

№ 4 (59) 2009
Выпуск 7

НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1995 г.

НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ Белгородского
государственного университета

Медицина Фармация

*Belgorod State University
Scientific bulletin*

Medicine Pharmacy

Учредитель:

Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Белгородский государственный университет»

Издатель:

Белгородский государственный
университет.
Издательство БелГУ

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору за соблюдением
законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия
Свидетельство о регистрации средства массовой
информации ПИ № ФС77-21121 от 19 мая 2005 г.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
ЖУРНАЛА**

Главный редактор

Дятченко Л.Я.

ректор Белгородского государственного
университета, доктор социологических
наук, профессор

Зам. главного редактора

Давыденко Т.М.

проректор по научной работе
Белгородского государственного
университета, доктор педагогических
наук, профессор

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
СЕРИИ ЖУРНАЛА**

Главный редактор

Ефремова О.А.

доктор медицинских наук, доцент
(Белгородский государственный
университет)

Заместитель главного редактора

Должиков А.А.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный
университет)

Ответственный секретарь

Лебедева О.П.

кандидат медицинских наук
(Белгородский государственный
университет)

Члены редколлегии

Григоренко А.П.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный
университет)

Жернакова Н.И.

кандидат медицинских наук, доцент
(Белгородский государственный
университет)

Куликовский В.Ф.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный
университет)

Луценко В.Д.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный
университет)

СОДЕРЖАНИЕ

АКТУАЛЬНО

Кардиологическая помощь в России: проблемы и перспективы.
О.А. Ефремова 5

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Диастолическая дисфункция при хронической сердечной недостаточности – основные диагностические параметры и критерии тяжести. **Л.А. Камышинова, О.А. Ефремова 9**

ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЕ

Разработка и применение здоровьесберегающих технологий у студентов и сотрудников БелГУ.
А.П. Григоренко, Ж.Ю. Чефранова, Н.И. Жернакова, А.А. Шапошников, К.Д. Золотарев, П.А. Григоренко 14

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

Морфофункциональное состояние костной ткани при введении коллагеново-гидроксиапатитных наноконструктов.
Т.В. Павлова, Ю.А. Мезенцев, Л.А. Павлова, В.В. Кривецкий, И.А. Павлов, С.В. Паначев 28

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Возможности прогнозирования состояния больных с сердечной недостаточностью по данным электронной микроскопии образцов крови. **О.В. Ромащенко, В.Ф. Каменев 34**

Особенности кардиогемодинамики через год после аортокоронарного шунтирования у больных, перенесших инфаркт миокарда. **Е.П. Погурельская, И.К. Следзевская, Л.Н. Бабий 40**

Роль иммунной системы в патогенезе острых и хронических ишемических повреждений головного мозга.
Ю.Д. Губарев, А.О. Шеремет 47

Роль иммунной системы в развитии генетически запрограммированной гибели нейронов. **Ю.Д. Губарев, А.М. Колесников 53**

ФАРМАЦИЯ

Эфирные масла как средства дезинфекции в ветеринарии.
К.Г. Ткаченко, Н.В. Казаринова, Н.А. Шкиль, Н.В. Чупахина 58

РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендации по лечению тяжелого сепсиса и септического шока, Европа, 2008 **67**
Рекомендации ВНОК по лечению наследственных нарушений (дисплазий) структуры и функции соединительной ткани (2008) **72**

**Новиков О.О.**

доктор фармацевтических наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Орлова В.С.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Павлова Т.В.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Парфенов И.П.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Пахомов С.П.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Процаев К.И.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Пятакович Ф.А.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Романова Т.А.

кандидат медицинских наук, доцент
(Белгородский государственный университет)

Стигач И.В.

доктор фармацевтических наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Трифонов Б.В.

кандидат медицинских наук, доцент
(Белгородский государственный университет)

Чефранова Ж.Ю.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Чурносов М.И.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Шатошников А.А.

доктор биологических наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Научно-исследовательская лаборатория профилактической
и восстановительной медицины 97

Сведения об авторах 99

Информация для авторов 101

Оригинал-макет *О.А. Ефремова, Н.Ю. Пыленко*
E-mail: doctor_ol@bk.ru

Подписано в печать 10.07.2009
Формат 60×84/8
Гарнитура Georgia, Impact
Усл. п. л. 12,32
Тираж 500 экз.
Заказ 134

Подписные индексы в каталоге агентства
«Роспечать» – 81468,
в объединенном каталоге
«Пресса России» – 39723

Оригинал-макет тиражирован
в издательстве Белгородского государственного
университета
Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

**№ 4 (59) 2009
Issue 7**

SCIENTIFIC REVIEWING JOURNAL

Founded in 1995

Founder:

State educational establishment of higher professional education "Belgorod State University"

Publisher:

Belgorod State University
BSU Publishing house

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, 2008.

EDITORIAL BOARD OF JOURNAL

Chief editor:

L. J. Djatchenko

Rector of Belgorod State University,
doctor of Sociological sciences, professor

Deputy of chief editor:

T.M. Davydenko

Vice-rector for scientific research
of Belgorod state university, doctor
of Pedagogical sciences, professor

**EDITORIAL BOARD
OF JOURNAL SERIES**

Chief editor:

O.A. Efremova, Doctor of Medicine
(Belgorod State University)

Deputy of chief editor:

A.A. Dolzhikov,
Doctor of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Responsible secretary:

O.P. Lebedeva,
Candidate of Medical Science
(Belgorod State University)

Members of editorial board:

A.P. Grigorenko,
Doctor of of Medical Science, Professor
(Belgorod State University)

N.I. Zhernakova,
Candidate of Medical Science
(Belgorod State University)

V.F. Kulikovskiy,
Doctor of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

V.D. Lutsenko,
Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

O.O. Novikov,
Doctor of Pharmacy,
Professor (Belgorod State University)

V.S. Orlova,
Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

T.V. Pavlova,
Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

**Belgorod State University
Scientific bulletin
Medicine Pharmacy**

**НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ Белгородского
государственного университета**

Медицина Фармация

CONTENTS

ACTUALLY

Cardiological aid in Russia: problems and perspectives.
O.A. Efremova 5

REVIEWS

Diastolic dysfunction in chronic cardiac insufficiency – basic diagnostic parameters and criteria of severity.
L.A. Kamyshnikova, O.A. Efremova 9

HEALTH-PRESERVATION

Development and application of health keeping technology for BelSU staff and students. **A. P. Grigorenko, J. Y. Chephranova, N. I. Zhernakova, A.A. Shaposhnikov, K. D. Zolotarev, P.A. Grigorenko 14**

MEDICOBIOLOGICAL PROBLEMS

Morphofunctional condition of the bone at the introduction of collagen-hydroxyapatite nanocomposites. **T.V. Pavlova, Y.A. Mezentsev, L.A. Pavlova, V.V. Krivetskiy, I.A. Pavlov, S.V. Panachev 28**

CLINICAL MEDICINE

Prognostication of health condition in patients suffering from chronic heart failure by electronic microscopy of blood samples.
O.V. Romashenko, V.F. Kamenev 34

Haemodynamics features in a year after operation of artery bypass grafting in patients with postinfarction atherosclerosis.
E.P. Pogurelskay, I.K. Sledzevskay, L.N. Babiy 40

The role of immune system in pathogenesis of acute and chronic ischemic damages of the brain.
Y.D. Gubarev, A.O. Sheremet 47

A value of immune system in development of genetically programmed death of neurons.
Y. D. Gubarev, A.M. Kolesnikov 53

PHARMACY

Essential oils as disinfection substance in veterinary.
K.G. Tkachenko, N.V. Kazarinova, N.A. Shkil, N.V. Chupakhina 58

RECOMMENDATIONS

Recommendations for treatment of severe sepsis and septic shock, Europe, 2008 **67**

Recommendations of Russian scientific cardiological society for treatment of hereditary abnormalities (dysplasia) of connective tissue structure and function (2008) **72**

**I. P. Parfenov,**

Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

S.P.Pachomov,

Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

K.I. Proshchaev,

Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

F.A. Pjatakovich,

Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

T.A. Romanova,

Candidate of Medical Science
(Belgorod State University)

I.V.Spichak,

Doctor of Pharmacy,
Professor (Belgorod State University)

B.V.Triphanov,

Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Z.Y. Chephranova,

Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

M.I. Churnosov,

Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

A.A.Shaposhnikov,

Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

INNOVATIVE TECHNOLOGIES

Research laboratory of prophylactic and
rehabilitative medicine **97**

Information about Authors **99**

Information for Authors **101**

Dummy layout by O.A. Efremova, N.Y. Pylenko
e-mail: doctor_ol@bk.ru

Passed for printing 10.07.2009
Format 60×84/8
Typeface Georgia, Impact
Printer's sheets 12,32
Circulation 500 copies
Order 134

Subscription reference in Rospechat' agency
catalogue – 81468,
In joint catalogue Pressa Rossii – 39723
Dummy layout is replicated at Belgorod State
University Publishing House
Address: 85, Pobedy str., Belgorod, Russia,
308015

КАРДИОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В РОССИИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

О.А. Ефремова

*Белгородский
государственный
университет*

e-mail: doctor_ol@bk.ru

В статье представлен анализ кардиологической помощи в России. Показана актуальность вопросов первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: кардиология, первичная и вторичная профилактика.

Академик РАН и РАМН Евгений Иванович Чазов на Российском национальном конгрессе кардиологов в 2008 году подчеркнул, что за последнее десятилетие в России сложилась очень тяжелая демографическая ситуация. Анализ показывает, что одной из важнейших причин ее формирования является резко возросшая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Борьба с ними переросла узко медицинские рамки и стала проблемой государственной безопасности, подчеркнул докладчик.

В России остаются высокими заболеваемость и смертность населения от ишемической болезни сердца, частота повторных инфарктов миокарда и смертность от них, а также летальность при остром инфаркте миокарда, что свидетельствует о низкой эффективности лечения этой категории больных, малом объеме применения высокотехнологичных методов лечения (ангиопластики, стентирования, операций на сердце). Из-за отсутствия статистических показателей смертности населения от инфаркта миокарда на догоспитальном этапе в Российской Федерации нет возможности сделать объективные выводы о тактике ведения и лечения больных в тот период. Все это вызывает необходимость создания федерального регистра острого коронарного синдрома с изучением заболеваемости, оценки качества диагностики и лечения на всех этапах (догоспитальном и госпитальном) и внедрения его в медицинскую практику, отметил академик Е.И. Чазов.

Для России крайне актуальны вопросы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Неудовлетворительный уровень первичной профилактики, низкая информированность населения о возможностях немедикаментозных методов в отношении устранения факторов кардиоваскулярного риска являются одними из важных причин высокой сердечно-сосудистой заболеваемости в нашей стране [2].

Большой вклад во вторичную профилактику сердечнососудистых заболеваний внесет более широкое использование в лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС) методов интервенционной хирургии, доступность которых для российских пациентов в настоящее время ограничена [3].

Требуется решения и вопрос профилактики внезапной смерти с помощью имплантации автоматических кардиовертеров-дефибрилляторов. Этот метод, очень распространенный в развитых странах, пока недостаточно широко применяется в России в связи с его высокой стоимостью.

Занимаясь расширением хирургической помощи кардиологическим больным в России, нельзя забывать о медикаментозных и немедикаментозных методах вторичной профилактики сердечнососудистых заболеваний. Например, более широкое



назначение статинов всем пациентам с артериальной гипертензией (АГ), ИБС и сахарным диабетом откроет новые возможности для снижения уровня сердечнососудистой смертности [2].

Большую роль во всем мире играет и просветительская работа среди пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями в анамнезе. К сожалению, в нашей стране практически отсутствует научно-практическая литература, с помощью которой кардиологические пациенты могли бы узнать о причинах развития и возможных последствиях своего заболевания, а также о мерах вторичной профилактики серьезных сердечнососудистых катастроф.

Среди научных достижений современной кардиологии, сыгравших большую роль в изменении взглядов и подходов в решении определенных проблем в области лечения некоторых сердечнососудистых заболеваний, следует отметить такие:

- Получение доказательств преимуществ более жесткого контроля АГ по сравнению с менее жестким у пациентов высокого сердечнососудистого риска.
- Подтверждение эффективности статинов в профилактике сердечнососудистых катастроф (прежде всего инфаркта миокарда) как при стабильной ИБС, так и при ОКС.
- Упрочение позиций бета-адреноблокаторов как высокоэффективных препаратов в лечении пациентов с систолической сердечной недостаточностью в связи с их доказанной способностью улучшать гемодинамическую функцию и влиять на выживаемость.
- Получение доказательств преимуществ комбинации дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприла по сравнению с комбинацией бета-блокатора ателолола и тиазидоподобного диуретика в отношении снижения сердечнососудистого риска у больных АГ за счет дополнительных кардиопротекторных свойств.
- Получение доказательств большей эффективности раннего открытия инфарктзависимой коронарной артерии путем первичного чрескожного коронарного вмешательства (ПЧКВ) по сравнению с тромболитической терапией. Рандомизированные клинические исследования, в которых сравнивали эффективность своевременно выполненных ПЧКВ и тромболитической терапии, продемонстрировали более высокую степень восстановления кровотока в коронарной артерии, меньшее количество реокклюзий, улучшение функции левого желудочка сердца и более благоприятный ближайший прогноз при ПЧКВ.

В настоящее время в мире очень актуальна разработка новых методов улучшения кровоснабжения миокарда, альтернативных хирургическим и эндоваскулярным вмешательствам.

Важным аспектом работы над созданием инновационной программы профилактики и лечения сердечнососудистых заболеваний является разработка социально адаптированного алгоритма оказания медицинской помощи пациентам с ОКС на всех этапах: догоспитальном, госпитальном, а также на этапе транспортировки больных в специализированные стационары. В рамках приоритетных научных разработок исследуются вопросы организации и стандартизации лечения острых нарушений коронарного кровообращения с применением методов реперфузионной терапии, пути оптимизации догоспитального этапа медицинской помощи пациентам с ОКС с элевацией сегмента ST [3, 4].

Для эффективного внедрения в практику алгоритма оказания медицинской помощи пациентам с сердечнососудистой патологией, включающего применение методов реперфузионной терапии, необходима государственная поддержка, помощь центральных и местных органов власти, а также скоординированные действия медицинских учреждений. Повышение уровня медицинской помощи при сердечнососудистой патологии путем соблюдения стандартов и протоколов ее осуществления будет способствовать снижению смертности и инвалидизации этих больных.

Учитывая роль временного фактора в эффективности проводимой реперфузи-



онной терапии [1], важным условием усовершенствования лечения пациентов с кардиоваскулярной патологией является оптимизация догоспитальной помощи больным, поэтому усилия кардиологов России и местных Управлений здравоохранения должны быть направлены, в частности, на решение организационных вопросов проведения догоспитальной тромболитической терапии.

Осуществление тромболитической терапии на догоспитальном этапе способствует значительному сокращению времени от момента появления первых симптомов ОКС до применения тромболитического препарата. Анализ случаев проведения тромболитической терапии пациентам с ОКС в 2008 г. показал, что осуществление догоспитального тромболитического лечения позволяет ввести фибринолитик в период, не превышающий 114 мин, что соответствует существующим стандартам проведения тромболитической терапии и обеспечивает ее максимальную эффективность. Осуществление тромболитической терапии в стационаре предполагает удлинение временного интервала от развития первых симптомов ОКС до введения тромболитика не менее чем на 40 мин. Учитывая влияние показателя «время до реперфузии» на прогноз у пациентов с ОКС и элевацией сегмента ST, оптимизация догоспитальной помощи таким больным представляется актуальной проблемой, требующей незамедлительного решения [1].

В числе проблем, существенно снижающих возможности своевременной диагностики ОКС с элевацией сегмента ST, можно выделить позднее первичное обращение за медицинской помощью, а также неудовлетворительный профессиональный уровень врачей первичного звена здравоохранения в отношении расшифровки ЭКГ. В связи с этим одним из путей повышения уровня диагностики ОКС является внедрение в клиническую практику телеметрических технологий и обеспечение бригад скорой медицинской помощи и поликлинических отделений телеметрическими устройствами для передачи ЭКГ в целях обеспечения ее своевременной и грамотной расшифровки.

Перспективной представляется разработка методов стимуляции ангиогенеза или роста новых коллатеральных сосудов сердца, которые могут ограничить зону ишемии и улучшить отдаленный прогноз при ИБС. В этом направлении отмечается определенный прогресс.

