатся тиогликозиды, высшие жирные кислоты, жирное масло [10]. Подземная часть содержит до 3,6% дубильных веществ и до 0,8% алкалоидов. В листьях обнаружены карденолиды, кумарины, флавоноиды, органические кислоты, витамин С [3].

Цель нашей работы заключалась в исследовании элементного состава травы икотника серого (*Berteroa incana* (L.) DC.)семейства Крестоцветные (*Brassicaceae*), широко распространенного во флоре областей Центральной России.

Объектом исследования служила воздушно-сухая измельченная трава икотника серого. Сырье заготавливалось в 2012 г. в Курской области в период массового цветения растений.

Методы исследования. Качественный состав и количественное содержание минеральных элементов определяли методом эмиссионного спектрального анализа. Образцы сырья измельчали, подвергали озолению в муфельной печи при температуре 450-500°С при доступе воздуха в течение 2 часов. Полученную золу после охлаждения в эксикаторе взвешивали на аналитических весах и анализировали на спектрографе ДФС-8-1 (Россия). Фотометрирование спектрограмм проводили с помощью атласа спектральных линий и спектров-стандартов с погрешностью не более 2% в пересчете на золу [5].

Обсуждение результатов. Результаты определения элементного состава травы икотника серого представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1

Содержание минеральных элементов в траве икотника серого и почве с места сбора сырья, % на золу

Химический элемент	Содержание элементов в траве	Содержание элементов в почве
Макроэлементы		
Калий*	30	1,5
Натрий*	0,8	1
Кальций*	10	2
Магний*	5	1
Фосфор*	5	0,1
Микроэлементы		
Медь*	0,006	0,005
Цинк*	0,02	0,015
Молибден*	0,001	0,0001
Марганец*	0,05	0,08
Железо*	0,5	6
Кремний**	5	35
Бор	0,02	0,005
Алюминий	0,3	5
Свинец	0,001	0,003
Стронций**	0,06	0,03
Ультрамикроэлементы		
Никель**	0,002	0,003
Титан**	0,1	0,6
Ванадий**	0,0006	0,0015
Хром**	0,0005	0,01
Барий	0,03	0,150
Цирконий	0,002	0,04
Серебро	0,00001	0,00001
Галлий	0,0002	0,002
Кобальт*	0,0003	0,002
Олово	0,0003	0,0005
Бериллий	-	0,0002
Германий	-	0,0002
Литий	-	0,005
Скандий	-	0,001
Иттрий	-	0,003
Иттербий	-	0,0003
Ниобий	-	0,001

Примечание: «*» отмечены эссенциальные элементы;
«**» отмечены условно-эссенциальные элементы.

Как следует из данных табл. 1, трава икотника серого богата биологически активными макро-, микро- и ультрамикроэлементами, из которых 11 являются эссенциальными и 6 – условно эссенциальными. Использованная методика позволила определить количественное содержание 25 элементов в траве и 32 элементов в почве с места сбора сырья. Содержание элементов представлено в виде ряда в зависимости от уменьшения их количественного содержания в траве и почве (табл. 2). Установлено, что кроме калия, кальция, магния, фосфора, кремния, натрия, которые в

больших количествах накапливают почти все растения, трава икотника серого содержит значительные количества железа, алюминия, титана, стронция, марганца, бария, цинка, бора, меди, а также содержит все незаменимые макро-, микро- и ультрамикроэлементы.

Таблица 2

Результаты определения количественного содержания химических элементов в траве икотника серого и почве с места сбора сырья

Объект, количество обнаруженных элементов	Ряд химических элементов в порядке убывания их содержания в лекарственном растительном сырье и почве
Трава, 25 элементов	K>Ca>Mg=P=Si=Na>Fe>Al>Ti>Sr>Mn>Ba>B=Zn>Cu>Ni=Zr>Mo=Pb>V>Cr>Co=Sn>Ga>Ag
Почва, 32 элемента	Si>Fe>Al>Ca>K>Na=Mg>Ti>Ba>P>Mn>Zr>Sr>Zn>Cr>Cu=B=Li>Ni=Pb=Y>Ga=Co>V>Nb=Sc>Sn>Yb>Be>Ge>Mo>Ag

При изучении динамики накопления минеральных элементов установлено, что такие элементы, как калий, кальций, магний, фосфор, накапливаются в траве икотника серого в значительных количествах, что характерно для большинства растений, причем их содержание в сырье в несколько раз превышает содержание в почве. В траве в количестве, превышающем его содержание в почве, накапливается молибден, а в количествах, сопоставимых с почвой, обнаружены натрий, бор, стронций, медь, цинк, марганец, серебро. В почве в значительных количествах присутствуют кремний, железо, алюминий, титан, однако, в траве исследуемого вида эти элементы содержатся в гораздо меньших количествах. 7 элементов обнаружены только в образцах почвы (бериллий, германий, литий, скандий, иттрий, иттербий, ниобий), но они не содержатся в траве икотника серого, что, вероятно, можно связать с индивидуальной избирательностью растения по накоплению определенных элементов.

Полученные данные позволяют отметить, что трава икотника серого содержит значительные количества многих важнейших минеральных элементов (в первую очередь эссенциальных). В комплексе с другими БАВ (полисахаридами, фенольными соединениями, органическими кислотами) это подчеркивает терапевтическую значимость и дает возможность создания новых ценных препаратов комбинированного действия на основе указанного вида лекарственного растительного сырья.

Выводы. Анализ минерального состава травы икотника серого показал наличие 25 минеральных элементов. Преобладающими являются K, Mg, P, Ca, Si, Na, Al, Fe, Mn, Zn, B, Ba, Ti, Cu. Достаточно богатый минеральный состав травы икотника серого позволяет рекомендовать его в качестве сырья, богатого макро-, микро- и ультрамикроэлементами.

Значительные количества многих важнейших элементов, обнаруженные при анализе данного лекарственного растительного сырья, подчеркивают их терапевтическую значимость и позволяют расширить возможности медицинского использования.

Литература

1. БАВ пищевых продуктов : справочник / В.В. Петрушевский, В.Г. Гладких, Е.В. Винокурова. – Киев : Урожай, 1992. – 192 с.
2. Белоусов, М.В. Элементный состав багульника болотного / М.В. Белоусов, Т.Н. Цыбукова, Т.П. Березовская и др. // Химия растительного сырья. – 2002. – № 4. – С. 35-38.
3. Дикорастущие полезные растения России / отв. ред. А.Л. Буданцев, Е.Е. Лесиовская. – СПб. : СПХФА, 2001. – 663 с.
4. Иллюстрированный определитель растений Средней России. Т. 2: Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестные) / И.А. Губанов, К.В. Киселёва, В.С. Новиков, В.Н. Тихомиров ; Ин-т технологических исследований. – М. : Тов-во научных изданий КМК, 2003. – 665 с.
5. Калинин, С.К. Атлас спектральных линий для кварцевого спектрографа / С.К. Калинин, А.А. Явнель, А.И. Алексеева, А.Э. Неймарк. – М. : Гостехиздат, 1959. – 53 с.
6. Кукушкин, Ю.Н. Химические элементы в организме человека / Ю.Н. Кукушкин // Соросовский образовательный журнал. – 1998. – № 5. – С. 54-58.
7. Лукманова, К.А. Аминокислотный и минеральный состав фитопрепарата люцерон / К.А. Лукманова, В.А. Рябчук, Н.Х. Салихова // Фармация. – 2000. – № 2. – С. 25-27.
8. Маевский, П.Ф. Флора средней полосы Европейской части России / П.Ф. Маевский. – М .: Тов-во научных изданий КМК, 2006. – 600 с.
9. Полуянов, А.В. Сосудистые растения Курской области : учеб. пособие / А.В. Полуянов, Н.А. Прудников. – Курск : КГУ, 2005. – Изд. 3-е, перераб. и доп. – 80 с.

10. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологичексая акивность. Т.2. семейства Actinidiaceae-Malvaceae, Euphorbiaceae-Haloragaceae / отв. ред. А.Л. Буданцев. – СПб.; М. : Тов-во научных изданий КМК, 2009. – 513 с.
11. Флора средней полосы России : атлас-определитель / К.В. Киселева, С.Р. Майоров, В.С. Новиков / под ред. проф. В.С. Новикова. – М. : Фитон+, 2010. – 544 с.

ELEMENTAL COMPOSITION ANALYSIS OF THE BERTEROA INCANA (L.) DC. HERBS OF CENTRAL BLACK-SOIL REGION FLORA

I.L. DROZDOVA
T.I. LUPILINA

Kursk State Medical University

e-mail: irina-drozdova@yandex.ru

The article presents the results of the elemental composition of the herb of *Berteroa incana* (L.) study. DC. It was found that herb of *Berteroa incana* contains 25 macro-, micro- and ultra microelements, 11 of which are essential and 6 - conditionally essential. Elemental composition of the herb of *Berteroa incana* (L.) DC is studied for the first time.

Keywords: *Berteroa incana* (L.) DC, elemental composition.

УДК615.014.22:615.454.2:616.65

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СУППОЗИТОРИЕВ С ТАМСУЛОЗИНОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.И. ГРИЦЕНКО

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

e-mail: vita.gritsenko@mail.ru

Проведены исследования реологических свойств суппозиторной массы, по результатам которых определен оптимальный температурный режим ведения технологического процесса производства новых суппозиториев с тамсулозина гидрохлоридом для лечения гиперплазии предстательной железы.

Результаты термогравиметрического анализа там-сулозина гидрохлорида и суппозиториев свидетельствуют об их термостабильности.

Ключевые слова: технология лекарственных средств, суппозитории, предстательная железа.

Доброкачественное увеличение предстательной железы (аденома или гиперплазия) относится к наиболее частым патологическим состояниям у мужчин пожилого возраста.

Гиперплазия простаты приводит к резкому ухудшению качества жизни, постоянному дискомфорту, расстройству мочеиспускания, задержке мочи, нарушению функции почек. В результате многие мужчины оказываются перед выбором вида лечения [4, 9].

В течение длительного времени единственным методом лечения был оперативный. С появлением новых медикаментозных средств расширились возможности консервативной терапии. За последние годы появилось множество препаратов, как отечественных, так и зарубежных, для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) [1, 7].

Фармацевтический рынок препаратов, которые применяются для лечения гиперплазии простаты, сформировался в середине 90-х годов XX века. Он включает в себя как традиционно применяемые препараты, так и более новые группы лекарственных средств. Основу современных схем фармакологической коррекции ДГПЖ составляют α-адреноблокаторы – лекарственные препараты, которые влияют на α-рецепторы, уменьшают мышечный тонус простатической части уретры и шейки мочевого пузыря.

На фармацевтическом рынке полностью отсутствуют лекарственные препараты с α-адреноблокаторами в виде суппозиториев, поэтому их разработка является актуальным и перспективным направлением современной фармацевтической науки [2, 8].

Препараты в форме суппозиториев имеют хорошую биодоступность, их анатомическая близость к органу-мишени обеспечивает терапевтическое действие непосредственно в простате.

Тамсулозина гидрохлорид – избирательный и конкурентный блокатор постсинаптических α_{1A}-адренорецепторов, которые находятся в гладких мышцах предстательной железы, шейке мочевого пузыря и простатической части уретры. В настоящее время подтверждено существование трех видов α_1-адренорецепторов – A, B и D, причем в предстательной железе рецепторы подтипа A составляют 70% от общего количества. Селективность тамсулозина к α_{1A}-адренорецепторам, которые расположены в мочевом пузыре, в 20 раз превышает его способность взаимодействовать с α_{1B}-адренорецепторами, которые находятся в гладких мышцах сосудов.

Благодаря высокой селективности, тамсулозин не влияет на артериальное давление пациентов. Биодоступность тамсулозина составляет около 100%. Как правило, терапевтический эффект тамсулозина наблюдается через 2 недели после начала лечения. Высокая фармакологическая селективность действия тамсулозина определяет его клиническую безопасность, а применение его в форме суппозиториев является более эффективным [5, 6].

В Национальном фармацевтическом университете (г. Харьков, Украина) на кафедре заводской технологи лекарств разработан новый состав в форме суппозиториев для лечения гиперплазии предстательной железы, который содержит тамсулозина гидрохлорид – блокатор постсинаптических α_{1A}-адренорецепторов, суппозиторную основу (твердый жир) и эмульгатор Lanette SX для обеспечения эффективного высвобождения активного вещества.

Целью наших исследований явилось обоснование технологии производства новых суппозиториев с тамсулозина гидрохлоридом для лечения заболеваний предстательной железы. Для этого были проведены реологические исследования вязкости суппозиторной массы с целью определения оптимального температурного режима ведения технологического процесса, а также термогравиметрический анализ компонентов и суппозиториев [10].

Материалы и методы. Реологические исследования проводили на ротационном вискозиметре MyrV2-R (Viscotech, Испания). Вязкость измеряли при помощи шпинделей R3 и R4 при скорости вращения 200 об/мин., единицы измерения мПа·с.

Термогравиметрические исследования проводились на дериватографе Q-1000 системы Ф.Паулик, И. Паулик, Л. Ефдей с платино-платинородиевой термопарой при нагревании образцов в керамических тиглях от 18 до 500°С на воздухе. Скорость нагревания составляла 5°С в минуту. Эталоном служил прокаленный оксид алюминия. Масса образцов составляла 50 мг. Фиксировали кривые Т (изменения температуры), TG (изменения массы), DTA (дифференцированная кривая изменения тепловых эффектов), DTG (дифференцированная кривая изменения массы) [3].

Результаты и их обсуждение. С целью определения оптимального температурного режима ведения технологического процесса производства были исследованы реологические свойства суппозиториев с тамсулозина гидрохлоридом. На рис. 1 приведена зависимость структурной вязкости суппозиторной основы от температуры.