Новые надежды кардиологов связаны с использованием стволовых клеток для терапевтического ангиогенеза, а также с данными экспериментальных исследований, свидетельствующими об ангиогенной эффективности различных факторов роста и их сочетаний.

Таким образом, выполнение рекомендаций по лечению пациентов с кардиоваскулярной патологией путем создания в крупных городах сети этапной помощи таким больным, а также активное внедрение инновационных методов лечения будет способствовать снижению уровня госпитальной смертности и инвалидизации этих больных.

Литература

1. Бойцов С.А., Дерюгин М.В., Турдалиева С.А. и др. Особенности течения острого инфаркта миокарда в зависимости от сроков госпитализации. *Скорая мед. помощь.* 2000; 2: 23–7.
2. Демографический ежегодник. М.: Росстат, 2007.
3. Руда М.Я. Организация помощи больным с ОКС на догоспитальном и госпитальном этапах. Доклад на Всероссийской конференции "Прогресс кардиологии и снижение сердечно-сосудистой смертности". Москва, 3 июня 2008 г.
4. Antman, E.M. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction) / E.M. Antman, M. Hand, P.W. Armstrong et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 210-247.



CARDIOLOGICAL AID IN RUSSIA: PROBLEMS AND PERSPECTIVES

O.A. Efremova

*Belgorod
State
University*

e-mail: doctor_ol@bk.ru

The analysis of cardiological aid in Russia was presented in this article. It is shown significance of primary and secondary prevention of cardiovascular diseases.

Key words: cardiology, primary and secondary prevention.

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК: 616. 127-005.8

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ – ОСНОВНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И КРИТЕРИИ ТЯЖЕСТИ

Л.А. Камышникова¹
О.А. Ефремова²

*1) Муниципальная городская
клиническая больница №1,
г. Белгород*

*2) Белгородский
государственный
университет*

e-mail: ludmila_kam@mail.ru

Представлен обзор современных данных о роли диастолической дисфункции левого желудочка в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности. Показана значимость эхокардиографических показателей и нагрузочных проб в диагностике диастолической дисфункции.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, эхокардиография.

Формулировка, данная в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН), определяет СН как «патологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы происходит снижение насосной функции, что приводит к дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца» [1]. Из этого следует, что ХСН чаще связывают с нарушением сократительной функции миокарда. Однако по современным представлениям о патофизиологии синдрома ХСН, сократительная функция, а значит и систолическая дисфункция (СД) должна рассматриваться только как один из факторов наряду с изменением напряжения стенок и структуры диастолического наполнения, т.е. со всем тем, что включается в понятие диастолическая дисфункция (ДД). Доказано, что ДД часто предшествует нарушению систолической функции и может приводить к появлению ХСН даже в тех случаях, когда показатели центральной гемодинамики (фракция выброса – ФВ, ударный объем, минутный объем крови, сердечный индекс) еще не изменены. Проведенные ранее исследования показали, что у 30 – 40% больных ХСН клиника сердечной недостаточности обусловлена нарушениями не систолической, а диастолической функции ЛЖ [2].

Ведущая роль диастолических нарушений в гемодинамической картине ХСН была доказана неоднократно целенаправленными исследованиями при ИБС, артериальной гипертензии, дилатационной и гипертрофической кардиомиопатиях, клапанных пороках сердца. Однако если приоритетная роль ДД в патогенезе ХСН была очевидна с самого начала при заболеваниях, сопровождающихся выраженной гипертрофией миокарда (аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия), при рестриктивной кардиомиопатии, заболеваниях перикарда, то ее значение для больных ИБС и ДКМП стало проявляться лишь с 80-х годов.

В последние годы внимание к изучению ДД возросло в связи с пониманием большой значимости и роли её в формировании синдрома ХСН. Тем не менее, изучение этого важного патофизиологического аспекта на современном этапе осложнено трудностью ранней диагностики ДД, учитывая, что она протекает практически бессим-



птомно и больные обращаются к врачу на более поздних стадиях, когда развивается уже систолическая недостаточность кровообращения.

Выделяют три основных типа нарушения диастолической функции ЛЖ – гипертрофический (замедленным расслаблением или аномальной релаксацией), псевдонормальный и рестриктивный [3]. Последний имеет наихудший прогноз у больных ХСН. При рестриктивном типе ДД ремоделирование ЛЖ достигает такой степени, при которой СД уже не играет основной роли, как на начальных стадиях становления ХСН [4]. Рестриктивный тип нарушения диастолического наполнения ЛЖ является важнейшим предиктором сердечнососудистой смертности и вынужденной трансплантации сердца [5]. Его развитие приводит к дезадаптивному ремоделированию ЛЖ. Доказано, что с рестриктивным нарушением диастолической функции высоко коррелируют функциональный класс по NYHA, толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни больных ХСН [6]. Выявление рестриктивного типа ДД независимо от состояния систолической функции и других адаптационно-компенсаторных механизмов при ХСН свидетельствует о более тяжелом течении ХСН [4].

В норме диастолическое наполнение сердца регулируется сложными взаимодействиями множества кардиальных и экстракардиальных факторов. К основным патогенетическим факторам, которые способствуют развитию ДД, относят фиброз миокарда, его гипертрофию, ишемию, а также возрастание постнагрузки при артериальной гипертензии. Важнейшим следствием взаимодействия перечисленных факторов являются увеличение концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах, снижение податливости миокарда ЛЖ, нарушение расслабления сердечной мышцы, изменение нормального соотношения раннего и позднего наполнения ЛЖ, повышение конечного диастолического объема ЛЖ (КДО) [7]. Несмотря на отсутствие дилатации ЛЖ и наличие нормальной ФВ, у больных с ДД существенно снижается толерантность к физической нагрузке, появляются застойные явления в легких. ДД ЛЖ приводит к гемодинамической перегрузке левого предсердия, его дилатации, проявлениям эктопической активности в виде суправентрикулярных нарушений ритма – экстрасистолии, пароксизмальной мерцательной аритмии.

В большинстве случаев ДД – единый для обоих желудочков сердца процесс, и различить клинически гипосистолический и гиподиастолический типы ХСН не представляется возможным. Именно поэтому диагностика нарушений диастолической функции основана исключительно на использовании инструментальных методов. Эхокардиография (ЭхоКГ) позволяет решить главную диагностическую задачу – уточнить сам факт дисфункции и ее характер, а также провести динамическую оценку состояния сердца и гемодинамики. Важнейшим гемодинамическим параметром является фракция выброса (ФВ) ЛЖ, отражающая сократительную способность миокарда ЛЖ и позволяющая дифференцировать систолическую дисфункцию от диастолической. В качестве показателя, с высокой вероятностью свидетельствующего о сохранности систолической функции, рекомендован уровень ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, подсчитанный методом двухмерной ЭхоКГ по Simpson [1]. Степень снижения ФВ ЛЖ ассоциируется с выраженностью систолической дисфункции, используется для определения риска оперативного лечения; динамика ФВ ЛЖ является показателем прогрессирования заболевания и эффективности терапии, низкая ФВ ЛЖ является маркером негативного прогноза.

Следует помнить, что в российской популяции более половины всех пациентов с СН имеют показатель ФВ ЛЖ $> 50\%$. Согласно рекомендациям по диагностике ХСН с нормальной ФВ ЛЖ, предложенных Ассоциацией сердечной недостаточности и эхокардиографии Европейского общества кардиологов в 2007 году, диастолическую сердечную недостаточность также относят к сердечной недостаточности с нормальной ФВ ЛЖ. Соответственно, исследованию диастолической ХСН должно быть посвящено не менее 1/3 всех крупных многоцентровых исследований по оценке выживаемости больных с сердечной недостаточностью. На самом деле такие исследования очень немногочисленны (PEP-CHF, CHARM) [8]

При подозрении на СН наряду с определением ФВ ЛЖ оценивается состояние

диастолической функции ЛЖ. Для оценки диастолической функции выделяют два подхода: определяют активные и пассивные характеристики расслабления и оценивают структуру диастолического наполнения.

Одним из методов оценки диастолического наполнения желудочков служит исследование трансмитрального кровотока с использованием импульсной доплерографии. Оценка диастолической функции ЛЖ включает в себя определение значений скорости раннего быстрого (пик E) и позднего предсердного (пик A) наполнения желудочков, а также изменение таких показателей как IVRT, DT.

Рабочей группой Европейского общества кардиологов предлагаются следующие ультразвуковые диагностические нормативы определения диастолической дисфункции:

1. Увеличение времени изоволюмического расслабления ЛЖ: ВИВР моложе 30 л >92 ms, ВИВР 30–50 л >100 ms, ВИВР старше 50 л >105 ms.

2. Замедление заполнения ЛЖ в раннюю диастолу: E/A моложе 50 л <1,0 и DT моложе 50 л >220 ms; E/A старше 50 л <0,5 и DT старше 50 л >280 ms и/или S/D моложе 50 л >1,5; S/D старше 50 л >2,5.

3. Уменьшение диастолической растяжимости (податливости) камеры ЛЖ PV – $A > 35 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ и/или PV – $At > MK - At + 30 \text{ ms}$, где MK – At – длительность предсердной A-волны ТМДП.

Для диагностики первичной диастолической СН требуются три условия:

1. Наличие симптомов и признаков СН.
2. Нормальная или незначительно нарушенная систолическая функция ЛЖ (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$).
3. Выявление нарушения релаксации ЛЖ и/или его растяжимости.

Выявление нарушений диастолического наполнения сердца важно не только для определения патогенеза СН: доказано, что расстройства диастолы более тесно, чем расстройства систолы, ассоциируются с тяжестью клинического состояния пациентов, степенью снижения толерантности к нагрузкам, с качеством жизни. Динамика диастолических параметров может служить критерием эффективности лечения и маркером прогноза больных ХСН.

Интересен тот факт, что каждому функциональному классу ХСН присущи свои типичные особенности спектра трансмитрального диастолического потока (ТМДП).

Так, для больных I функциональным классом ХСН характерны замедление скоростных показателей пика E и ускорение показателей пика A. Величина V_e/V_a снижается до $1,1+0,12$. Такой тип спектра назван "гипертрофическим".

У больных II функциональным классом ХСН спектр ТМДП занимает промежуточное положение $V_e/V_a 1,27+0,15$. Такой тип спектра назван "псевдонормальным".

Для больных III–IV функциональными классами ХСН характерны увеличение скоростных показателей пика E и замедление показателей пика A. Величина V_e/V_a возрастает до $2,4+0,27$. Такой тип спектра назван "декомпенсированным" или "рестриктивным".

Динамика V_e/V_a от I до IV функционального класса ХСН имеет нелинейный характер, поэтому изолированная интерпретация этого показателя в оценке диастолической функции без учета направленности изменений тяжести ХСН может привести к ошибочным выводам.

Нарушение диастолической функции позволяет делать достоверные прогнозы: увеличение индекса $V_e/V_a > 2,0$ ассоциируется с повышенным риском смерти больных ХСН. Причем важно отметить, что связь функционального класса ХСН с показателями ДД в этих работах была существенно выше, чем с параметрами систолической функции.

Учитывая особенности изменения кардиогемодинамики при разных типах нарушения диастолы, важно идентифицировать тип изменений миокарда, диастолической дисфункции, чтобы подобрать адекватную терапию. При выраженных изменениях диастолы при гипертрофическом типе целесообразно назначать комбинированную терапию антагонистами кальция и β -адреноблокаторами, при дилатационном типе препаратами



выбора следует считать периферические вазодилататоры и ингибиторы АПФ.

Нагрузочная или фармакологическая стресс-ЭхоКГ является высокоинформативной методикой для уточнения ишемической или неишемической этиологии СН, а также для оценки эффективности лечебных мероприятий (реваскуляризации, медикаментозного восстановления сократительного резерва). Анализ результатов пробы Вальсальвы и данных о диастолическом резерве на фоне проведения нагрузочных доплеровских проб (изометрической и холодовой), повышает точность (до 96,5%) выявления больших с начальными (I тип) и выраженными (III тип) диастолическими нарушениями [9].

Наиболее информативными по сравнению с Доплер-эхокардиографией (ДЭхоКГ) считаются радионуклидная вентрикулография и оценка активных и пассивных диастолических свойств миокарда при катетеризации полости желудочка с определением динамики его объема при одновременной регистрации давления с построением петли объем-давление. Но эти методики имеют ограничения, свойственные всем инвазивным процедурам. С помощью новых ДЭхоКГ методов эхолокации сердца (цифровой цветовой кинезис) стала доступной оценка регионарной диастолической функции миокарда, его отдельных сегментов, но такая возможность весьма дорогая [10]. Поэтому наиболее распространенным и доступным методом остается ДЭхоКГ.

Проведение нагрузочных тестов у пациентов с ХСН оправдано не для диагностики, а с целью оценки функционального статуса пациента и эффективности лечения, а также для определения степени риска.

У пациентов с ХСН оправдано длительное выполнение нагрузки (8-12 мин до достижения критериев остановки) с минимальным приростом нагрузки при переходе от одной ступени к другой. С этой целью лучше всего использовать нагрузки, моделирующие постепенное увеличение крутизны наклона условной дистанции (тредмил или велоэргометр), особенно под контролем показателей газообмена (спироэргометрия).

В рутинной практике и при отсутствии специального оборудования для оценки физической толерантности и объективизации функционального статуса больных ХСН можно использовать тест ходьбы в течение 6 минут, соответствующий субмаксимальной нагрузке. Условия проведения этой пробы крайне просты: размеченный через 1 метр коридор, часы с секундной стрелкой и четкое объяснение задачи больному: он должен пройти по этому коридору в приемлемо быстром для него темпе максимальную дистанцию за 6 минут (если больной остановится для отдыха, затраченное на это время включается в общий зачет). Данные исследований свидетельствуют о высокой корреляционной связи теста с ФК ХСН и прогностической значимости: пройденная дистанция <300 м соответствует неблагоприятному прогнозу. Проведение нагрузочных тестов у пациентов с ХСН достаточно безопасно и не сопряжено с риском развития серьезных осложнений.

Оценка качества жизни (КЖ) у пациентов с ХСН приобретает значение и при характеристике выраженности этого осложнения, и при определении прогноза и эффективности лечебных мероприятий. У всех больных с сердечнососудистыми заболеваниями, и у пациентов с ХСН в частности, такие ее симптомы, как одышка, отеки, слабость, бессонница, снижение толерантности к физической нагрузке, пожилой возраст, существенно влияют на физический статус и восприятие ими своего состояния, что, в свою очередь, усугубляет симптоматику болезни. У женщин с ХСН депрессивный и тревожный синдром выражены больше, чем у мужчин с этим заболеванием. Такие социально-экономические факторы, как высшее образование и высокие доходы, способствуют повышению КЖ больных с ХСН [11]. Алеева Г.Н. и др. предполагают, что изучение КЖ станет в будущем одним из обязательных комплексных методов оценки при проведении клинических исследований лекарственных средств и методов лечения [12].

Снижение КЖ у больных с ХСН зависит от тяжести этого осложнения. Так, на более ранних этапах развития ХСН снижение КЖ обусловлено необходимостью лечиться, ограничивать свою трудовую деятельность, уменьшать активность в повседневной жизни, а на поздних ее этапах оно проявляется значительным ограничением

всех параметров КЖ. При этом снижение КЖ у больных с ХСН в большей степени зависит от выраженности клинических симптомов декомпенсации, чем от изменения показателей центральной гемодинамики и психологического статуса пациентов. Влияние генеза ХСН на снижение КЖ выявляют на ранних этапах этого осложнения: снижение КЖ при ХСН более выражено у больных с ИБС, чем у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и пороками сердца. По мере нарастания декомпенсации это различие исчезает [13].