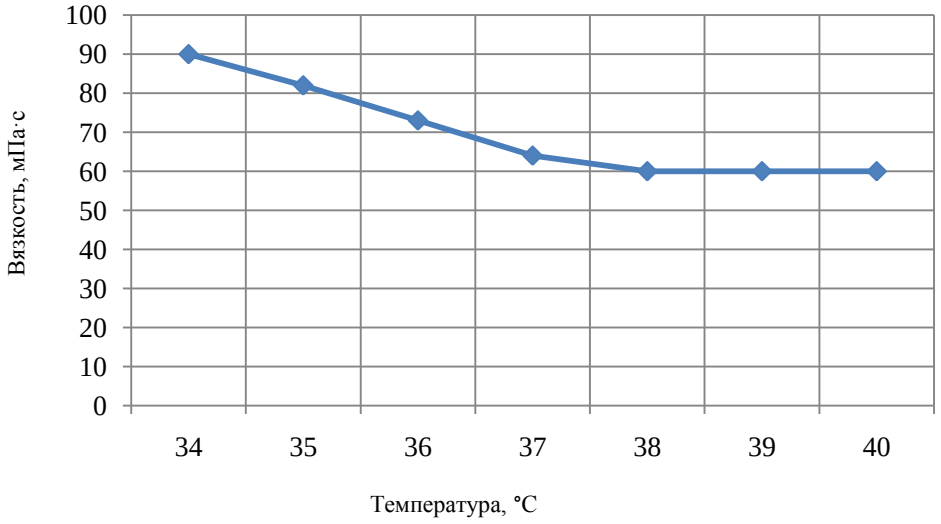


Рис. 1. Зависимость структурной вязкости суппозиторной основы от температуры

Как видно из рис. 2, температура плавления твердого жира составляет 34°С (значение вязкости 90 мПа·с). При повышении температуры до 37°С показатели вязкости уменьшаются до значения 64 мПа·с и остаются практически неизменными при дальнейшем нагревании.

Так как доза тамсулозина гидрохлорида на один суппозиторий составляет 0,4 мг, то введение такого количества действующего вещества не оказывает влияния на реологические свойства суппозиторной массы.

Полученные результаты позволяют нам обосновать оптимальный температурный режим производства суппозиториев. Так как действующее вещество тамсулозина гидрохлорид не растворяется в основе и вводится в ее состав по типу суспензии, то во избежание осаждения активного вещества необходимо сохранение оптимальной вязкости суппозиторной массы. Исходя из вышеприведенного, рекомендуемая оптимальная температура производства суппозиториев – 35-37°С; дальнейшее повышение температуры с технологической точки зрения является необоснованным и может увеличить затраты на производство препарата.

С целью изучения термостабильности действующего вещества и суппозиториев был проведен термогравиметрический анализ. На рис. 2 представлена дериватограмма тамсулозина гидрохлорида.

Как видно из рисунка, потеря массы начинается при температуре 276°С (кривая TG). Максимальная скорость разложения вещества наблюдается при температуре 325°С. В интервале температур 276-350°С потеря массы составляет 14%.

Анализируя дериватограмму суппозиториев (рис. 3), можно сделать вывод, что уменьшение массы начинается при температуре 270°С (кривая TG), экзо- и эндо- термических реакций нет. Изменение теплопроводности наблюдается при температуре 210°С.

Исходя из вышеприведенных исследований, можно сделать вывод, что активная субстанция и разработанные суппозитории являются термостабильными: вещества не подвергаются термическому разрушению до температуры 270°С.

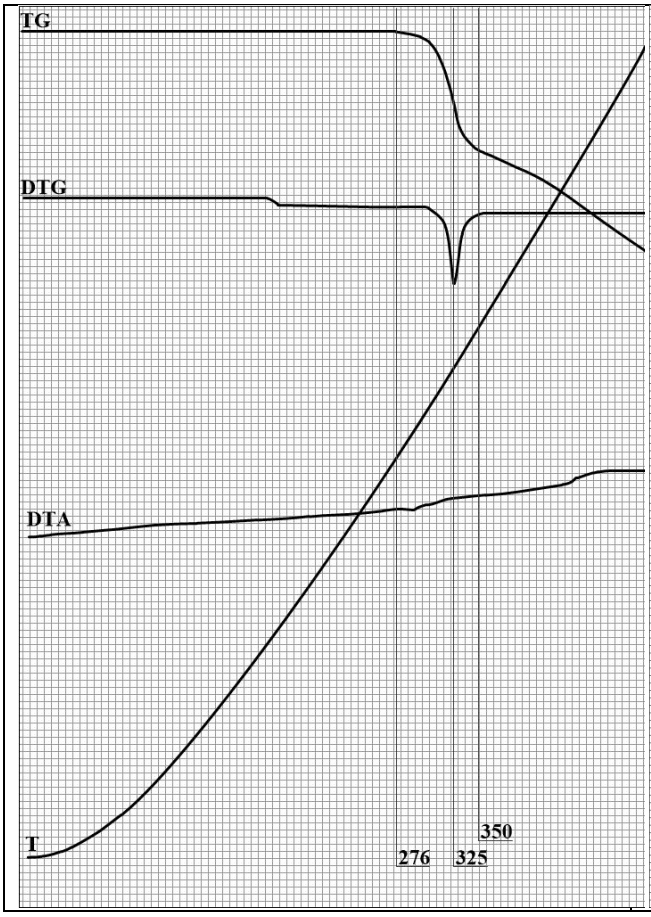


Рис. 2. Дериватограмма тамсулозина гидрохлорида

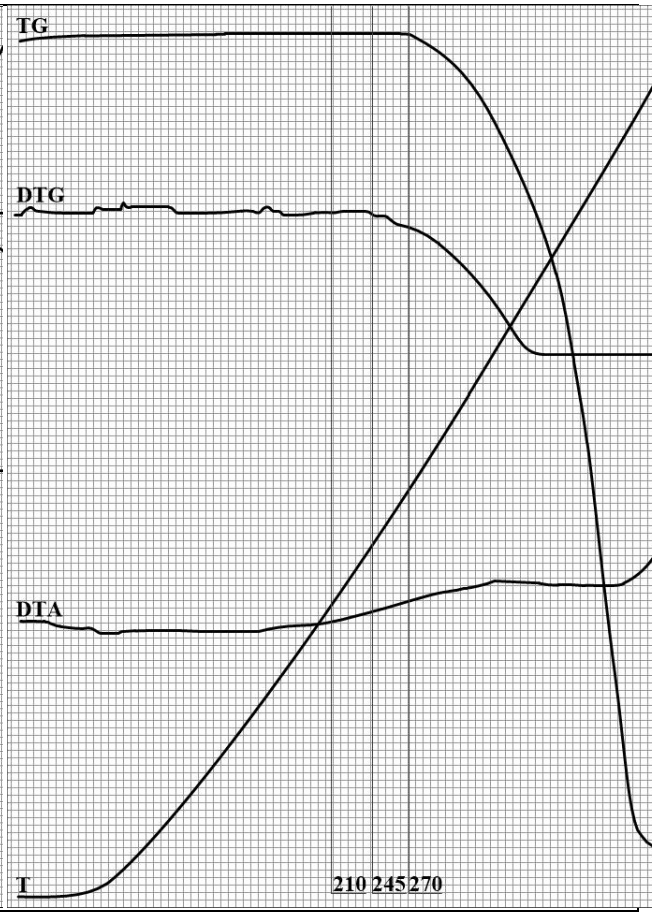


Рис. 3. Дериватограмма суппозиториев

Терапевтическая эффективность, качество и стабильность препарата находятся в прямой зависимости от технологии его производства. Поэтому при создании новых лекарственных препаратов особое внимание уделяется разработке технологического процесса.

К основным стадиям производства суппозиториев согласно правилам GMP относятся санитарная подготовка производства (подготовка персонала, оборудования, рабочей зоны и воздуха), приготовление суппозиторной массы, введение в ее состав действующих веществ, гомогенизация, розлив суппозиторной массы в формы, маркировка, упаковка, отгрузка. Технологическая схема производства приведена на рис. 4.

Стадия 1. Приготовление суппозиторной основы

Необходимое количество твердого жира загружают в реактор. В рубашку реактора подают горячую воду и при перемешивании подогревают жир до 35°С. Процесс ведут до полного расплавления твердого жира. 80% полученной массы передают в реактор-гомогенизатор. Оставшуюся суппозиторную основу используют для приготовления концентрата действующего вещества.

Параллельно в другом реакторе расплавляют необходимое количество эмульгатора при температуре 50°С. Расплавленный эмульгатор передают в реактор-гомогенизатор и добавляют к основной части расплавленного твердого жира.

Стадия 2. Приготовление концентрата действующего вещества

В реактор в часть расплавленной основы вводят тамсулозина гидрохлорид по типу суспензии. Полученную смесь перемешивают. Концентрат действующего вещества передают в реактор-гомогенизатор.

Стадия 3. Введение концентрата в основу

В суппозиторную основу (смесь расплавленного твердого жира и эмульгатора) при температуре 35°С вводят концентрат действующего вещества. Перемешивают до получения однородной массы.

Стадия 4. Гомогенизация суппозиторной массы

Суппозиторную массу гомогенизируют в реакторе в течение 10 минут при температуре 35°С под вакуумом. После получения однородной массы с равномерным содержанием действующего

вещества во всех слоях массы по системе трубопроводов при помощи насоса суппозиторную массу передают на стадию формования суппозиториев.

Стадия 5. Формование суппозиториев

Перед выливанием суппозиториев устанавливают температуру нагревания дозирующего насоса 35°С и дозу розлива суппозиторной массы.

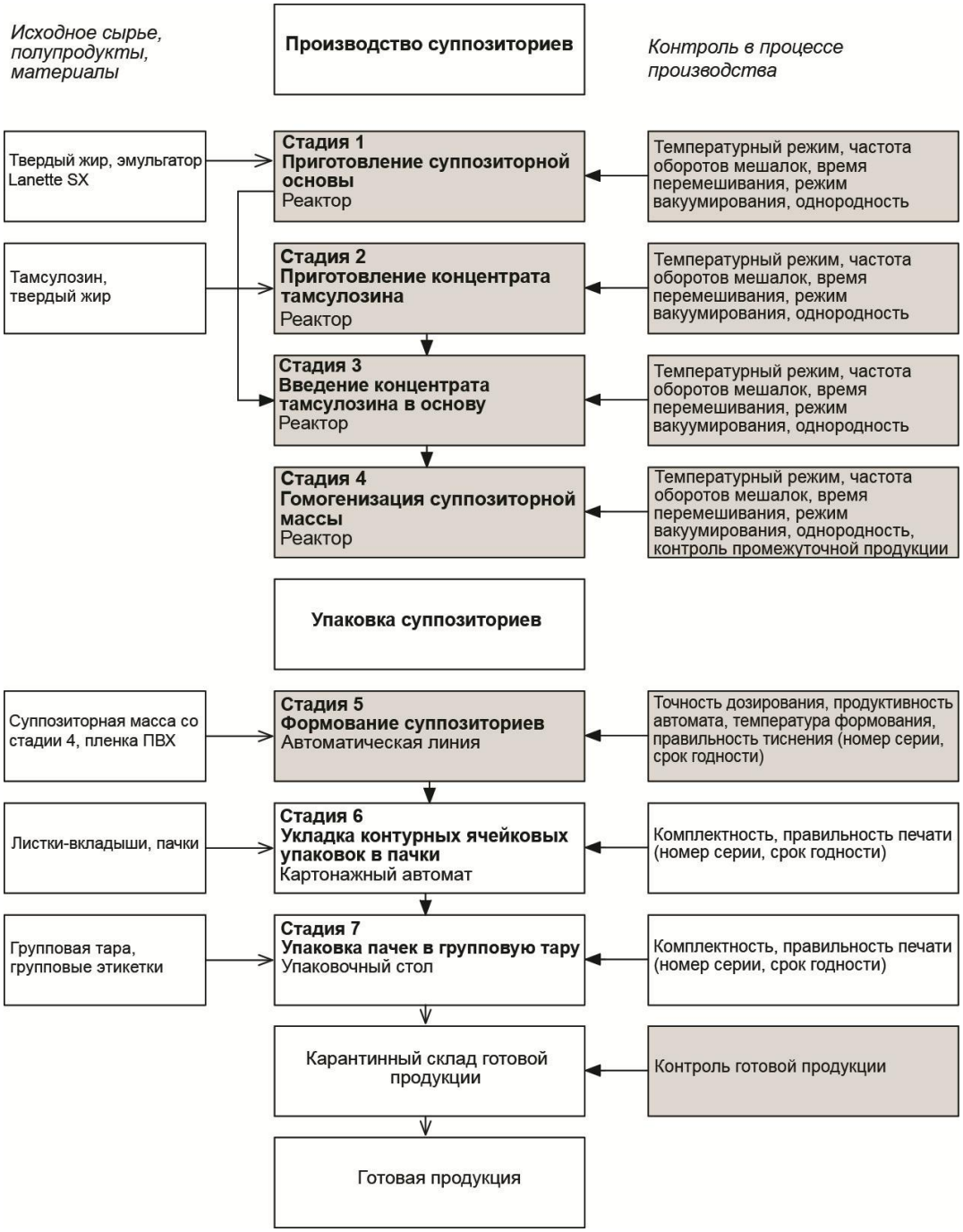


Рис. 4. Технологическая схема производства суппозиториев с тамсулозина гидрохлоридом

Из бункера автомата через дозирующий насос рассчитанная доза суппозиторной массы автоматически поступает в сформированные ячейки из поливинилхлоридной пленки. При этом уровень массы не должен превышать ограничительную риску.

Во время работы автоматической линии периодически (3 раза на протяжении смены) контролируют массу суппозиториев. Масса одного суппозитория – 1,6±5%.

Контурная лента с заполненными суппозиторной массой ячейками охлаждается в холодильной камере автомата при температуре 10-16°С 10-15 минут.

Далее последовательно выполняют такие операции как термосваривание верхнего края контурной упаковки, нанесение номера серии продукции и разрезание контурной ленты с суппозиториями №5. После прохождения процесса отбраковки суппозитории передают на следующую стадию.

Стадия 6. Укладка суппозиториев в пачки

Суппозитории укладывают в промаркированные пачки по 10 штук. В каждую пачку кладут листок-вкладыш. Проверяют комплектность и правильность печати на пачках.