Литература

1. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН, второй пересмотр. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Ревившвили А.Ш. – Москва. – 2007. – С.76.
2. Doughty R.N., Rodgers A., et al. Effect of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure // *Eur Heart J.* – 1997. – №18. – 5-560.
3. Пристром М.С., Сушинский В.Э. Диастолическая дисфункция миокарда: диагностика и подходы к лечению // *Медицинские новости.* – 2008. – №12. – С. 17-19.
4. Никитин Н.П., Аляви А.Л. Особенности диастолической дисфункции в процессе ремоделирования левого желудочка сердца при хронической сердечной недостаточности // *Кардиология.* – 1998. – №3. – С.56 – 61.
5. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Динамика диастолического наполнения и диастолического резерва левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью при применении различных типов медикаментозного лечения: сравнительное доплерэхокардиографическое исследование // *Журнал Кардиология.* – 1996. – №9. – С.38-50.
6. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Лопатин Ю.М., Беленков Ю.Н. Роль различных клинических, гемодинамических и нейрогуморальных факторов в определении тяжести хронической сердечной недостаточности // *Кардиология.* – 1995. – №11. – С.4-12.
7. Внутренние болезни в вопросах и ответах: Учебное пособие для медицинских вузов / под ред. проф Ковалева Ю.Р. – СПб: ООО «Издательство Фолиант». – 2004. – С.656.
8. Напалков Д.А., Сулимов В.А., Сеидов Н.М. Хроническая сердечная недостаточность: смещение фокуса на начальные стадии заболевания. // *Лечащий врач.* – 2008. – №4. – С.122-128.
9. Отрохова Е.В. Новый подход к оценке диастолической функции левого желудочка // журнал Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2006. – №4. – С.81-95.
10. Зиц С.В. Диагностика и лечение диастолической дисфункции левого желудочка. Труды первого международного научного форума "Кардиология-99". – М. – 1999. – С.333.
11. Власова А.В., Лямина Н.П. Качество жизни и факторы его определяющие у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся после перенесенного инфаркта миокарда // *Журнал Сердечная недостаточность.* – 2002. – № 5. – С. 226-228.
12. Алеева Г.Н., Гурьева М.Э., Журавлева М.В. Критерии качества жизни в медицине и кардиологии // *Журнал Русский Медицинский журнал* 2006. – Т.14. – № 10. – С.761-763.
13. Гельпер Б.И., Фрисман М.В. Современные подходы к оценке качества жизни кардиологических больных. // *Кардиология.* – 2002. – № 9. – С. 4-9.

DIASTOLIC DYSFUNCTION IN CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY – BASIC DIAGNOSTIC PARAMETERS AND CRITERIA OF SEVERITY

L.A. Kamyshnikova¹

O.A. Efremova²

*1) Municipal clinical hospital №1,
Belgorod*

*2) Belgorod
State
University*

e-mail: ludmila__kam@mail.ru

It is shown a review of up-to-date facts about role in the left ventricle diastolic dysfunction in evolution and progression of chronic cardiac insufficiency. It's shown concernment echocardiographic criterials and stress testing in the left ventricle diastolic dysfunction diagnosis.

Key words: chronic cardiac insufficiency, diastolic dysfunction in the left ventricle electrocardiography.

РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ ЗДОРОВЬЕСБЕРЕГАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ У СТУДЕНТОВ И СОТРУДНИКОВ БЕЛГУ

А.П. Григоренко¹
Ж.Ю. Чефранова¹
Н.И. Жернакова¹
А.А. Шапошников¹
К.Д. Золотарев¹
П.А. Григоренко²

*1) Белгородский
государственный
университет*

*2) Негосударственное учреждение
здравоохранения «Отделенческая
больница на станции Белгород»
ОАО «РЖД», г. Белгород
e-mail: A_Grigorenko@bsu.edu.ru*

Для широкого обсуждения предлагается гипотеза возникновения хронических неинфекционных заболеваний человека, в патогенетической основе которых лежит снижение порога чувствительности гипоталамуса к стрессорам у людей среднего и пожилого возраста, что закономерным образом приводит к избыточной секреции гормонов стресса и тропных гормонов человека. Последний вызывает состояние, квалифицируемое нами как энзимный и субстратный гипоэргоз. Основные положения предлагаемой медицинской модели могут стать базовой основой в проведении здоровьесберегающих профилактических и реабилитационных мероприятий, в основе которых лежит повышение аэробного энергообразования.

Ключевые слова: Гипоэргоз, резервометрия, профилактика хронических болезней, здоровьесберегающие технологии.

Часть I

Теоретическое обоснование концептуальной стратегии профилактики и оздоровительно-реабилитационных мероприятий

В качестве теоретического фундамента профилактики во всем мире сейчас продолжает выступать концепция факторов риска развития заболеваний. Успешность применения этой концепции, явившейся основой "второй противоэпидемической революции" (скрининг – осмотр с выявлением групп риска), несомненна. Во многих экономически развитых странах снизились показатели заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако появление факторов риска знаменует собой уже развившийся патологический процесс, который пока не принял вид конкретной нозологической формы заболевания. И это осложняет проведение первичной профилактики хронических соматических заболеваний. Учитывая вышесказанное, представляется актуальным формирование новой концептуальной стратегии профилактики и лечения, которая позволила бы предупредить не только риск развития соматической патологии, но в условиях уже возникших болезней патогенетически грамотно построить методы и принципы восстановительного лечения хронических неинфекционных заболеваний.

Мы считаем, что в основе формирования хронических неинфекционных болезней человека, лежит, прежде всего, нарушение процессов аэробного энергообразования – «гипоэргоз» [4,6].

К настоящему времени уже накоплены определенные научные данные в различных областях медицинских знаний, которые и явились предпосылкой для создания новой стратегии профилактики и лечения хронических неинфекционных болезней, в основе которой лежит принцип повышения аэробного энергообразования в живых системах. Это онтогенетическая модель медицины В.М. Дильмана [5], понятие о ги-

поэргозе, сформулированное С.Н. Ефуни, В.А. Шпектором [6], теория стресса Г. Селье [12], возрастное снижение ферментативной активности митохондрий и восстановление энергетического потенциала митохондрий с помощью применения препаратов L-карнитина и липоевой кислоты Ames V.N. и соавт. [13-33].

Основным тезисом онтогенетической модели является положение о том, что главные неинфекционные болезни человека начинают формироваться в онтогенезе в результате снижения порога чувствительности гипоталамуса к действию различных стрессоров. В результате формируется состояние, квалифицируемое как гиперадаптоз (избыточная секреция гормонов стресса, тропных гормонов), закономерно приводящая к гипозергозу – аэробной энергетической недостаточности. К настоящему времени известно, что соматотропный гормон (СТГ) обладает острым инсулиноподобным и хроническим контринсулярным эффектами [7]. Поэтому нетрудно предположить, что даже в здоровом организме под действием гормонов стресса (кортизол), а также соматотропного гормона (СТГ) с течением времени формируются тормозные механизмы частичного ограничения усвоения глюкозы клетками тканей организма, иными словами возникает диабетогенное состояние. Подтверждением этому факту является наличие диабета II типа у больных с акромегалией. Однако в 1981 году С.Н. Ефуни, В.А. Шпектор в классификацию гипоксии предложили внести термин гипозергоз [6], подразделив его на гипоксический, энзиматический и субстратный. По мнению указанных авторов в основе гипозергоза лежит энергетическая недостаточность клеток и тканей организма. Мы предполагаем, что энзиматический и субстратный гипозергоз, обусловленный недостатком субстрата в клетке или снижением ферментативной активности митохондрий, по – видимому, могут реализовывать три основные патогенетические направления формирования хронических неинфекционных болезней человека:

1) Цикл трикарбоновых кислот, гликолиз и возможный транспорт NADH из цитоплазмы в митохондрии, окислительное декарбоксилирование пирувата, β -окисление высших жирных кислот, цепь переноса электронов, глюконеогенез – во всех живых системах, как правило, находятся в сопряженном состоянии и при этом энергетическая система клетки определяется соотношением макроэргических нуклеотидов – аденозиндифосфата и аденозинтрифосфата (ADP-АТФ) [8]. Особую роль играет также циклический аденозинмонофосфат (AMP), который является посредником гормональной регуляции внутриклеточных процессов. В случае сбоя синтеза АТФ по любой причине (недостаток ферментов и их кофакторов, субстратов, кислорода), а следовательно его снижения в клетке, тут же происходит смещение равновесия энергетической системы клетки в сторону нарастания ADP, что ведет к активации ключевого фермента гликолиза – фосфофруктокиназы. Это позволяет поддерживать достаточный энергетический потенциал клеток, но только за счет системы гликолиза. Поставщиком энергетических субстратов для гликолиза в норме являются гликоген, экзогенные глюкоза или фруктоза, а при голодании и различных патологических состояниях – лактат, глицерол и глюконеогенные аминокислоты (глюконеогенез).

Жизненная необходимость поддержания нормальной концентрации глюкозы в организме и, в связи с этим, перестройка метаболизма в направлениях липолиза и β – окисления высших жирных кислот приводит к избыточному накоплению ацетил СоА.

Это соединение не может полностью конденсироваться с оксалоацетатом и является предшественником образования кетоновых тел: оксалоацетата, оксибутирата и ацетона. Лишний «Ацетил СоА» также может идти на биосинтез холестерина.

В дальнейшем по мере снижения использования ацетильного производного кофермента А (СоА) в цикле Кребса происходит его накопление, которое приводит к синтезу β -окси- β -метилглутарил-коэнзима-А(ОМГ-СоА) из трех молекул СоА. ОМГ-СоА восстанавливается до мевалоновой кислоты, которая является предшественницей холестерина. Со стадии образования ОМГ-СоА реакция может пойти либо в сторону синтеза холестерина, либо в сторону образования кетоновых тел. Возникает кетоацидоз, то есть активизируется β -окисление жирных кислот в печени, и в организме начинает преобладать жировой путь энергетики. Глюконеогенез предполагает также распад белка. Распадается при этом также и белок иммунной системы, как наиболее мобиль-

ный, вызывая изменения иммуногенеза [4]. Нарушение работы печени могут быть инициированы процессами глюконеогенеза и накопления лактата в мышцах и крови – т.е. лактоацидоза.

Тормозные механизмы частичного ограничения усвоения глюкозы, инициирующие формирование субстратного и энзимного гипозергоза, стимулируют гипергликемию и гиперинсулинемию, что активирует синтез холестерина, триглицеридов, липопротеидов в печени. Активация β -окисления жирных кислот и усиление синтеза холестерина из мевалоновой кислоты, а также прямое мобилизирующее действие СТГ на липолиз ведут к накоплению липидов в клетках иммунной системы, что ведет к угнетению клеточного иммунитета и активации гуморального. Накопление липидов на тромбоцитах ведет к активации тромбоксана и истощению простаглицина [5];

2) Основываясь на концепции Г. Селье [12] о стрессе, в организме в ответ на всякое изменение условий, требующее повышения его работоспособности, возникает серия стереотипных приспособительных реакций, направленных на обеспечение защиты организма. Совокупность этих защитных реакций получила наименование – «общий адаптационный синдром», или кратко – стресс, а факторы, его вызывающие, были обозначены как стрессоры. Патологические процессы, возникающие из-за действия стрессоров, Г. Селье обозначил как болезни адаптации.

Известно, что одним из наиболее мощных стрессоров является гипоксия. Но, поскольку в нормальном функционировании цикла трикарбоновых кислот и цепи переноса электронов имеют значение несколько равнозначных факторов, (адекватное содержание ацетил – СоА, соответствующих субстратов, энзимов и кислорода), то снижение или отсутствие одного из этих факторов ведет к нарушению синтеза АТФ, что активизирует неспецифические механизмы стресса и адаптации через гипоталамус, гипофиз, кору надпочечников.

Поэтому недостаток метаболических субстратов (субстратный гипозергоз), либо энзимов (энзимный гипозергоз) в такой же степени, как и гипоксия, может быть отнесен к стрессорам с той лишь разницей, что первые два фактора действуют чаще всего в отсроченном режиме, то есть хронически, либо подостро, а гипоксия чаще всего остро.

Таким образом, исходя из положения о том, что гипозергоз, являясь мощным эндогенным стрессором активизирует неспецифическую "адаптивную" систему мозга и организма, следовательно, он может приводить к возникновению болезней адаптации в рамках формирования общего адаптационного синдрома. Эту схему можно представить следующим образом: мощный эндогенный стрессор – субстратный или энзимный гипозергоз активизирует релизинг – гормоны гипоталамуса, которые в свою очередь активируют гормоны гипофиза (АКТГ, СТГ, ТТГ и др.), а последние, в свою очередь, инициируют выброс гормонов стресса (кортизол и минералкортикоиды). Следовательно, организм больного гипозергозом живет в состоянии постоянного хронического стресса (гиперадаптоз). Это со временем ведет к возникновению патологического состояния, напоминающего "кушингоид" – ожирение лица и верхней половины туловища, нарушение водно-электролитного обмена, появление отеков, спазм периферических сосудов и повышение артериального давления, вторичная ишемия почек с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;

3) Следуя концепции С.Н. Ефуни [6] о гипозергозе, как о состоянии, при котором имеет место не снижение, а наоборот повышение напряжения O_2 в клетке, то есть гипероксии, необходимо рассмотреть этот комплекс механизмов патогенеза гипозергоза.

Гипероксия клетки, инициирующая процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), возникает в результате избыточного содержания кислорода в клетке из-за сниженной его утилизации из-за недостатка субстрата. Образование активных форм кислорода, являющихся более сильными окислителями, чем молекулярный кислород, является одним из важнейших условий протекания процессов ПОЛ [9, 10, 11]. Образование активных форм O_2 является следствием неполного одноэлектронного (О), двухэлектронного (H_2O_2) или трехэлектронного (ОН) восстановления O_2 вместо полного четырехэлектронного его восстановления, приводящего к образованию воды. Процесс

полного восстановления O_2 до H_2O более энергозависим, чем процессы неполного восстановления, поэтому становится понятным, что образование активных форм кислорода возникает именно при дефиците энергетических субстратов, коэнзимов и, в конечном счете, АТФ. Гипероксия не только инициирует процессы ПОЛ, но изменяет структуру ДНК, повреждает коллаген, гиалуроновую кислоту, истощает антиоксидантную систему, инициирует активацию синтеза арахидоновой кислоты с образованием простагландинов, лейкотриенов, интерлейкинов [5,9,10,11].

Таковы основные возможные направления патогенетических механизмов формирования главных неинфекционных заболеваний. Однако по мере формирования хронических болезней можно найти как общие черты, характерные для всей этой группы болезней, так и специфичные черты патогенеза, характеризующие конкретное заболевание. По-видимому, для атеросклероза характерным и преобладающим механизмом патогенеза может являться гипероксия клетки с образованием активных форм O_2 , которые инициируют процессы ПОЛ на клеточных мембранах. Именно первичное повреждение интимы артериальных сосудов, мембран клеток может лежать в основе атеросклероза, а уже потом начинается процесс отложения атеросклеротических бляшек в поврежденную интиму сосудов, связанную с нарушением липидного обмена, возникновением иммунных липидных комплексов, обусловленных гликолизом, глюконеогенезом.

Для диабета II типа в основе патогенеза может лежать хроническое избыточное выделение соматотропных гормонов, что ведет к ограничению транспорта глюкозы через клеточные мембраны, формированию гипогликемии, возникновению хронической гипергликемии, гиперинсулинемии, повышению содержания в крови натрия, формированию резистентности к инсулиновым рецепторам. Являясь мощным стрессором, гипогликемия приводит к активации адаптивной системы с повышенным синтезом контринсулярных гормонов (гормонов стресса), которые стимулируют гликолиз и глюконеогенез, вследствие чего начинает преобладать жировой путь энергетики (β -окисление жирных кислот). Нарастает лактацидоз, кетоацидоз. Прогрессирует атеросклероз. Гипероксия клетки по ранее указанным механизмам ведет к возникновению микро- и макроангиопатий. Гликолиз и глюконеогенез инициируют иммунные нарушения.

Патогенез артериальной гипертензии также связан с гипогликемией, который активизируя адаптивную систему, приводит к хроническому выбросу гормонов стресса, определяющих периферические сосудистые эффекты. Гормоны стресса стимулируют синтез прессорных белковых факторов сосудистой стенкой (нейропептид-У, эндотелины). Большое значение имеют и психо-эмоциональные факторы (стрессоры).