Стадия 7. Упаковка пачек в групповую тару

Пачки пакуют в групповую упаковку. В каждую коробку вкладывают листок-вкладыш. Проверяют маркировку на групповой этикетке.

Готовая продукция

Из серии готовой продукции отбирают среднюю пробу для анализа. После подтверждения соответствия серии препарата аналитической нормативной документации готовый лекарственный препарат с сертификатом качества передают на склад готовой продукции, где он должен храниться в сухом, защищенном от света месте при температуре 8,0-15,0°С до отгрузки потребителю.

Выводы

1. Проведены исследования реологических свойств суппозиторной массы, по результатам которых обоснован оптимальный температурный режим технологического процесса производства суппозиториев.
2. Проведен термогравиметрический анализ активной субстанции и суппозиториев с тамсулозина гидрохлоридом. Анализ полученных данных свидетельствует, что действующее вещество и разработанные суппозитории являются термостабильными.
3. Разработана технология и составлена технологическая схема производства суппозиториев с тамсулозина гидрохлоридом для лечения гиперплазии предстательной железы.

Литература

1. Аляев, Ю.Г. Выбор метода лечения больных гиперплазией предстательной железы : монография / Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, К.Л. Локшин, Л.Г. Спивак. – Кострома : Кострома, 2005. – С. 142-158.
2. Компендиум 2007 – лекарственные препараты в двух томах / под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К. : Морион, 2007. – Т. II. – С. 1047-1048.
3. Пименова, Л.Н. Термография: метод. указания по дисциплине «Физико-химические методы исследования» / Л.Н. Пименова. – Томск : Томск. архит.-строит. ун-т, 2005. – 19 с.
4. Тиктинский, О.Л. Андрология / О.Л. Тиктинский, С.Н. Калинина, В.В. Михайличенко. – М. : Мед. информ. агентство, 2010. – С. 504-520.
5. AUA Guideline on Management of Benign Prostatic Hyperplasia. Diagnosis and treatment recommendations // J. Urol. – 2003. – Vol. 170. – P. 530-547.
6. Barry, S.J. The development of human benign prostatic hyperplasia with age / S.J. Barry, D.S. Coffey, P.C. Walsh, L.L. Ewin // J. Urol. – 2004. – Vol. 132. – P. 474-479.
7. Madersbacher, S. EAU guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines) / S. Madersbacher, G. Alivizatos, J. Nordling et al. // Eur. Urol. – 2004. – Vol. 46. – № 5. – P. 547-554.
8. McConnell, J.D. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effects of doxazozin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia / J.D. McConnell, C.G. Roehrborn, O.M. Bautista et al. // N. Engl J. Med. – 2003. – Vol. 349, № 25. – P. 2387-2398.
9. Naber, K.G. Guidelines on TheManagement of Urinary and Male Genital Tract Infections / K.G. Naber et al. // European Assotiation of Urology Guidelines. – 2007. – P. 89-98.
10. Rivenk, R. / R. Rivenk, M.R. Schilling // J. of Thermal Analysis and Calorimetry: An International Forum for Thermal Studies. – 2008. – Vol. 93, № 1. – P. 239-245.

DEVELIPMENT OF THE TECHNOLOGY AND THERMOGRAVIMETRIC ANALYSIS OF SUPPOSITORIES WITH TAMSULOSIN FOR PROSTATE GLAND HYPERPLASIA TREATMENT

V.I. GRITSENKO

National university of Pharmacy, Kharkiv

e-mail: vita.gritsenko@mail.ru

The studies of the rheological properties of the suppository mass were made. According to the results optimal temperature of technological process of new suppositories with tamsulosin hydrochloride for the treatment of prostate gland hyperplasia it has been found.

The results of thermogravimetric analysis of tamsulosin hydrochloride and suppositories prove their thermal stability.

Keywords: technology of medicinal substances, sup-positories, prostate gland.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Адамян М.Л. – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения мочеполовых органов Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России

Аксенова Т.А. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Читинской государственной медицинской академии

Алексеев Н.П. – доктор медицинских наук, профессор, профессор-консультант отдела клинической геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Арутюнов В.А. – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Арьев А.Л. – доктор медицинских наук, профессор кафедры гериатрии ГБО УВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»

Ахмедов Т.А. – научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Бандовкина В. А. – кандидат биологических наук, научный сотрудник гормональной лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России

Батукаева М.М. – врач невролог, заведующая отделением Республиканского клинического госпиталя ветеранов войны, г. Грозный

Башук В.В. – профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии НИУ «БелГУ»

Белоусов П.Н. – врач уролог Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа

Бессарабов В.И. – кандидат химических наук, руководитель направления перспективных исследований АНО «НИМЦ "Геронтология"», г. Москва

Бессмертный Д.В. врач ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер»

Борзова И.В. – научный сотрудник лаборатории герофармакологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Ботерашвили Д.И. – аспирант кафедры нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова

Варавина Л.Ю. – кандидат медицинских наук, заведующая поликлиникой №1 МБУЗ «Городская клиническая больница №1», г. Белгород

Верескунова М.И. – кандидат медицинских наук, врач-онколог общелечебной сети отделения хирургии молочной железы и репродуктивной системы Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России

Гальчинская В.Ю. кандидат биологических наук, заведующая лабораторией экспериментальной и клинической морфологии ГУ «Институт терапии имени Л.Т.Малой НАМН Украины»

Геворкян Ю.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением общей онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России

Горелик С.Г. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии НИУ «БелГУ»

Горошинская И.А. – доктор биологических наук, профессор, руководитель биохимической лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России

Гриценко В.И. – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры заводской технологии лекарств Национального фармацевтического университета, г. Харьков

Гужва Н.Н. – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии

Денисенко В.П. – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела нефрологии ГУ «Институт терапии имени Л.Т.Малой НАМН Украины»

Денисенко О.Н. – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармации факультета последипломного образования Пятигорского филиала ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Драгуца И.М. – врач-уролог высшей категории, соискатель кафедры эндоскопической урологии Российской медицинской академии последипломного образования, майор медицинской службы вооруженных сил Республики Молдова, Кишинев

Дроздова И.Л. – доктор фармацевтических наук, декан фармацевтического и биотехнологического факультетов, профессор кафедры фармакогнозии и ботаники Курского государственного медицинского университета

Дудков А.В. – научный сотрудник лаборатории биогеронтологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Евдокимова О.Н. – врач-невролог поликлиники №1 МБУЗ «Городская клиническая больница №1», г. Белгород

Есаян А.М. – заведующий кафедрой нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова

Ефимова Н.В. – научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической морфологии ГУ «Институт терапии имени Л.Т.Малой НАМН Украины»

Железнякова Н.М. – кандидат медицинских наук, докторант кафедры внутренней медицины №1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Жмудь М.В. – научный сотрудникСанкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Жуков А.А. – врач-ортопед, заместитель главного врача стоматологической клиники «СМАЙЛ-32», г. Москва