В основе механизмов возникновения ишемической болезни сердца также может лежать гипогликемия, инициирующая мембраноповреждающее действие продуктами и активаторами ПОЛ [8,9,10] и опосредующийся следующими механизмами:

1. При чрезмерной активации ПОЛ, обусловленной гипероксией клетки, когда перекисной окислительной дегградации подвергается значительная часть мембранных фосфолипидов, липидная фаза мембраны становится более ригидной. Это ограничивает конформационную подвижность полипептидной цепи, вследствие чего снижается функциональная активность ферментов, рецепторов и каналобразующих белков, встроенных в мембраны. Этому способствует образование межлипидных, межбелковых и липидбелковых поперечных сшивок за счет взаимодействия с вторичными продуктами ПОЛ и, в частности, с малоновым диальдегидом. Подобный ход событий, сопровождающийся, например, подавлением активности Ca -АТФазы саркоплазматического ретикулума, приводит к нарушению удаления Ca^{2+} из саркоплазмы и реализации повреждающего действия избытка этого катиона на кардиомиоциты [8,9,10];

2. Увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} способствует и усилению проникновения этого катиона в клетку из внеклеточной среды. Это связано с тем, что при ПОЛ в гидрофобном "хвосте" жирной кислоты появляется гидрофильная перекисная группа. Если в каждом из монослоев мембраны комплексы таких окисленных



фосфолипидов оказываются расположенными друг против друга, то в мембране образуются каналы повышенной проницаемости (кластеры), проходимые, в частности, для Ca^{2+} .

Чрезмерное увеличение количества таких кластеров может стать основой фрагментации и разрушения мембран сарколеммы и саркоплазматического ретикулула;

3. Появление в гидрофобной области липидного бислоя мембран гидрофильных перекисных групп как бы "разрыхляет" эту область и делает присутствующие в ней белковые компоненты более доступными для протеолитических ферментов. Это также способствует разрушению биомембран;

4. Прямое окисление сульфгидрильных групп в активных центрах ферментов, в том числе и локализованных в мембранах, ведет к активации этих ферментов и увеличению проницаемости мембран;

5. Разрушение веществ, обладающих антиоксидантной активностью (витаминов, стероидов, убихинона).

Из сказанного следует один важный вывод: вследствие несбалансированной активации ПОЛ, индуцированной свободными радикалами кислорода, возникает повреждение плазматических мембран, а также мембран внутриклеточных органелл – митохондрий, саркоплазматического ретикулула и лизосом. Это приводит к угнетению окислительного фосфорилирования, ингибированию транспорта Ca^{2+} и высвобождению лизосомных аутолитических ферментов, глубоким расстройством функции и в конечном итоге – к гибели клетки.

Таковы на наш взгляд возможные направления патогенетических механизмов формирования хронических неинфекционных заболеваний. Следует отметить, что разработанная нами модель возникновения хронических неинфекционных заболеваний, в основе которой лежит энзиматический и субстратный гипозергоз находит подтверждение в фундаментальных работах американского исследователя Ames B.N. и соавт. (2002-2008 гг.).

Его исследование включает различные аспекты регулирования метаболизма для оптимизации (улучшения) здоровья.

Разрушение митохондрий с возрастом вследствие окисления РНК/ДНК, белков и липидов – главная причина старения и дегенеративных заболеваний старения. У старой крысы мембранный потенциал митохондрий, уровень кардиолипидов, респираторный коэффициент управления, клеточный O_2 – усваиваются меньше; отношение оксидантов/ O_2 , окисление ДНК в нейронах, количество мутагенных альдегидов от перекисного окисления липидов выше [13-15]. Введение в рацион старых крыс нормальных митохондриальных метаболитов ацетил карнитина и липоевой кислоты в больших количествах за несколько недель изменяет это старение в противоположном направлении, восстанавливает потерянные митохондриальные функции до уровня молодых митохондрий [13-15]. Амбулаторная активность, познание, работа сердца и иммунные функции снижаются с возрастом, а кормление старых крыс L-карнитинном и липоевой кислотой восстанавливает большую часть потерянных функций [13-16]. Значительный прогресс был достигнут в понимании механизма действия 2х метаболитов [13,14,15,17,18]. Липоевая кислота – митохондриальный коэнзим, и в митохондрии она превращается в сильнодействующий антиоксидант – дигидролипоевую кислоту. Липоевая кислота также является эффективным индуктором 2-фазных энзимов-антиоксидантов, около 200 энзимов, включая глутатионовый синтез [17-18].

Недостаточное потребление витаминов и минералов может привести к нарушениям в ДНК, старению митохондрий и другим патологиям [19]. В США широко распространено сниженное потребление микроэлементов, например магния на 56%, цинка на 12%, железа на 16% «менструирующих» женщин, на 16% – солей фолиевой кислоты [19]. Потребление ниже EAR очень широко распространено среди бедных, афроамериканцев, подростков, страдающих ожирением и стариков [19]. Недостаточное потребление солей фолиевой кислоты, В12 и В6 ведет к инкорпорированию урцила в ДНК и разрыву хромосом [20, 21]. Недостаточное количество цинка в человеческих клетках во время роста становится причиной выделения оксидантов, нарушения окис-

ления в ДНК, а также нарушения восстановления инактивации р53 и других энзимов цинка, входящих в ДНК [22, 23]. Недостаточное потребление железа инактивирует в митохондриях «Комплекс IV», который является причиной выделения оксидантов, митохондриального старения и нарушений в ДНК; в мозгу «Комплекс IV» инактивирует симулирование размножения клеток старения [24, 25]. Нехватка биотина в пище представлена у 40% беременных женщин; дефицит биотина в человеческих клетках во время роста становится причиной выделения оксидантов, нарушений в ДНК, ускорения митохондриального старения, и преждевременного физиологического старения [26].

Ames B.N. (1992-1996) предлагает эволюционное распределение редко встречающихся питательных микроэлементов с помощью сортировки энзимов, которое объясняет, почему нарушения в ДНК обычно обнаруживаются при дефиците питательных микроэлементов [19]. Он разрабатывает чувствительный анализ для измерения уровня нарушения в ДНК в человеческой крови [28], чтобы установить, какой уровень каждого питательного микроэлемента оптимален для сохранения минимального нарушения в ДНК.

Сотрудники его лаборатории исследуют эффект высоких дозировок витамина «В» в замедлении митохондриального старения. γ -токоферол, основная форма витамина «Е» в американской диете, в отличие от α -токоферола, основной формы витамина «Е» в дополнениях, являются эффективными ингибиторами 3х различных воспалительных путей циклооксигеназы, LT(B4) и TNF α в физиологических концентрациях как в человеческих клетках так и у крыс [31]. Предшествующая работа о γ -токофероле показала, что это, в отличие от α -токоферола, нуклеофильный реагент, и он может инактивировать липид-растворимые электрофильные мутагены, такие как оксид азота. Рассматривались эпидемиологические данные подтверждающие важность диетического γ -токоферола [32], который также эффективен в ингибировании аденомы простаты и рака легких путем прерывания сфинголипидного синтеза [33].

Оптимальное потребление микронутриентов и метаболитов, которые различны для каждого возраста и генетики, должно наладить метаболизм и заметно поднять уровень здоровья за малую плату, что неотъемлемо для бедных, страдающий ожирением и старых людей [19].

Следует отметить, что разработанная нами модель возникновения хронических неинфекционных болезней человека, в основе патогенеза которой лежит энзиматический и субстратный гипозэргоз, согласуется также с термодинамической моделью профилактики хронических неинфекционных болезней, предложенной Г.Л. Апанасенко [2]. В основе термодинамической модели лежит принцип безопасного уровня здоровья (Табл.1), в соответствии с которым, чем ниже уровень соматического здоровья, тем выше риск манифестации хронических неинфекционных болезней человека.

Таблица 1.

Количественная характеристика безопасного уровня соматического здоровья (Г.Л. Апанасенко, 1992)

ПОЛ	МПК, Мл/(кг мин)	ВЭМ, Вт/кг	Время преодоления дистанции	Уровень здоровья
Мужчины	40-42	3	3 км – 14 мин 30 сек	Граница 3-4 уровня
Женщины	33-35	2	2 км – 11 мин 30 сек	Граница 3-4 уровня

Важнейшим интегративным количественным показателем здоровья является максимальное потребление кислорода (МПК) в единицу времени на 1 кг веса при максимальной или субмаксимальной нагрузке. Величину МПК можно определять как прямым путем, так и с помощью косвенных расчетов, которые основываются на данных, полученных в процессе выполнения испытуемым непредельных физических нагрузок (непрямое определение МПК). Одним из самых распространенных методов прямого определения МПК является тест Купера – полуторамильный или

12-минутный тест. Этот тест основан на том, что энергетической основой физического качества общей выносливости являются аэробные механизмы энергообразования. В связи с этим вполне реально определить функциональный класс аэробной способности по расстоянию, пробегаемому испытуемым за 12 мин (корреляция между показанным результатом и МПК составляет 0,987)

В то же время доказано, что МПК – показатель, характеризующий устойчивость организма к самым различным факторам – от гипоксии и кровопотери до радиоактивного излучения. Установлен также оптимальный уровень аэробной способности, ниже которой риск смерти увеличивается. Он равен 9 метаболическим единицам (МЕТ) для женщин и 10 МЕТ для мужчин.

Таким образом, выполнение нашего проекта основано на оригинальной концептуальной стратегии диагностики резервов здоровья, профилактики хронических неинфекционных заболеваний на основе концепции безопасного уровня здоровья, восстановительного лечения уже возникших хронических неинфекционных болезней путем активизации механизмов аэробного энергообразования.

Часть II

Практическая реализация программы «Здоровьесбережение» в вузе

Введение.

Анализ показателей здоровья населения РФ свидетельствует о катастрофическом их падении. В 2004 году ожидаемая продолжительность жизни населения России составила 65,3 года; мужчин – 58,9 года, женщин – 72,4 года. Такого разрыва в ожидаемой продолжительности жизни мужчин и женщин нет ни в одной стране мира. В мире по продолжительности жизни мужчин Россия занимает 136 место, а женщины 91 место из всех 192 стран – членов ООН. Смертность населения России за последние годы по основным классам причин смерти увеличивается, при этом основными причинами смерти остаются хронические неинфекционные заболевания. В 2005-2008 гг. основными причинами смерти являлись болезни системы кровообращения – 56,1% (т.е. 1 млн.292 тыс. из 2 млн.303 тыс. умерших).

По этой причине современная концепция развития отечественного здравоохранения предполагает создание нового профилактического и реабилитационного направления в виде восстановительной медицины, способного улучшить демографические показатели в РФ. Восстановительная медицина как вид медицинской помощи – это система медицинской деятельности, направленная на диагностику функциональных резервов, сохранение и восстановление здоровья человека посредством оздоровления и медицинской реабилитации.

В БелГУ для реализации принципов восстановительной медицины создано ряд кардинальных предпосылок и приняты следующие решения:

- 1) решением Ученого совета БелГУ 30 января 2006 года организована научно-исследовательская лаборатория профилактической и восстановительной медицины;
- 2) решением Ученого совета БелГУ в 2007 году принята целевая программа БелГУ «Здоровьесбережение», рассчитанная на 2007-2010 гг.;
- 3) в БелГУ в 2007 году открыт «Учебно-спортивный комплекс Светланы Хоркиной», на базе которого реализовываются здоровьесберегающие технологии.

Цель исследования. Создание системы формирования, активного сохранения, восстановления и укрепления здоровья студентов и сотрудников БелГУ путем применения методов оценки резервов здоровья и разработки профилактических и оздоровительно-реабилитационных мероприятий.

Материалы и методы. Проводилось поэтапное исследование:

- 1) Оценка индивидуальных резервов соматического здоровья (СЗ) выполнялась нами с помощью методики Г.Л. Апанасенко, Р.Г. Науменко [1, 2], представляющей собой тестовую систему, объединяющую в себе важнейшие антропометрические показатели, функцию внешнего дыхания, состояние гемодинамики. Определялись такие по-

казатели как рост, вес, жизненная емкость легких (ЖЕЛ), артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое и при нагрузке, время восстановления ЧСС после 20 приседаний, мышечная сила (кистевая динамометрия). На их основе определялись: индекс Кетле, жизненный индекс, силовой индекс, двойное произведение, проба Мартине-Кушелевского. Уровень СЗ оценивался в баллах: 3 балла и ниже – низкий уровень, 4-6 – ниже среднего, 7-11 баллов – средний уровень, 12-15 – выше среднего, 16-18 – высокий уровень СЗ.

Исследование проводилось на базе кабинета оценки здоровья НИЛ профилактической и восстановительной медицины. Было обследовано 4138 студентов и 129 школьников старших классов. Оснащение: весы, ростометр, тонометр, секундомер, спирометр, динамометр, анкета многоразового использования. Получаемые данные занесли в паспорт здоровья и обрабатывали математически;

2) Оценку функционального состояния вегетативной нервной системы проводили на основе исследования variability ритма сердца (ВРС). Запись и анализ variability ритма сердца с синхронной регистрацией пневмограммы проводились на аппарате «ВНС-спектр» компании «Нейрософт» (г. Иваново, Россия) в покое и при проведении активной ортостатической пробы (АОП).

При анализе variability сердечного ритма учитывались:

- показатель общей мощности спектра нейрогуморальной регуляции сердечного ритма (ТР) и изменение его при проведении активной ортостатической пробы (АОП);
- показатель, отражающий реактивность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы при проведении АОП (коэффициент 30/15);
- визуальная оценка степени кардио-респираторной синхронизации (синхронная работа дыхательного центра и центров, модулирующих ритм сердца) на основании данных спектрального анализа ВРС и пневмограммы.

Запись и оценка показателей ВРС выполнялись в соответствии с «Международным стандартом», предложенным Североамериканским обществом электрофизиологов и Европейским обществом кардиологов в 1996 году [7].

Исследование проводилось на базе кабинета функциональной диагностики НИЛ профилактической и восстановительной медицины. Исследуемую группу составляли 90 отобранных нами школьников и студентов младших курсов с «низким» уровнем соматического здоровья. Контрольную группу составили 40 студентов с уровнем СЗ «выше среднего», являющимся, по сути, безопасным уровнем СЗ по вероятности возникновения хронических неинфекционных болезней человека. Также проводилось исследование ВРС у 40 студентов со «средним» уровнем СЗ;

3) Определение МПК осуществлялось прямым методом при проведении эргоспирометрии на диагностической системе CS-200 фирмы «SHILLER».

Обследование проведено у 101 человека:

- школьники 11-12 лет, не занимающиеся спортом – 17, школьники 11-12 лет, занимающиеся в секции футбола – 24;
- спортсмены БелГУ, занимающиеся легкой атлетикой – 7, спортсмены БелГУ, занимающиеся плаванием – 9;
- студенты медицинского факультета, не занимающиеся спортом – 19, студентки 22-24 лет с диагнозом ожирение 2-3ст. – 6;
- сотрудники БелГУ 45-69 лет, имеющие различную соматическую патологию – 21 человек.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью пакета программ STATISTIKA (США). Использовали t-критерий Стьюдента для межгрупповых различий. Различия считались достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведение диагностики уровня соматического здоровья у студентов БелГУ осуществлялось с марта 2008г. по настоящее время. Обследовано 4138 студентов БелГУ. На всех студентов заведены паспорта здоровья. Создана база данных. Обследование проведено на 19 факультетах. Получены следующие результаты: «низкий» уровень здоровья выявлен у 1001 студента, что составило 24,19%; уровень здоровья «ниже среднего» наблюдали у 1256 человек, что составило 30,35%; уровень здоровья «средний» выявлен у 1619 человек, что составило 39,12%, уровень здоровья «выше средне-



го» наблюдали у 242 студентов, что составило 5,84%, и, наконец, «высокий» уровень здоровья наблюдали у 20 человек, что составило 0,48% (табл. 2).