Заболотных И.И. – специалист по медико-социальной экспертизе ФГБУ «Санкт–Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов имени Г.А. Альбрехта Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

Забродина Н.Б. – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндоскопической урологии Российской медицинской академии последипломного образования. Центральный военный клинический госпиталь, Республика Молдова, Кишинев

Иванова М.А. – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава РФ

Игидов Н.М. – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры органической химии ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия»

Иорданишвили А.К. – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный рационализатор РФ, профессор кафедры ортопедической стоматологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И.Мечникова, г.Санкт-Петербург

Ишутина И.С. – старший научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов имени Г.А. Альбрехта Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

Кантемирова Р.К. – кандидат медицинских наук, доцент, заслуженный врач РФ, заведующая терапевтической клиникой ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов имени Г.А. Альбрехта Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

Качесова П.С. – младший научный сотрудник биохимической лаборатории ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»

Касьяненко В. Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением хирургии молочной железы и репродуктивной системы Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России

Кириенко А.Н. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела нефрологии ГУ «Институт терапии имени Л.Т.Малой НАМН Украины»

Киселевич В.М. – врач терапевт МБУЗ «Городская клиническая больница №1», г. Белгород

Киселевич М.М. – кандидат медицинских наук, врач терапевт МБУЗ «Городская клиническая больница №1», г. Белгород

Кит О.И. – доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России

Князькин И.В. – доктор медицинских наук, профессор-консультант Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Козина Л.С. – доктор биологических наук, профессор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Колесникова Е.В. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Колпакова Н.А. – врач уролог городской поликлиники №8, интерн Института последипломного медицинского образования НИУ «БелГУ»

Комарова Е.Ф. – доктор биологических наук, старший научный сотрудник гормональной лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России

Краевой С.А. – эксперт департамента здравоохранения ОАО «Российские железные дороги», г. Москва

Кривецкий В.В. – кандидат медицинских наук, профессор НИУ «БелГУ», директор медицинского колледжа

Кузник Б.И. – доктор медицинских наук, профессор, почетный заведующий кафедрой нормальной физиологии Читинской государственной медицинской академии

Куль И.Я. – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии Пятигорского филиала ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Леванов В.М. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава РФ»

Линькова Н.С. – старший научный сотрудник лаборатории биогеронтологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Литвинов А.Е. – заведующий неврологическим отделением Белгородского областного госпиталя ветеранов войн

Литынский А. В. – врач-хирург хирургического отделения №1 Полоцкой городской больницы №1, Беларусь

Лобейко В.В. – кандидат медицинских наук, главный врач клиники «МедСтом», г. Сертолово

Лупилина Т.И. – аспирант кафедры фармакогнозии и ботаники Курского государственного медицинского университета

Лютов Р.В. – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Малежик Л.П. – доктор медицинских наук, профессор Читинской государственной медицинской академии

Малейко М. Л. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России

Махмуди Азиз – аспирант Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова

Моисеенко Т.И. – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения мочеполовых органов Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России

Мудраковская Э.В. – врач-уролог медицинского центра «Ваша Клиника», г. Москва

Немашкалова Л.А. – младший научный сотрудник биохимической лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России

Непомнящая Е.М. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая патоморфологической лабораторией, руководитель патологоанатомического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России

Нескубина И.В. – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник биохимической лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России

Никипелова Е.А. – кандидат биологических наук, доцент, ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России

Павлов И.А. – врач-онколог Белгородского областного онкологического диспансера

Павлова Т.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологии медицинского факультета НИУ «БелГУ»

Пасиешвили Т.М. – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней №2 и медсестринства Харьковского национального медицинского университета

Петров А.Ю. – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической химии Екатеринбургской медицинской академии

Петрухин В.А. – доктор медицинских наук, профессор, руководитель I акушерской клиники Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии

Пиманов С.И. – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Витебского государственного медицинского университета, Беларусь

Полторацкий А.Н. – врач-ординатор онкоторакального отделения Института пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени И.П. Павлова

Поляков П.И. – научный сотрудник отдела клинической геронтологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Пономарева И.П. – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий НИУ «БелГУ»

Проняева В.Е. – научный сотрудник лаборатории биогеронтологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Прощаев К.И. – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №2 НИУ «БелГУ»

Пушкин А.С. – научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Рукавишникова С.А. – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии отдела клинической биологии и патологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Румянцев А.Ш. – профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова

Рыжак А.П. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории функциональной морфологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Рыжак А.П. – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и новым технологиям, заведующая лабораторией возрастной клинической патологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Рыжак Г.А. – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе и новым технологиям Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Саенко А. Ю. – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры фармации ФПО Пятигорского филиала ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Сапронова О.Н. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии и материаловедения с курсом ортодонтии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова

Селиванова А.В. – врач акушер-гинеколог Перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа

Семеновых П.С. кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела нефрологии ГУ «Институт терапии имени Л.Т.Малой НАМН Украины»

Совенко Г.Н. – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры внутренних болезней № 2 НИУ «БелГУ»

Советкина Н.В. – научный сотрудник лаборатории биогеронтологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Соловьева Е.В. – врач дерматовенеролог, ООО «Медстайл эффект», г.Москва

Старкова А.В. – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры физиологии и патологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия»

Степанова Э.Ф. – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры технологии лекарств Пятигорского филиала ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Стояков А.М. – врач-гастроэнтеролог медицинского центра «Ваша клиника», г. Москва

Сугарова Ф.В. – специалист по медико-социальной экспертизе ФГБУ «Санкт–Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов имени Г.А. Альбрехта Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

Сумин С.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФПО Курского государственного медицинского университета

Сурикова Е.И. – кандидат биологических наук, научный сотрудник биохимической лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России

Сыропятов Б. Я. – доктор медицинскихнаук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и патологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия»

Сырцева И.С. – врач анестезиолог-реаниматолог Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа

Тарновская С.И. – научный сотрудник лаборатории биогеронтологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Теодорович О.В. – доктор медицинскихнаук, профессор, заведующий кафедрой эндоскопической урологии Российской медицинской академии последипломного образования, Центральный военный клинический госпиталь, Республика Молдова, Кишинев

Титенко Т.И. – врач-терапевт поликлиники №1 МБУЗ «Городская клиническая больница №1», г. Белгород

Топчий И.И. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нефрологии ГУ «Институт терапии имени Л.Т.Малой НАМН Украины»

Трифонова Н.Ю. – научный сотрудник лаборатории организации медицинской помощи факультета управления и экономики здравоохранения Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова

Удальцова Н.А. – кандидат медицинских наук, главный врач СПбГУЗ «Стоматологическая поликлиника №23», г. Санкт-Петербург

Фидарова З.Д. – специалист по медико-социальной экспертизе ФГБУ «Санкт–Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов имени Г.А. Альбрехта Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

Франциянц Е. М. – доктор биологических наук, профессор, руководитель гормональной лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России

Чаплыгина М.А. – аспирант кафедры патологии НИУ «БелГУ»

Чернов И.Н. – аспирант кафедры органической химии ГБОУВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия»

Шагиева Т.М. заместитель главного врача МБУЗ «Городская клиническая больница №1», г. Белгород

Шалашная Е.В. – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник биохимической лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России

Шатова Ю.С. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отд. онкоурологии, группы реанимации Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России

Юсова Ж.Ю. – кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по медицинской части ООО «Гера», г. Москва

Яковлев А.А. – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории биохимии отдела клинической биологии и патологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Уважаемые коллеги!

Продолжается прием статей для публикации в журнале «НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ Белгородского государственного университета» серии «Медицина. Фармация», который входит в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Материалы необходимо высылать в двух экземплярах:

- по адресу: Белгородский государственный университет. Медицинский факультет. Редакция серии журнала «Медицина. Фармация», ул. Победы, 85, г. Белгород, Россия, 308015;
- по e-mail: efremova.bgu@gmail.com или doctor_ol@bk.ru (тема – журнал).

Материалы, присланные без соблюдения настоящих требований, редколлегией не рассматриваются.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ БелГУ» СЕРИИ «МЕДИЦИНА. ФАРМАЦИЯ»

В материалы статьи включается следующая информация:

1) УДК научной статьи;
2) аннотация статьи (не более 1200 знаков);
3) ключевые слова;
4) сведения об авторах (Ф.И.О., должность с указанием места работы (без сокращений), ученая степень, ученое звание, почтовый адрес, адрес электронной почты (если имеется), контактные телефоны);

на русском и английском языках

5) внешняя рецензия доктора наук;
6) текст статьи;
7) ссылки.

на русском языке

Технические требования к оформлению текста

1. Текст набирается в MicrosoftWord. Параметры станицы: лист А4, без переносов. Поля: правое – 2,0 см; левое – 3,0 см; нижнее – 2,0 см; верхнее – 2,0 см.

2. Шрифт: **Impact** (размер в УДК – 11 пт, в названии статьи – 14 пт, Ф.И.О авторов – 11 пт); текст – **Georgia** (размер в тексте – **11 пт**; в таблице – **9 пт**; в списке литературы – **10 пт)**.

3. Абзац: отступ 1,25 мм, выравнивание – по ширине; межстрочный интервал – одинарный.

4. Ссылки: номер ссылки размещается в квадратных скобках перед знаком препинания (перед запятой, точкой); нумерация – автоматическая, сквозная; текст сноски внизу каждой страницы; размер шрифта – 10 пт.

5. Объем статей: до **8 страниц.**

6. Статья должна иметь визу руководителя кафедры или института (на втором экземпляре). К текстовому варианту статьи прилагается версия в формате Word. На титульном листе статьи делается запись: «Текст вычитан, термины проверены», заверенная подписями всех составителей. В конце статьи сообщаются фамилии, полные имена и отчества, места работы, должности, ученые степени, научные звания, контактные адреса и номера телефонов **всех** авторов.

7. При изложении результатов оригинальных исследований рекомендуется оформлять их по следующей схеме: введение, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение результатов, выводы, список литературы.

8. При наличии большого количества ошибок текст возвращается составителям на доработку. Повторно в редакцию представляется готовый исправленный материал на диске и на бумаге,

распечатанный в одном экземпляре. Для иногородних авторов возможна пересылка статьи по электронной почте.

9. Представляемый материал должен являться оригинальным, не публикованным ранее в других печатных изданиях.

10. Все буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть объяснены в тексте при первом использовании.

11. Указывать только международное название препаратов с маленькой буквы. Химические и математические формулы, дозировки, цитаты визируются автором. Единицы измерения приводятся в метрической системе СИ.

12. При написании десятичных чисел для обозначения разрядов использовать только запятые (0,5 или 25,45 и т.д.). Писать без пропуска: «%»(10%), «больше»—«меньше» (P>4), «±» (0,3±7). Тире между цифрами использовать без пропуска (10–20%). Сокращения года давать как: 2001 г., 1998-2005 гг.

13. Изображение графического объекта не должно выходить за пределы полей страницы и не должно превышать одной страницы.

14. Рисунки, фотографии, рентгенограммы вставляются в текст после ссылки на них, но не далее следующей страницы. Графические файлы рекомендуется сохранять в режимах TIFF, PCX, JPG; если нет возможности обработать иллюстрацию самостоятельно, следует вложить ее в текстовый оригинал с указанием номера и места в работе; она должна иметь четкое, контрастное изображение (зернистость мешает обработке и не позволяет добиться хорошего результата); обязательна последовательная нумерация иллюстраций в соответствии с расположением в тексте; рентгенограммы должны хорошо читаться на просвет и не иметь значительных повреждений в рабочей зоне.

15. Все ссылки на исследования и работы других авторов приводятся в квадратных скобках, с нумерацией согласно соответствующему документу в списке литературы.

16. Библиографический список должен содержать работы за последние 7 лет. Лишь в случае необходимости допускаются ссылки на отдельные более ранние публикации. В оригинальных статьях цитируется не более 20, а в передовых статьях и обзорах литературы – не более 40 источников. В список литературы не включаются неопубликованные работы.

17. Список литературы к статье должен соответствовать стандарту библиографического описания ГОСТ 7.1-2003 "Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления". Литературные источники необходимо перечислять в алфавитном порядке или в порядке упоминания в статье.

18. Требования к оформлению статей, таблиц, рисунков приведены в прил. 1, 2, 3.

Условия публикации. В одном номере журнала каждым автором (авторским коллективом) может быть опубликовано не более двух статей.

Приложение 1. **Оформление статьи**

УДК 616.36

ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕДИАТОРЫ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ

А.В. ИВАНОВ[1]
Л.Н. ПЕТРОВ[2]

[1] Белгородский государственный национальный исследовательский университет

[2] МУЗ «Городская больница №2», г. Белгород

e-mail: aybolit@bk.ru

В статье изложены данные о молекулярных нарушениях при стеатозе печени и неалкогольном стеатогепатите. Синтез жирных кислот в печени регулируется инсулином и глюкозой с помощью активации липогенеза связанными с мембраной медиаторами транскрипции – белка, связывающегося с регуляторным элементом стерола-1с и белка, который связывается с карбогидрат-ответственным элементом. Третьим фактором транскрипции, причастным к развитию стеатоза печени, признан рецептор, активирующийся пролифератором пероксисом. Совокупность таких факторов можно объединить в две большие категории: факторы, которые вызывают повышение окислительного стресса, и экспрессы провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: стеатоз печени, стеатогепатит, окислительный стресс, цитокины, жирные кислоты, факторы транскрипции.

Далее идет текст статьи:

Инсулинорезистентность (ИР), ожирение, диабет, дислипопротеидемия и неалкогольная жировая печень – компоненты метаболического синдрома, комплексной болезни, приобретающей широкую распространенность [1, 3, 6].