Таблица 2

Уровень соматического здоровья студентов 19 факультетов БелГУ

№ п/п	ФАКУЛЬТЕТЫ	Уровень соматического здоровья										
		Низкий		Ниже среднего		Средний		Выше среднего		Высокий		ВСЕГО
		Чел.	%	Чел.	%	Чел.	%	Чел.	%	Чел.	%	
1.	Управления и предпринимательства	56	15,3	114	31,14	181	49,45	15	4	0	0	366
2.	Медицинский	68	28,81	93	39,40	65	27,54	10	4,23	0	0	236
3.	Экономический	63	9,03	257	36,87	337	48,35	36	5,16	4	0,57	697
4.	Романо-германской филологии	58	17	94	27,56	156	45,74	32	9,38	1	0,29	341
5.	Педагогический	77	37,01	70	33,65	53	25,48	8	3,84	0	0	208
6.	Биолого-химический	41	29,49	42	30,21	52	37,41	4	2,87	0	0	139
7.	Бизнеса и сервиса	105	28,84	117	32,14	130	35,71	12	3,29	0	0	364
8.	Юридический	1	2,22	23	51,11	16	35,55	4	8,88	1	2,22	45
9.	Физической культуры	18	9	32	16	97	48,5	44	22	9	4,5	200
10.	Психологии	29	20,13	45	31,25	60	41,66	8	5,55	2	1,38	144
11.	Геолого-географический	47	25,68	43	23,49	76	41,53	17	9,28	0	0	183
12.	Социально-теологический	74	39,15	42	22,22	61	32,27	11	5,82	1	0,52	189
13.	Фармацевтический	33	43,42	13	17,10	25	32,89	5	6,57	0	0	76
14.	КНИТ	128	31,68	113	27,97	146	36,13	17	4,2	0	0	404
15.	Биолого-химический	41	29,49	42	30,21	52	37,41	4	2,87	0	0	139
16.	Физический	14	30,43	12	26,08	18	39,13	2	4,34	0	0	46
17.	Журналистики	26	27,65	31	32,97	26	27,65	10	10,63	1	1,06	94
18.	Филологический	61	47,65	32	25	32	25	2	1,56	1	0,78	128
19.	Исторический	61	43,88	41	29,49	36	25,89	1	0,71	0	0	139
	ИТОГО:	1001	24,19	1256	30,35	1619	39,12	242	5,84	20	0,48	4138

Следует заметить, что безопасный уровень здоровья (по риску манифестации хронических неинфекционных заболеваний) лежит между «средним» и «выше среднего» и выше (Г.Л. Апанасенко, 1986). Следовательно, риск манифестации хронической сосудистой патологии достаточно высок в группе с низкими энергетическими резервами организма (уровнем здоровья «низким» и «ниже среднего»), а таковых у нас оказалось 54,5% из всех обследованных студентов БелГУ. Поэтому, следующим этапом исследования была проверка этой версии. Нами проведена оценка функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС), как наиболее уязвимой, у 90 студентов и школьников с низким уровнем здоровья, используя методику вариабельности ритма сердца (ВРС) как в покое, так и при моделировании функциональной нагрузки – проведении АОП. Получены следующие результаты:

Анализ результатов исследования ВРС в группе с «низким» уровнем СЗ выявил следующие типы регуляции сердечного ритма:

1-я группа составляет 25% обследованных лиц. Моделирующее воздействие на сердечную деятельность в покое у них обеспечивает преимущественно парасимпатическая нервная система (ваготония покоя);

2-я группа составляет 27,5% лиц, у которых сердечная деятельность регулируется в основном за счет симпатического отдела вегетативной нервной системы (симпатикотония покоя);

3-я группа представлена 17,5%. У них отмечается смешанный (симпатико-парасимпатический) тип регуляции сердечного ритма;

4-я группа представлена 30% обследованных лиц, у которых выявляется пато-

логическая стабилизация модуляции ритма сердца, с переходом его регуляции с рефлекторного, вегетативного уровня на более низкий – гуморально-метаболический, который не способен быстро обеспечивать гомеостаз.

Среди школьников и студентов 1-й группы были выявлены следующие признаки дисфункции вегетативной нервной системы:

- в 50% случаев имеет место нарушение кардио-респираторной синхронизации (синхронной работы дыхательного центра и центров, модулирующих ритм сердца) в покое, в 35% такие изменения появляются при проведении АОП;

- в 42,5% случаев выявляется падение общей мощности спектра при проведении АОП, в 17,5% – с переходом регуляции ритма сердца с рефлекторного, вегетативного уровня на более низкий уровень – гуморально-метаболический;

- в 27,5% случаев наблюдается сниженная реактивность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы;

- в 7,5% случаев при проведении АОП выявлена недостаточная активация, в 42,5% – избыточная активация симпатического отдела вегетативной нервной системы;

Признаки вегетативной дисфункции, имеющие место во 2-й группе:

- нарушение кардио-респираторной синхронизации (различной степени выраженности) выявлены в 60% случаев в покое, и в 22,5% случаев при проведении АОП;

- снижение общей мощности спектра регуляции сердечного ритма при проведении АОП наблюдается в 27,5% случаев, в 17,5% – с переходом с рефлекторного, вегетативного уровня на более низкий – гуморально-метаболический уровень регуляции;

- при проведении АОП выявлено снижение реактивности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в 37,5% случаев, а в 18% – наблюдается избыточная активация, и в 30% – сниженная активация симпатических влияний на сердечный ритм.

В 3-й группе наблюдаются следующие признаки дисфункции вегетативной нервной системы:

- в 60% случаев имеет место нарушение кардио-респираторной синхронизации в покое, а в 20% – при проведении АОП;

- в 40% случаев наблюдается снижение общей мощности спектра регуляции сердечного ритма при проведении АОП, с переходом его в 15% случаев на гуморально-метаболический уровень;

- при проведении АОП в 50% наблюдается сниженная активация симпатического отдела вегетативной нервной системы;

В 4-й группе изначально имеет место снижение активности вегетативной нервной системы в регуляции сердечного ритма, при этом нарушение кардио-респираторной синхронизации в различной степени выраженности выявлены в 100% случаев, в 40% – снижение общей мощности спектра при проведении АОП, в 20% – наблюдаются изначально низкие показатели общей мощности спектра.

Таким образом, у обследуемых с низким уровнем соматического здоровья признаки вегетативной дисфункции различной степени выраженности наблюдаются в 92,5% случаев. В 52,5% случаев диагноз вегето-сосудистая дистония был установлен ранее по клинико-морфологическим данным. 25% обследуемых ранее за медицинской помощью не обращались, но при сборе жалоб и анамнеза имеются клинические данные вегетативной дисфункции. В 15% случаев обследуемые жалоб не предъявляют, но по результатам обследования имеются косвенные признаки вегетативных расстройств.

В группе со «средним» уровнем соматического здоровья признаки вегетативной дисфункции наблюдались в 20% случаев, причем в 12,5% они подтверждались клиническими данными. В группе с уровнем СЗ «выше среднего» студенты жалоб не предъявляют, по результатам обследования косвенные признаки вегетативной дисфункции имеют место всего лишь у 5% обследуемых.

При сравнении показателя общей мощности спектра нейрогуморальной регуля-



ции сердечного ритма, выявлено абсолютное снижение этого показателя в группе с низким уровнем СЗ и относительное снижение его в группе со «средним» уровнем СЗ в сравнении с группой, где уровень СЗ был «выше среднего» (табл. 3).

Таблица 3

**Сравнительные показатели общей мощности спектра
нейрогуморальной регуляции сердечного ритма (M±m)**

Уровень соматического здоровья	ТР в покое, мс ² /Гц	ТР при проведении АОП, мс ² /Гц
Низкий	1824±712	1217±436 *
Средний	2725±942	2376±914 *
Выше среднего	3611±983	3577±1024

Примечание: * различия статистически достоверны (P < 0,05) при норме ТР по-
кою=3466±318 мс²/Гц.

Одним из важнейших показателей функционирования ВНС является реактивность. Реактивность парасимпатического отдела ВНС, отражающая адаптационные резервы организма, определялась при проведении АОП. В группе с низким уровнем СЗ она оказалась низкой. В группе со «средним» уровнем СЗ также наблюдалось снижение этого показателя, относительно группы с уровнем СЗ «выше среднего» (табл. 4).

Таблица 4

**Реактивность парасимпатической нервной системы
при проведении АОП (M±m)**

Уровень соматического здоровья	Коэффициент 30/15
Низкий	1,17±0,12 *
Средний	1,3±0,14 *
Выше среднего	1,45±0,18

Примечание: * различия статистически достоверны (P < 0,05) при норме коэффициента
30/15 = 1,49±0,24.

Таким образом, наша версия о взаимосвязи уровня соматического здоровья и частотой встречаемости вегетативной дисфункции полностью подтвердилась. Чем ниже уровень соматического здоровья, тем более вероятна манифестация хронической сосудистой патологии. При высоком уровне здоровья риск возникновения хронической соматической патологии минимален. Об этом же свидетельствуют и наши данные, полученные при проведении эрго-спирометрии у 101 человека (Табл.5) из которых следует, что безопасный уровень здоровья по данным МПК выявлен лишь у школьников занимающихся спортом и спортсменов.

Таблица 5

**Сравнительные показатели МПК при проведении эргоспирометрии
в различных социальных и возрастных группах (M±m)**

Социальная группа	Возраст (лет)	Максимальное потребление O ₂ (мл/мин/кг)
1	2	3
Школьники, не занимающиеся спортом n=17	11-12	33,5±2,34*
Школьники, занимающиеся спортом (секция-футбол) n=24	11-12	49,9±2,45*
Спортсмены БелГУ (легкоатлеты) n=7	19-27	57,3±2,76*
Спортсмены БелГУ (пловцы) n=9	19-25	63,7±3,04*

Продолжение таблицы 5

1	2	3
Студенты мед. ф-та n=19	19-20	34,4±1,9*
Сотрудники Гипертоническая болезнь II-III Мерцательная аритмия n=5	65-69	12,3±2,06*
Сотрудники Дисциркуляторная энцефалопатия II n=6	50-55	23,6±2,96*
Сотрудники Гипертоническая болезнь I-II n=8	45-50	29,3±3,12
Женщины с ожирением II-III ст. n=6	24-27	23,9±1,96*

Примечание: * - различия статистически достоверны ($p < 0,05$) по отношению к группе с безопасным уровнем здоровья.

Уровень здоровья студентов по данным МПК ниже безопасного уровня. При обследовании сотрудников БелГУ выявлена определенная закономерность. Чем старше возрастная группа, тем большее количество тяжелой соматической патологии выявлено, и тем меньше МПК.

В основе корригирующих оздоровительно-реабилитационных технологий нами заложены принципы и методы, в основном повышающие уровень аэробного энергообразования.

1) Реабилитационные технологии. Применяются у сотрудников, имеющих низкие показатели МПК и наличие хронической неинфекционной патологии (магнитотерапия, биорезонансная терапия, эндоназальная лазеротерапия, смесь Эймса (карнитон + липоевая кислота), капли Береш+, электро-активированные водные растворы, фолиевая кислота, масло «Виардо», селен-актив, витамины группы «В» и др., а также оптимизация двигательной активности;

2) Оздоровительные технологии. Применяются нами в основном у студентов и сотрудников, не имеющих грубой соматической патологии с низким уровнем соматического здоровья. Они включают в основном активизацию двигательной активности, а также закаливание, гипоксически-гиперкапнические тренировки, спортивную ходьбу и игры, бег, плавание, туризм.

Основные требования к активизации двигательной активности это контроль физической нагрузки по частоте пульса (табл.6).

Таблица 6

Допустимая мощность физической нагрузки (по ЧСС) в зависимости от уровня соматического здоровья индивида (Г.Л. Апанасенко, 1992)

Группа соматического здоровья	1-й уровень	2-й уровень	3-й уровень	4-й уровень	5-й уровень
Допустимая пиковая частота пульса в оздоровительной тренировке	100-110	111-120	121-130	131-150	Более 150

Выводы:

1) в БелГУ созданы предпосылки для реализации студентами и сотрудниками современных здоровьесберегающих технологий;

2) у лиц с низким уровнем здоровья и низким МПК высок риск манифестации хронической сосудистой патологии даже в молодом возрасте, в связи с этим профилактикой хронической сосудистой патологии являются регулярные настойчивые оздоровительные мероприятия с целью повышения безопасного уровня здоровья.

3) разработанная нами новая стратегия формирования хронических болезней позволяет грамотно построить принципы оценки уровня резервов соматического здо-



ровья, наметить пути профилактики хронических неинфекционных болезней и проводить оздоровительно-реабилитационные мероприятия по критериям повышения аэробного энергообразования.

Литература

1. Апанасенко, Г. Л. Медицинская валеология / Г. Л. Апанасенко, Л. А. Попова. – Ростов н/Д : Феникс ; Киев : Здоровье, 2000. – 243 с.: ил. – (Гиппократ).
2. Апанасенко, Г. Л. Термодинамическая концепция профилактики хронических неинфекционных заболеваний / Г. Л. Апанасенко // Терапевтический архив. – 1990. – Т. 62, № 12. – С. 56-59.
3. Апанасенко, Г. Л. Эволюция биоэнергетики и здоровье человека / Г. Л. Апанасенко. – СПб. : Петрополис, 1992. – 122 с.
4. Григоренко, А. П. Роль субстратного гипозергоза в стратегии профилактики и лечения хронических неинфекционных болезней человека / А. П. Григоренко // Клиническая неврология. – 2006. – № 1. – С. 42-45.
5. Дильман, В. М. Четыре модели медицины / В. М. Дильман. – Л. : Медицина. Ленингр. отд-ние, 1987. – 286 с. : ил.
6. Ефуни, С. Н. Гипоксические состояния и их классификация / С. Н. Ефуни, В. А. Шпектор // Анестезиология и реаниматология. – 1981. – № 2. – С. 3-12.
7. Кеда, Ю. М. Влияние соматотропина на углеводный обмен и взаимодействие соматотропина с инсулином / Ю. М. Кеда // Проблемы эндокринологии. – 1985. – Т. 31, № 6. – С. 75-80.
8. Ленинджер, А. Л. Биохимия: молекулярные основы структуры и функций клетки : пер. с англ. / А. Л. Ленинджер ; под ред. и с предисл. А. А. Баева, Я. М. Варшавского. – М. : Мир, 1976. – 957 с. : ил.
9. Медведев, Ю. В. Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма / Ю. В. Медведев, А. Д. Толстой. – М.: Терра-Календер и промоушн, 2000. – 227 с. : ил.
10. Гипербарическая оксигенация и сердечно-сосудистая система / отв. ред. Н. Н. Малиновский; АН СССР, Секция хим.-технол. и биол. наук и др. – М. : Наука, 1987. – 325 с. : ил. – (Фундаментальные науки – медицине).
11. Рябов, Г. А. Активированные формы O_2 и их роль при некоторых патологических состояниях: обзор / Г. А. Рябов, И. Н. Пасечник, Ю. М. Азизов // Анестезиология и реаниматология. – 1991. – № 1. – С. 63-69.
12. Селье, Г. Стресс без дистресса : пер. с англ. / Г. Селье ; общ. ред. Е. М. Крепса. – М. : Прогресс, 1982. – 124 с. : ил. – (Обществ. науки за рубежом. Философия).
13. Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress / T. M. Hagen , J. Liu , J. Lykkesfeldt et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2002. – Vol. 99, № 4. – P. 1870-1875.
14. Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-alpha -lipoic acid / J. Liu , E. Head, A. M. Gharib et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2002. – Vol. 99, № 4. – P. 2356-2361.
15. Liu, J. Age-associated mitochondrial oxidative decay: improvement of carnitine acetyltransferase substrate-binding affinity and activity in brain by feeding old rats acetyl-L-carnitine and/or R-alpha -lipoic acid / J. Liu, D. W. Killilea, B. N. Ames // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2002. – Vol. 99, № 4. – P. 1876-1881.
16. Mitochondrial decay in the aging rat heart: evidence for improvement by dietary supplementation with acetyl-L-carnitine and/or lipoic acid / T. M. Hagen, R. Moreau, J. H. Suh, F. Visioli // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 959. – P. 491-507.
17. Decline in transcriptional activity of Nrf2 causes age-related loss of glutathione synthesis, which is reversible with lipoic acid / J. H. Suh , S. V. Shenvi, B. M. Dixon et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2004. – Vol. 101, № 10. –P. 3381-3386.
18. (R)-alpha-lipoic acid reverses the age-related loss in GSH redox status in post-mitotic tissues: evidence for increased cysteine requirement for GSH synthesis / J. H. Suh, H. Wang, R. M. Liu et al. // Arch. Biochem. Biophys. – 2004. – Vol. 423, № 1. – P. 126-135.
19. Ames, B. N. Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage / B. N. Ames // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2006. – Vol. 103, № 47. – P. 17589-17594.
20. Ames, B. N. Are vitamin and mineral deficiencies a major cancer risk? / B. N. Ames, P. Wakimoto // Nat. Rev. Cancer. – 2002. – Vol. 2, № 9. – P. 694-704.



21. Folate deficiency and ionizing radiation cause DNA breaks in primary human lymphocytes: a comparison / C. Courtemanche, A. C. Huang, I. Elson-Schwab et al. // *FASEB J.* – 2004. – Vol. 18, № 1. – P. 209-211.
22. Ho, E. Low intracellular zinc induces oxidative DNA damage, disrupts p53, NFkappa B, and AP1 DNA binding, and affects DNA repair in a rat glioma cell line / E. Ho, B. N. Ames // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2002. – Vol. 99, № 26. – P. 16770-16775.
23. Ho, E. Zinc deficiency induces oxidative DNA damage and increases p53 expression in human lung fibroblasts / E. Ho, C. Courtemanche, B. N. Ames // *J. Nutr.* – 2003. – Vol. 133, № 8. – P. 2543-2548.
24. Heme deficiency may be a factor in the mitochondrial and neuronal decay of aging / H. Atamna, D. W. Killilea, A. N. Killilea, B. N. Ames // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2002. – Vol. 99, № 23. – P. 14807-14812.
25. Iron deficiency and iron excess damage mitochondria and mitochondrial DNA in rats / P. B. Walter, M. D. Knutson, A. Paler-Martinez et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2002. – Vol. 99, № 4. – P. 2264-2269.
26. Biotin deficiency inhibits heme synthesis and impairs mitochondria in human lung fibroblasts / H. Atamna, J. Newberry, R. Erlitzki et al. // *J. Nutr.* – 2007. – Vol. 137, № 1. – P. 25-30
27. Killilea, D. W. Magnesium deficiency accelerates cellular senescence in cultured human fibroblasts / D. W. Killilea, B. N. Ames // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2008. – Vol. 105, № 15. – P. 5768-5773.
28. A simple assay for frequency of chromosome breaks and loss (micronuclei) by flow cytometry of human reticulocytes / T. Offer, E. Ho, M. G. Traber // *FASEB. J.* 2005. – Vol. 19, № 3. – P. 485-487.
29. Ames, B. N. High-dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (increased K(m)): relevance to genetic disease and polymorphisms / B. N. Ames, I. Elson-Schwab, E. A. Silver // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2002. – Vol. 75, № 4. – P. 616-658.
30. Ames, B. N. Enzymes lose binding affinity for coenzymes and substrates with age: A strategy for remediation / B. N. Ames, J. H. Suh, J. Liu // *Nutrigenomics: Discovering the path to personalized nutrition* / eds. J. K. R. Rodriguez, J. Kaput. – Hoboken, 2006. – P. 277-293.
31. Jiang, Q. Gamma-tocopherol, but not alpha-tocopherol, decreases proinflammatory eicosanoids and inflammation damage in rats / Q. Jiang, B. N. Ames // *FASEB. J.* 2003. – Vol. 17, № 8. – P. 816-822.
32. Gamma-tocopherol, the major form of vitamin E in the US diet, deserves more attention / Q. Jiang, S. Christen, M. K. Shigenaga, B. N. Ames // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 74, № 6. – P. 714-722.
33. Gamma-Tocopherol or combinations of vitamin E forms induce cell death in human prostate cancer cells by interrupting sphingolipid synthesis / Q. Jiang, J. Wong, H. Fyrst et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2004. – Vol. 101, № 51. – P. 17825-17830.

DEVELOPMENT AND APPLICATION OF HEALTH KEEPING TECHNOLOGY FOR BELSU STAFF AND STUDENTS

A. P. Grigorenko¹
J. Y. Chephranova¹
N. I. Zhernakova¹
A.A. Shaposhnikov¹
K. D. Zolotarev¹
P.A. Grigorenko²

*1) Belgorod
State
University*

*2) Non-governmental healthcare
agency «Departmental hospital
of Belgorod station» Public
corporation «Russian rail ways»*

e-mail: A_Grigorenko@bsu.edu.ru

The article generates a broad discussion on the hypothesis of chronic non-infectious human diseases origin, which basis on age-related reduction of hypothalamus threshold of sensitivity to stressor in seniors and middle-aged people, that leads to hypersecretion of stress and trope human hormones. The last brings on condition, which we qualify as enzymatic and substrate hypoergosis. The fundamentals of the present medical model can become a basis for implementation of health keeping, prophylactic and rehabilitation measures that base on increase of aerobic energy production.

Key words: hypoergosis, reservometry, chronic diseases prophylaxis, health keeping technology.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ВВЕДЕНИИ КОЛЛАГЕНОВО-ГИДРОКСИАППАТИТНЫХ НАНОКОМПОЗИТОВ

**Т.В. Павлова¹, Ю.А. Мезенцев¹
Л.А. Павлова¹, В.В. Кривецкий²
И.А. Павлов¹, С.В. Паначев³**

*1) Белгородский
государственный
университет*

*2) Медицинский колледж
Белгородского государственного
университета*

*3) Белгородский
онкологический
диспансер*

e-mail: pavlova@bsu.edu.ru

Эксперимент выполняли на 100 крысах линии "Вистар" массой 200-250 грамм. В 8 группах проводили операцию с формированием костного дефекта и имплантацию в него гидроксиапатит-коллагеновых композитов, полученных при помощи нанотехнологий. В двух группах проводили операцию с формированием костного дефекта без заполнения композитом. Через 7 и 21 день исследовали ультраструктуру места имплантации. Был выявлен наиболее лучший композит.

Ключевые слова: имплантация, нанотехнологии, гидроксиапатит, коллаген, ультраструктура.

Поиск новых способов повышения эффективности приживаемости костных имплантов является одной из важнейших задач в ортопедии, хирургии и стоматологии [1]. Наиболее перспективным направлением в остеосинтезе является использование наноматериалов [2, 4]. Благодаря своим особым свойствам наноматериалы и нанокompозиты, включающие наночастицы, обладают большей прочностью, гибкостью, химической устойчивостью. Основным камнем преткновения в развитии этого направления является недостаточно отработанный механизм оценки безопасности и эффективности использования нанокompозитов. Для использования наноматериалов требуются уникальные оценки риска, учитывая новизну и разнообразие продуктов, высокую подвижность и реакционную способность проектируемых наночастиц [3, 5]. Исследования коллаген-гидроксиапатитной матрицы, имитирующей структуру и химические свойства природной костной ткани являются уникальными не только в Российском, но и международном масштабе.

В Государственном учреждении Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Российской академии медицинских наук были разработаны экспериментальные модели нанокompозитов, состоящие из нанокollагена и наногидроксиапатита в различной концентрации.

Задачами научно-исследовательской лаборатории «Экоморфологии» кафедры патологии медицинского факультета Белгородского государственного университета являлось:

- изучение морфофункциональных особенностей регенерации костной ткани при внедрении различных видов нанокompозитов;
- сопоставление различных видов композиционных материалов на основе гидроксиапатита и коллагена с целью поиска оптимальных моделей;
- изучение общей реакции организма на введение композиционных материалов;
- на различных структурных уровнях изучение морфологических особенностей регенераторных процессов костной ткани при применении аллотрансплантатов.

Материалы и методы

Эксперимент выполняли на 100 крысах-самцах линии "Вистар" массой 200-250 г, которые были разделены на 10 групп.

Ввиду инновационности исследования, нам предстояло самостоятельно выбрать участок для имплантации. Наиболее подходящим участком для этих целей с нашей точки зрения можно считать зону теменной кости. Причинами выбора места для имплантации были:

1. Легкая доступность места вмешательства.
2. Невозможность подопытным животным удаления или смещения имплантата.
3. Исключение возможности «несанкционированной», т.е. не обусловленной условиями эксперимента, нагрузки на имплантат.
4. Интерес изучения возможного воздействия на ЦНС подопытного животного имплантата.

Таблица 1

Сводные данные групп прооперированных животных

Группы	Вид экспозиции	Длительность последствий	Количество животных
1 группа	Оперативное внедрение смеси желатин –ГАП-декстран	7 дней	10
2 группа	Оперативное внедрение смеси желатин –ГАП-декстран	21 день	10
3 группа	Оперативное внедрение смеси коллагена СРН926 «Имтек»	7 дней	10
4 группа	Оперативное внедрение смеси коллагена СРН926 «Имтек»	21 день	10
5 группа	Оперативное внедрение смеси коллаген 2,0 г/л, ГАП-18% «Имтек»	7 дней	10
6 группа	Оперативное внедрение смеси коллаген 2,0 г/л, ГАП-18% «Имтек»	21 день	10
7 группа	Оперативное внедрение смеси коллаген 2,5 г/л, ГАП-15% «Имтек»	7 дней	10
8 группа	Оперативное внедрение смеси коллаген 2,5 г/л, ГАП-15% «Имтек»	21 день	10
9 группа	Оперированные животные без введения композита	7 дней	10
10 группа	Оперированные животные без введения композита	21 день	10

В условиях общего обезболивания ингаляцией паров эфира после выстригания волосяного покрова и туалета операционного поля раствором йодоната производился разрез мягких тканей до кости. Кость скелетировалась распатором на площади необходимой для размещения имплантата. В связи с тонкостью кости трифинация черепа производилась брюшистым скальпелем. Из образованного отверстия микрокусачками выполнялась частичная резекция кости с образованием дефекта свода черепа. Гемостаз осуществляли тампонадой ватниками, смоченными 3% раствором перекиси водорода. В условиях «сухой» раны на костный дефект располагался композит без жесткой фиксации. Рана ушивалась наглухо. Туалет раны осуществлялся раствором бриллиантового зеленого без наложения защитной повязки. Профилактика гнойных осложнений осуществлялась соблюдением правил асептики и антисептики. Животных выводили из опыта через 7 и 21 суток посредством передозировки эфирного наркоза. На аутопсии для гистологического исследования из черепа вырезались прооперированные участки 0,5х0,5 см³, которые затем фиксировали в 10% нейтральном формалине.

Для световой микроскопии тканевые образцы проводили через спирты возрастающих концентраций и заключали в парафин, затем на микротоме готовили срезы с последующей окраской их гематоксилином и эозином. Для сканирующей электронной микроскопии образцы промывали в 2-3 пробах изотонического раствора натрия хлорида. В последней его порции образцы держали в течение 2-3 часов при комнатной

температуре. После этого пробы опускали в 37° фиксирующую смесь: 2% глутаральдегид на 0,15 М фосфатном буфере с рН 7,2-7,4 и затем просматривали в растровом микроскопе FE1 Quanta 200 3D.

Результаты исследования

Все прооперированные животные сохранили жизнеспособность до конца исследования. В группах с введением нанокompозитов уже через четыре часа были восстановлены двигательная активность и пищевое поведение. За время проведения эксперимента животные не болели, внешний вид за исключением шва в теменной области соответствовал неоперированным особям. Несколько отличалось поведение оперированных животных без введения нанокompозита. Двигательная активность и пищевое поведение были восстановлены только через 12 часов, однако еще в течение 7 суток оно значительно отличалось от животных, у которых дефект был заполнен нанокompозитом. По истечении 21 суток поведение всех животных было полностью стандартным.

При изучении прооперированных участков в группах с введением нанокompозитов с 7 дневной экспозицией нами была получена следующая картина. Макроскопически отмечено срастание краев кожного лоскута путем первичного натяжения. Отечность тканей практически отсутствует. Полнокровие умеренно выраженное. Достаточно четко выражена зона демаркационного воспаления. Оперированный участок светло-коричневого цвета. Микроскопически было показано начало формирования четкой капсулы вокруг импланта. В жировой клетчатке отмечался умеренный отек, слабая инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами и макрофагами. В их цитоплазме иногда видны мелкие гранулы фагоцитированного композита. В образце видны многочисленные фрагменты гидроксиапатита. Часть таких образований делятся на еще более мелкие фрагменты, либо подвергаются распаду. Помимо этого, в импланте видны фрагменты коллагеновых волокон. Имплант пронизан тяжами грануляционной ткани. Вокруг импланта тяжи имели относительно зрелый характер и формировали тонкую соединительно-тонкую капсулу. В тяжах, прорастающих вглубь импланта, ткань менее зрелая, она содержит большое количество макрофагов и единичных многоядерных гигантских клеток, окружающих фрагменты коллагена и скопления гидроксиапатита и принимающая участие в их резорбции. Часто вокруг фрагментов коллагена образуется самостоятельная тонкая микрокапсула. В грануляционной ткани, прорастающей имплант, кроме макрофагов видны новообразованные сосуды калибра капилляров и тяжи пролиферирующих фибробластов. Электронномикроскопически выявлено, что появляются отдельные фибробласты. Внутри композита видны нити четко контурированного коллагена, расположенного внутри гидроксиапатита. Вокруг импланта появляются отдельные новообразованные капилляры, размножающиеся почкованием из предшествующих. Наблюдается начало образования сосудов внутри импланта. Фибробласты в большей степени выражены в области капсулы. Содержание эритроцитов не велико. Обнаруживаются отдельные нейтрофилы и макрофаги, окружающие фрагменты импланта. Снаружи имплант покрывается тонкой надкостницей.

Нами было выявлено, что из представленных образцов процессы репарации протекали лучше всего вокруг нанокompозитов «смесь коллаген 2,0 г/л, гидроксиапатит-18% Имтек» и «смесь коллаген 2,5 г/л, гидроксиапатит 15% Имтек». При изучении самого композита в нем выявлено большее содержание коллагена, который является хорошим связывающим звеном между гидроксиапатитом и костями черепа. Асептическое воспаление здесь выявлено в меньшей степени, чем в первом образце. В лучшей степени в данной группе определяется начинающаяся формироваться фиброзная капсула, как и замена нанокompозита мезенхимальной тканью. Быстрее идет растворение гидроксиапатита.

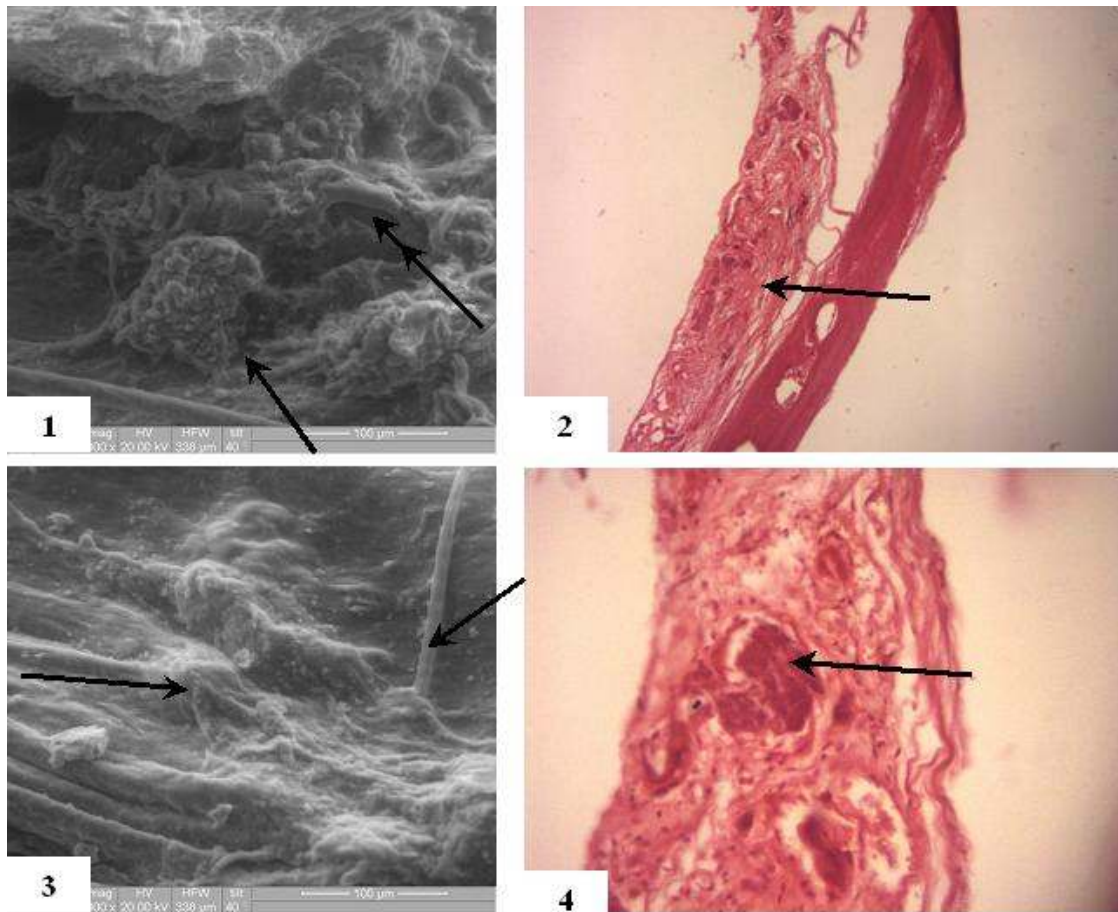


Рис. 1. Оперативное внедрение «смесь коллаген 2,0 г/л, ГАП-18%».
н. Экспозиция 21 день

К 21-му дню макроскопически снаружи уже виден шов, заросший путем первичного натяжения. При вскрытии кожного лоскута место оперативного дефекта, заполненного нанокompозитами «смесь коллаген 2,0 г/л, гидроксиапатит-18% Имтек» и «смесь коллаген 2,5 г/л, гидроксиапатит 15% Имтек» почти не отличалось от окружающих участков, в остальных группах было малозаметным. Композит покрывала хорошо сформированная накостница с собственными сосудами. Микроскопически отсутствует граница между имплантом и окружающей костной тканью, что рассматривается нами как остеоинтеграция. Гидроксиапатит практически полностью резорбирован макрофагами. В их цитоплазме иногда видны мелкие гранулы фагоцитированного композита. Композит почти полностью замещен грануляционной тканью и коллагеновыми волокнами и заселен фибробластами костной ткани. В периферических отделах наблюдались клетки росткового уровня костной системы: остеобласты, остециты, остеокласты. Начинается оссификация импланта по периферии. В импланте имеются новообразованные коллагеновые волокна, располагающиеся рыхло и беспорядочно с межклеточным матриксом. Вокруг и внутри импланта развитая сеть новообразованных сосудов. Электронномикроскопически выявлены единичные, без четких контуров остатки гидроксиапатита. Коллагеновые волокна композита разволокненные, наполовину разрушенные макрофагами. Значительно отличаются от них появившиеся короткие тонкие нити новообразованного коллагена, который в большом количестве присутствует в композите. Композит покрыт хорошо развитой надкостницей. Внутри импланта появились отдельные новообразованные капилляры. Сосудистая сеть вокруг импланта полностью восстановлена. Фибробласты густо заселили периферические части композита и в небольшом количестве присутствуют в центральных частях (рис. 1).