TRANSCRIPTION FACTORS AND MOLECULAR MEDIATORS OF HEPATIC STEATOSIS

A.V. IVANOV[1]
L.N. PETROV[2]

[1] Belgorod National Research University

[2] Municipal hospital №2, Belgorod

e-mail: aybolit@bk.ru

In the review the data on molecular events contributing to hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis have been presented. Synthesis of fatty acids in liver isregulated independently by insulin and glucose with activation of lipogenesis of transcriptionally mediated by the membrane-bound transcription factors – sterol regulatory element-binding protein-1 c and carbohydrate response element-binding protein. The third transcription factor that participates in the development hepatic steatosis is peroxisome proliferator-activated receptors. A large number of these factors can be grouped into two big categories: factors causing an increase in oxidative stress and factors promoting expression of pro-inflammatory cytokines

Key words: hepatic steatosis, steatohepatitis, oxidative stress, cytokines, fatty acids, transcription factors.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванов Александр Васильевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней НИУ «БелГУ»
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, НИУ «БелГУ»
e-mail: aybolit@bk.ru, тел. 33-22-44

*Приложение 2.***Оформление таблиц**

1. Каждая таблица должна быть пронумерована справа, иметь заголовок в полужирном наборе, расположенный по центру вверху.
2. Таблицы не должны выходить за границы полей страницы слева и справа.
3. Если таблица располагается на двух страницах, ее столбцы должны быть пронумерованы на каждой новой странице так же, как на первой.
4. Большие горизонтальные таблицы необходимо набирать в этом же файле, выбрав альбомный параметр страницы.

Таблица 1

Рейтинговая оценка ЦФО за 1999-2004 гг., баллы

Регионы	1999 г.	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	В среднем за	
							1999-2001 гг.	2002-2004 гг.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
РФ	1,3222	1,5091	1,3470	1,4661	1,5940	1,6954	1,3928	1,5852
ЦФО	1,5028	1,9389	1,7210	1,6149	1,6888	1,6930	1,7209	1,6656

Таблица, расположенная на первой странице.

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Белгородская область	1,2620	0,4169	2,2612	1,0176	1,2012	0,6413	1,3134	0,9534
Брянская область	0,9726	0,4817	0,5612	1,8653	0,9064	1,6898	0,6718	1,4872

Таблица, расположенная на следующей странице.

*Приложение 3.***Оформление графических объектов**

1. Изображение каждого графического объекта должно иметь номер и заголовок, расположенные по центру рисунка внизу.

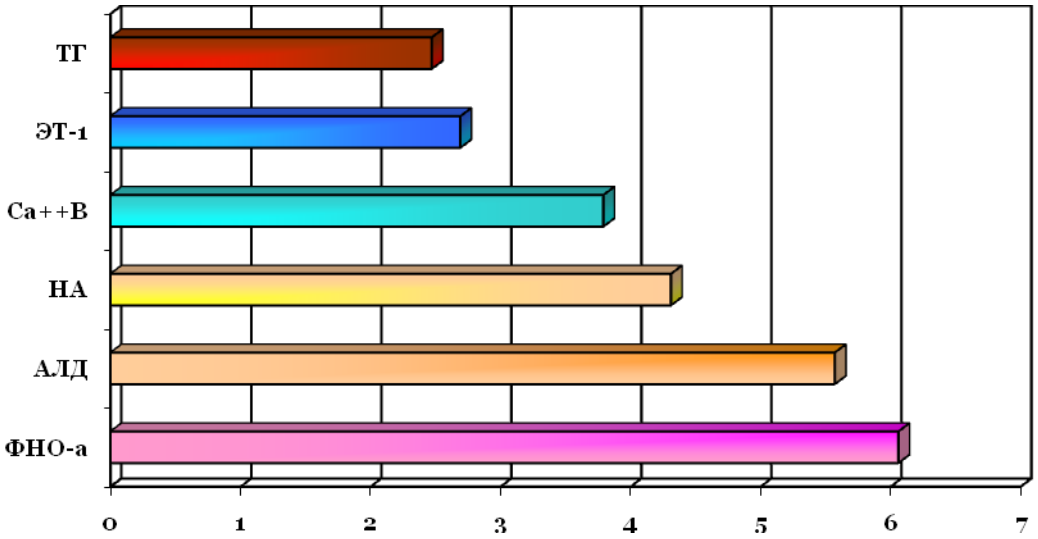


Рис. 1. Степень разницы значений гуморальных показателей между группами больных эксцентрической и концентрической ГЛЖ

2. Изображение графического объекта должно быть в виде рисунка или сгруппированных объектов.

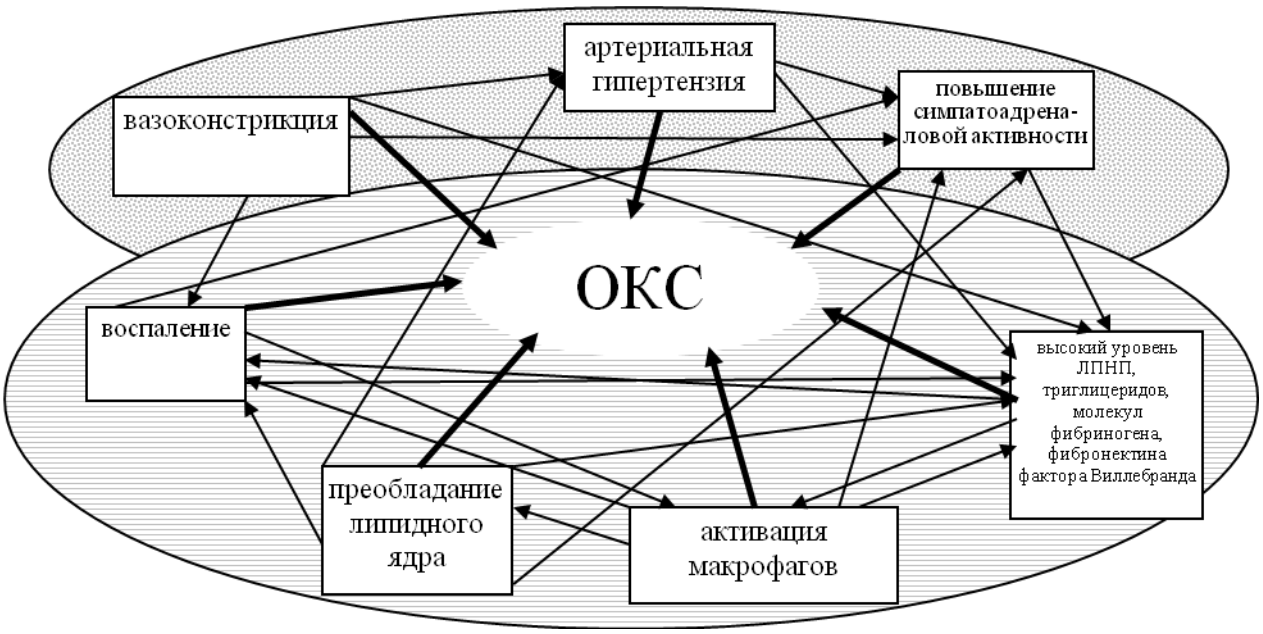


Рис. 2. Факторы, способствующие развитию ОКС

Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления присланных статей. Статьи, отосланные авторам для доработки, должны снова поступить в редакцию не позднее, чем через 10 дней после получения. Возвращение статьи в более поздние сроки соответственно меняет и дату ее поступления в редакцию.