1. В композите наблюдаются остатки ГАП (стрелка) и частично разрушенные коллагеновые волокна с фиброзной и грануляционной тканью (двойная стрелка) Композит пророс коллагеновой и грануляционной тканью. РЭМ. Ув. $\times 1200$.

2. Композит (указано стрелкой) почти полностью замещен мезенхимальной тканью. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$.

3. Фиброзная капсула с фиброцитами (стрелка) и волокнами. РЭМ. Ув. $\times 2400$.

4. Остатка ГАП в заполненном дефекте. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$.

Из представленных образцов по истечении 21 дня лучше всего костеобразовательные процессы протекали вокруг нанокompозита «смесь коллаген 2,0 г/л, гидроксиапатит-18% Имтек». Также выраженный остеогенезом отличался образец «смесь коллаген 2,5 г/л, гидроксиапатит 15% Имтек», несколько уступая из-за большего количества нерезорбированного коллагена и меньшей активности остеοидного вещества.

При изучении материала, полученного при декапитации группы ложнооперированных животных по истечении 7 и 21 дня после проведенной операции, нами было показано, что морфологическая картина значительно отличалась от групп, где дефект костной ткани был заполнен нанокompозитом.

При изучении прооперированных участков в группе животных без введения композита с 7 дневной экспозицией нами была получена следующая картина. Макроскопически дефект и окружающие ткани были выражено гиперемированы. Сохранялся дефект костной ткани около 90%. Кожный лоскут, покрывающий дефект был отечным. Микроскопически была выявлена выраженная лейкоцитарная и макрофагальная инфильтрация была обнаружена в костной ткани и окружающей клетчатке. Электронномикроскопически были определены участки обширного гемолиза и некроза костной ткани.

Образцы с 21 дневной экспозицией напоминали аналогичное состояние у животных, прооперированных с введением композита через 7 дней. Так, макроскопически это проявлялось в сохранении костного дефекта, его покраснения и отечности окружающих тканей. Следует отметить, что дефект тканей превышал 30%, что было значительно больше, чем в предыдущих группах. Микроскопически нами показано, что в месте оперативного дефекта выявлялись проявления воспаления в виде полнокровия сосудов венозного русла в области подлежащей дермы и подкожной жировой клетчатки. Лейкоцитарная и макрофагальная реакции соответствовали картине образцов с заполнением дефекта нанокompозитом с экспозицией 7 дней. Электронномикроскопически выявлено, что наростая на дефект надкостница была гистологически незрелой. Строение межклеточных контактов нарушено. Наблюдается увеличение просвета между клетками, что также усиливает диapedез и развитие экссудации. Наблюдается начало образования сосудов внутри надкостницы. Начинает формироваться фиброзная капсула. Фибробласты в большей степени выражены в области капсулы. Полость выслана грануляционной тканью, в центре – новообразующиеся коллагеновые волокна и эритроциты. Последние в отдельных участках собираются в тромбы. Часть из эритроцитов – гемолизирована.

Таким образом, регенерация костной ткани при заполнении дефекта нанокompозитами идет значительно быстрее, чем без их применения, что доказывает отсутствие местного токсического влияния нанокompозитов и их остеогенетические свойства. Сохранение нормальной двигательной активности и пищевого поведения указывает на отсутствие общего токсического влияния на организм лабораторных животных. Особенно эффективным с нашей точки зрения является композит фирмы «ИМТЕК «смесь коллаген 2,0 г/л, ГАП-18%».

Литература

1. Васильев М.Г., Снетков А.И., Цуканов В.Е. и др. // Детская хирургия – 2006. – №2. – С. 44-48.
2. Павлова Т.В., Павлова Л.А., Павлов И.А. и др. // Систем. анализ и управл. в биомедицинск. системах. – 2007 Т. 6. № 2. – С. 364-366.



3. Павлова Т.В., Павлова Л.А., Павлов И.А., Кривецкий В.В. и др. // Международ. научно-практическая конференция «Достижения супрамолекулярной химии и биохимии в ветеринарии и зоотехники» – 2008. – Москва. – С. 131-138.

4. Снетков А.И., Лекишвили М.В., Касымов И.А. и др. // Вестн. Травматол. И ортопед. – 2003. – № 4. – С. 103-122.

5. Фарзин Н. И. // Реакция тканей на коллаген и гликозаминогликан – содержащие остеопластические материалы с костным гидроксиапатитом: Автореф. дисс...– 2004. Москва. – 27 с.

MORPHOFUNCTIONAL CONDITION OF THE BONE AT THE INTRODUCTION OF COLLAGEN-HYDROXYAPPATITE NANOCOMPOSITES

**T.V. Pavlova¹, Y.A. Mezentsev¹
L.A. Pavlova¹, V.V. Krivetskiy²
I.A. Pavlov¹, S.V. Panachev³**

**1) Belgorod
State
University**

**2) Medical college of Belgorod
State University**

**3) Belgorod regional oncology
dispanser**

e-mail: pavlova@bsu.edu.ru

Experiment was carried out on 100 rats of line "Wistar" weightning 200-250 gram. In 8 groups rats were operated with formation of bone defect and implantation into it hydroxyapatite-collagen composites received by means of nanotechnologies. In two groups operation was made with formation of bone defect without filling in a composite. After 7 and 21 days ultrastructure of a place of implantation was investigated. The best composite has been revealed.

Key words: implantation, nanotechnologies, hydroxyapatite, collagen, ultrastructure.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПО ДАННЫМ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ ОБРАЗЦОВ КРОВИ

**О.В. Ромащенко
В.Ф. Каменев**

*Белгородский
государственный
университет*

*e-mail:
Romashenko@bsu.edu.ru*

С целью изучения глубинных патогенетических механизмов развития сердечной недостаточности у пожилых пациентов и определения диагностической значимости метода электронной растровой микроскопии образцов крови у данной категории больных, проводили рандомизированное исследование 30 больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Группу исследования составили 23 пациента с левожелудочковой ХСН и 7 пациентов с правожелудочковой ХСН. Средний возраст: 65 лет. Обнаружили изменения формы и химического состава эритроцитов в виде их сферуляции, потери клетками азота и накопления внутри них кальция и других химических элементов. Такие изменения крови были более выражены при правожелудочковой недостаточности, усугублялись в процессе прогрессирования заболевания, ассоциировались с развитием анемии и высокой летальностью больных, что позволяет их считать маркерами неблагоприятного прогноза для жизни пожилых пациентов с ХСН, а метод электронной растровой микроскопии образцов крови – диагностически значимым у пациентов с ХСН.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, пожилой возраст, эритроциты, растровая электронная микроскопия.

Актуальность проблемы. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является наиболее частым и серьезным осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводит к стойкой потере трудоспособности и значительному укорочению продолжительности жизни больных [1]. Эпидемиологическая ситуация в России и других странах постсоветского пространства характеризуется термином «сверхсмертность» от болезней системы кровообращения [2]. Распространенность сердечной недостаточности в европейской части России по данным исследования ЭПОХА достигает 12%, из них более 10% составляют пациенты старших возрастных групп [3]. Постарение населения планеты предопределяет неуклонный рост распространённости сердечной недостаточности [4]. Прогрессирующий характер заболевания, несмотря на проводимое лечение, свидетельствует о необходимости более углублённого исследования патогенетических аспектов сердечной недостаточности с целью выявления ранних маркеров неблагоприятного прогноза.

Прообразом клетки, удобным для изучения, является эритроцит. Имеются наблюдения изменений картины крови при ХСН в виде анемии либо полицитемии, накопления «старых» «изношенных» форм эритроцитов [5]. Метод электронной растровой микроскопии позволяет наблюдать ультраструктурные изменения красных кровяных телец и их химический состав [6], что может иметь определённую диагностическую ценность у пациентов с ХСН.

Цель исследования: изучение глубинных механизмов развития хронической сердечной недостаточности в пожилом возрасте и определение диагностической значимости метода электронной растровой микроскопии для пациентов с ХСН.

Материалы и методы исследования. Проводили рандомизированное исследование 30 больных ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудоч-

ка, I-IV функционального класса пациентов кардиологического профиля. ХСН протекала с поражением левых отделов сердца вследствие гипертонической болезни, сочетанной с ИБС, у 23 пациентов и с поражением правых отделов вследствие хронической бронхолегочной патологии у 7 больных. Средний возраст больных: 65 лет. В контрольную группу входили 8 практически здоровых лиц среднего возраста.

Выполняли общеклинические, инструментальные и лабораторные методы исследования согласно стандарта обследования больного с хронической сердечной недостаточностью. Дополнительно изучали морфологическое строение эритроцитов и их химический состав методом растровой электронной микроскопии [6] на аппарате FEI Quanta 2003D в Центре коллективного пользования Научно-образовательного и инновационного Центра «Нанотехнологии и наноматериалы» Белгородского государственного университета.

Результаты исследования. У пациентов с ХСН пожилого возраста обнаружили изменения формы эритроцитов и их химического состава, что наиболее отчетливо проявлялось при хроническом легочном сердце. По мере прогрессирования ХСН эритроциты из двояковогнутых дисков превращались в шарики, на их поверхности появлялись бугорки. Соотношение шариков к дискам в стадии компенсации составило 1:7, в стадии субкомпенсации 1:4, в стадии декомпенсации 9:1 (у практически здоровых лиц среднего возраста 1:60) (Рис. 1-4).

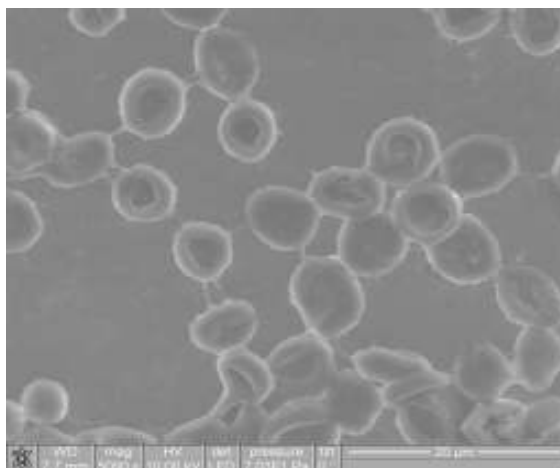


Рис. 1. Электронная микрофотография образца крови пациента с правожелудочковой ХСН в стадии компенсации функции. Увеличение в 1900 раз

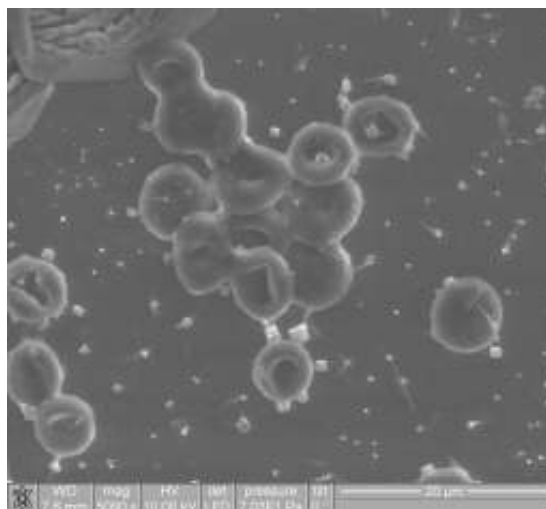


Рис. 2. Электронная микрофотография образца крови пациента с правожелудочковой ХСН в стадии субкомпенсации функции. Увеличение в 2000 раз

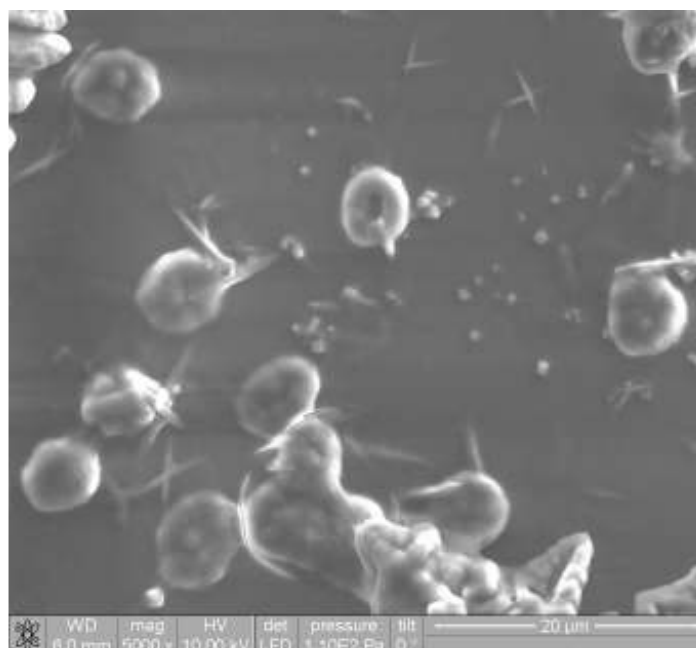


Рис. 3. Электронная микрофотография образца крови пациента с хроническим легочным сердцем в стадии декомпенсации функции. Увеличение в 2000 раз

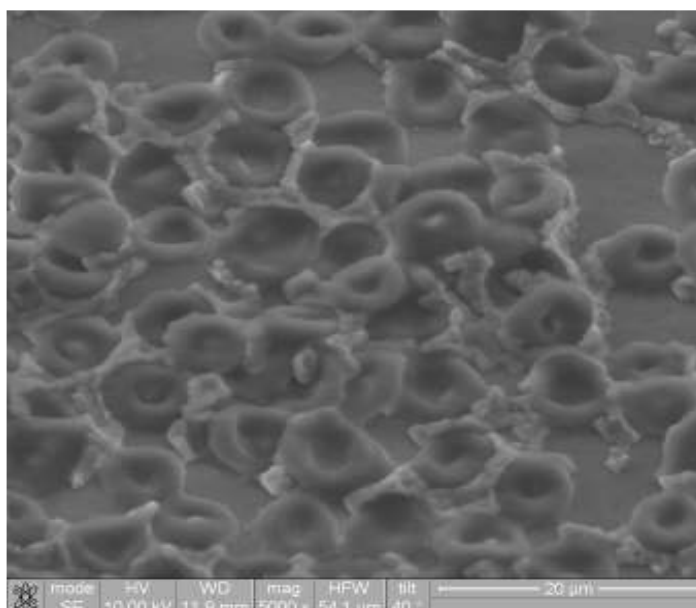


Рис. 4. Электронная микрофотография образца крови практически здорового человека среднего возраста. Увеличение в 2000 раз

Внутри сфероцитов по сравнению с нормальными дискоцитами обнаружили достоверно меньшее количество азота (на 26,6 %; $p < 0,05$), основного химического элемента белков (диаграмма 1).

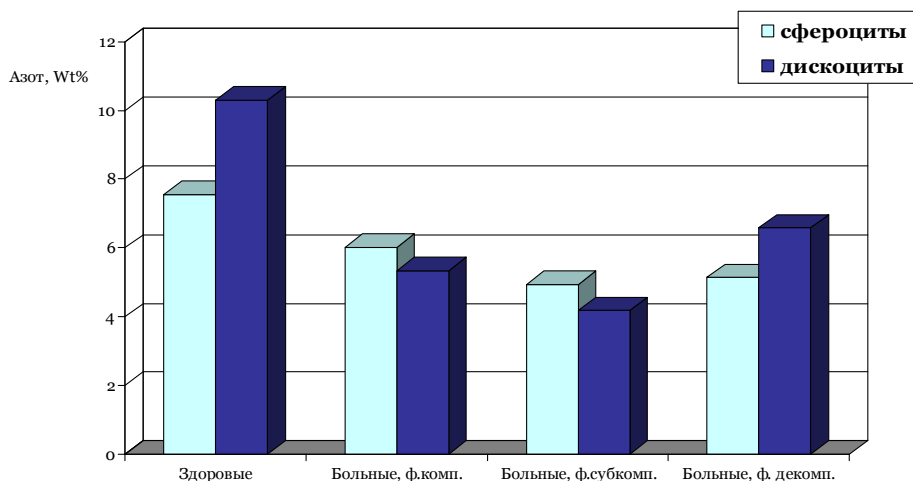


Диаграмма 1. Концентрация химических элементов в эритроцитах больных хронической сердечной недостаточностью

Известно, что белки в эритроцитарной мембране располагаются преимущественно на её внутренней цитоплазматической стороне и образуют сеть филаментов, которые поддерживают двояковогнутую форму эритроцитов [7]. Таким образом, потеря эритроцитами дисковидной формы объясняется распадом белковых структур цитоплазматической мембраны эритроцитов. Распад белков усугублялся при возникновении ХСН в пожилом возрасте.

В эритроцитах больных ХСН пожилого возраста по сравнению с эритроцитами практически здоровых лиц среднего возраста обнаружено достоверное увеличение концентрации кальция (в 4,5-5 раз), магния (в 2 раза), алюминия (в 3 раза), кремния (в 4 раза) (диаграмма 2), что трактовали как признак развития кальциевого парадокса, нарушения проницаемости клеточных мембран и приближения клеток крови к гибели, т.е. к гемолизу. Кремний и алюминий, скорее всего, находились не в эритроцитах, а выбивались электронным пучком с подложки препарата крови.

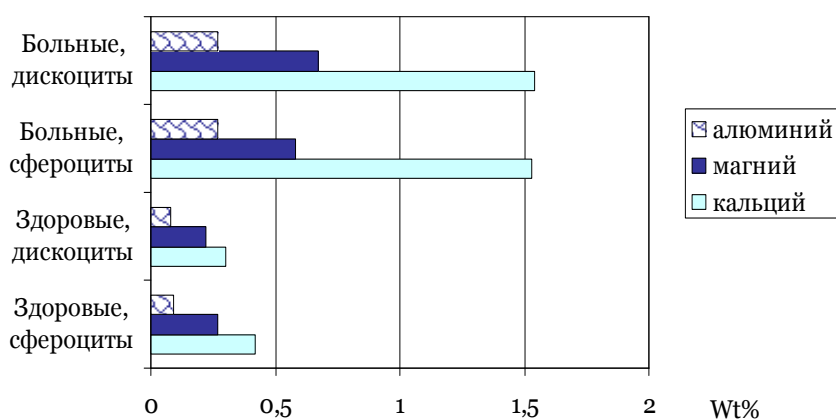


Диаграмма 2. Концентрация химических элементов в эритроцитах больных с хроническим легочным сердцем пожилого возраста

Наши данные нашли своё подтверждение в работах Окуновой Г.Н. с соавт. (2008) [8]. Обнаруженные нами сферуляция эритроцитов и накопление внутри них химических элементов, по всей видимости, предшествуют гемолизу, т.е. разрушению мембран эритроцитов с выходом гемоглобина в кровь. Так, по мнению Терского И.А. и Гительсона И.И. при гемолизе эритроцит проходит ряд этапов: 1) прегемолитическую



стадию, характеризующуюся сферолизацией эритроцитов; 2) стадию осмотического гемоглоблинолиза, сопровождающуюся набуханием эритроцита за пределы критического объема, повреждением поверхности клетки и выходом большей части гемоглобина в плазму; 3) стадию химического гемоглоблинолиза, характеризующуюся изменением химического состава клетки, и соответственно изменением электрохимических и коллоидно-осмотических свойств эритроцитов с полным отщеплением гемоглобина; 4) стадию полного разрушения клеточных структур [9].

Логичным было ожидать развитие анемии, преимущественно гемолитического характера, у пациентов с ХСН. Действительно, синдром анемии у обследованных нами больных встречался в 6,7 – 11,5 % случаев при левожелудочковой ХСН и в 33,3% случаев при хроническом легочном сердце.

По данным литературы, сердечно-сосудистая смертность у пожилых больных увеличивается пропорционально отклонению показателя гематокрита как в сторону анемии, так и в сторону полицитемии. W.-C. Wu с соавторами (2007) обнаружили повышение смертности на 1,6 %, ассоциированное с каждым процентом отклонения от нормы уровня гематокрита в любую сторону [10]. Следовательно, при хроническом легочном сердце можно ожидать более неблагоприятный прогноз для жизни, чем при хронической сердечной недостаточности, развившейся на фоне гипертонической болезни, сочетанной с ИБС. Действительно, во-первых, компенсаторные возможности правого сердца гораздо меньше левого из-за меньшей толщины и массы миокарда, а, во-вторых, степень гипоксии при наличии хронической бронхолегочной патологии значительно увеличивается. Среди обследованных нами больных летальность в случае ХСН по левожелудочковому типу составила 0,93 %, а по правожелудочковому – 28,6 %, что подтверждает выдвинутый нами тезис.

Заключение. Изменения морфофункционального состояния эритроцитов в виде их сферолизации и развития химического дисбаланса (потери клетками азота и накопления внутри них кальция и других химических элементов) можно считать признаками неблагоприятного прогноза для жизни пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а метод электронной растровой микроскопии образцов крови – диагностически значимым у пациентов с ХСН.

Литература

1. Малая Л.Т., Горб Ю.Г., Рачинский И.Д. Хроническая недостаточность кровообращения. – К.: Здоров'я, 1994. – 624с.
2. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России /В.И. Харченко, Е.П. Какорина, М.В. Корякин и др. // Рос. кардиол. журн. – 2005. – Т.51, №1. – С.5-15.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – Эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН //Сердечная недостаточность. – 2003. – Т.4, №3. – С.116-120.
4. Erland Erdmann. Foreword // Eur. Heart J. Supplements. – 2005. – Vol.7, Suppl. J. – P.33-34.
5. Обменные процессы, как механизм формирования компенсаторно-приспособительных реакций при хронической недостаточности кровообращения / И.И. Крыжановская, В.П. Аршава, В.И. Серпова и др. // Вопросы клинической и теоретической медицины: XXXVII итог. науч. конф. / Днепропетр. мед. ин-т. – Днепропетровск, 1980. – С.12-13.
6. Крымский Л.Д., Нестайко Г.В., Рыбалов А.Г. Растровая электронная микроскопия сосудов и крови. – М.: Медицина, 1976. – 168с.
7. Козлов М.М., Маркин В.С. Мембранный скелет эритроцита. Теоретическая модель // Биологические мембраны, 1986. – Т.3, № 4. – 110 с.
8. Распределение химических элементов в разных отделах сердца больных ишемической болезнью сердца с острой сердечной недостаточностью / Г.Н. Окунева, А.М. Чернявский, Е.Н. Левичева и др. // Кардиология. – 2008. – №2. – С.41-46.
9. Гительзон И.И., Тересков И.А. Закономерности распределения эритроцитов по стойкости к различным гемолитикам // Вопросы биофизики, биохимии и патологии эритроцитов. Красноярск, 1961. – С.30-59.
10. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery / W.-C. Wu, T.L. Schiffner, W.G. Henderson et al. // J.A.M.A. – 2007. – Vol.297. – P.2481-2488.



PROGNOSTICATION OF HEALTH CONDITION IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC HEART FAILURE BY ELECTRONIC MICROSCOPY OF BLOOD SAMPLES

O.V. Romashenko
V.F. Kamenev

*Belgorod
State
University*

e-mail: Romashenko@bsu.edu.ru

With the purpose of deep pathogenetic mechanisms' study of cardiac insufficiency development in elderly patients and determination of diagnostic significance of electronic raster microscopy method for blood samples research at this category of patients, 30 patients with chronic heart failure (CHF) were examined. A research group was composed of 23 patients with left ventricular insufficiency and 7 patients with right ventricular insufficiency. Mean age of investigated patients was 65 years. The changes of form and chemical composition of red blood cells (spherulation, loss of nitrogen and accumulation of calcium and other chemical elements inside of cell) were discovered. These changes were more marked in cases of right ventricular insufficiency, were aggravated during the progress of disease, associated with appearance of anaemia and high mortality of patients. Thus, these change of blood can be considered as a markers of unfavorable prognosis for life of elderly patients with CHF. Method of electronic raster microscopy of blood samples is diagnostically significant for patients with CHF.

Key words: heart failure, elder age, red blood cells, electronic raster microscopy.

ОСОБЕННОСТИ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ ЧЕРЕЗ ГОД ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Е.П. Погурельская
И.К. Следзевская
Л.Н. Бабий

*Национальный научный центр
«Институт кардиологии
им. акад. Н. Д. Стражеско»,
г. Киев*

e-mail: selena-@list.ru

Работа посвящена оценке эффективности операции хирургической реваскуляризации у больных, перенесших ИМ, с учетом структурно-функциональных изменений миокарда при годичном наблюдении. Обследовано 118 больных с постинфарктным кардиосклерозом, из которых 94 больным проведена операция АКШ, а 24 больным проведена операция АКШ с аневризмэктомией. Показана зависимость между результатами восстановительного лечения и сдвигов в показателях внутрисердечной гемодинамики, как до проведения операции, так и в динамике годичного наблюдения. Выявлены гемодинамические маркеры недостаточной эффективности оперативного лечения у указанного контингента больных.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, аорто-коронарное шунтирование, сердечная недостаточность, внутрисердечная гемодинамика.

У подавляющего большинства больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), аорто-коронарное шунтирование (АКШ) является эффективным методом лечения, обеспечивающим на протяжении годичного срока наблюдения снижение проявлений коронарной недостаточности, а у части больных и восстановление функциональных свойств миокарда. Однако при коррекции коронарной недостаточности эффективность операции может быть различной в зависимости от состояния миокардиальной функции [2,3,7]. При этом основным критерием её эффективности, как правило, остается полнота реваскуляризации миокарда [2]. Наряду с этим выявляются разные результаты операции АКШ у пациентов, близких по тяжести исходного состояния кардиогемодинамики [2, 3, 4].

Фактором, ухудшающим ближайшие результаты реваскуляризации миокарда остается клинически значимая сердечная недостаточность, осложняющая восстановительный послеоперационный период и являющейся ведущей причиной госпитальной летальности [1, 5]. Даже при благоприятном исходе лечения это осложнение существенно удлиняет период интенсивной терапии и увеличивает экономические затраты на интенсивную терапию кардиохирургических больных [3].

Таким образом, проблему влияния АКШ у больных, перенесших ОИМ, на внутрисердечную гемодинамику (ВСГ) нельзя считать решенной, поскольку современные методы восстановления кровотока в инфарктсвязанной коронарной артерии существенно изменили профиль больных ИМ и нет достаточной информации о последовательности развития процессов ремоделирования ЛЖ, как в остром, так и в подостром периодах ОИМ. В связи с этим, представляет интерес изучение влияния АКШ в остром периоде ИМ на восстановление коронарного кровотока и на последующий процесс прогрессирования постинфарктного ремоделирования миокарда.

Цель исследования – оценка эффективности операции АКШ при годичном наблюдении у больных с постинфарктным кардиосклерозом, в зависимости от наличия клинических признаков сердечной недостаточности (СН) IIa ст. до операции, и определение особенностей течения ишемической болезни сердца (ИБС) на протяжении указанного срока наблюдения, с выявлением наиболее значимых клинико-гемодинамических маркеров эффективности оперативного вмешательства.

Материалы и методы

Работа основана на обследовании 118 больных, перенесших ИМ. В обследуемую группу вошли пациенты преимущественно мужского пола, от 36 до 77 лет, средний возраст составил $59,34 \pm 9,27$ лет. Из них 79,8% в группе составили лица трудоспособного возраста.



У большинства обследованных больных имела место сопутствующая артериальная гипертензия (87 больных (73,7%)), у 39 (33%) больных наличие СН II-A ст.

Большинство больных – 86 человек (72,8%) перенесли ИМ с зубцом Q, и только у четверти больных (32 человека- 27,1%) имел место перенесенный non-Q ИМ. Передняя локализация ИМ наблюдалась в 66 случаях из 118 обследованных, что составляло 55,9%, задняя локализация – в 36 случаях (30,5%), циркулярный ИМ встречался в 16 случаях из 118 обследованных, что составляет 13,6% больных. Средняя длительность стенокардии у больных составляла $5,7 \pm 2,3$ года. Наличие сахарного диабета 2-го типа встречалось у 12 больных (10,1%).

Подавляющее количество больных имело многососудистое поражение (110 человек из 118, что составляет 93,3%). Больные с поражением одного сосуда составили 6,7% (8 человек). Практически у всех больных (111 человек, что составляло 94,1%) были субокклюзии или окклюзии, причем у четверти больных окклюзии или субокклюзии трех сосудов. Поражение ствола левой коронарной артерии составило 11,8% (14 человек), что также имеет значение при направлении на оперативное лечение, поражение дистальных отрезков сосудов выявлено у 56 больных (47,4%).

Оперативное вмешательство АКШ или АКШ с аневризмэктомией у подавляющего большинства проводилась в отделении хирургических методов лечения коронарной недостаточности Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н. М. Амосова (руководитель д.м.н. Руденко А. В.)

Наложение 3-х и более шунтов выполнено у 66,1% (78 человек), наложение 2-х шунтов у 23,7% (28 человек), а одного шунта – 10,1% (12 человек).

У 67 пациентов из 118 (62,7%) операция была проведена на «работающем сердце», соответственно использование аппарата искусственного кровообращения было в 44 случаях (37,2%), проведение операции АКШ и аневризмэктомии с применением методики «на работающем сердце» было у 7 человек из всех обследуемых больных (5,9%). У 53 человек (44,9%) наряду с наложением венозных шунтов было проведено маммарно-коронарное шунтирование.

Из 118 больных у 94 человек (79,6%) проведена операция АКШ без аневризмэктомии. Эти больные составили 1-ю группу, которую разделили на подгруппу А – пациенты без СН II А, и подгруппу В – пациенты с клиническими признаками СН II А до операции. 24 (20,3%) человека, у которых была выявлена аневризма ЛЖ, и проведена аневризмэктомия составили 2-ю группу, которую разделили на подгруппу С – больные, у которых СН II А ст. сохранялась или прогрессировала в течение срока наблюдения (15 человек (62,5%)) и подгруппу D, в которую входили больные без СН II А ст. и больные, клинические проявления сердечной недостаточности которых уменьшились (9 человек (37,5%)).

До проведения коронарной ангиографии и направления на АКШ больным проводился анализ клиничко-анамнестических данных, изучались показатели внутрисердечной гемодинамики, после операции проводился анализ клинического течения заболевания за годичный срок наблюдения с оценкой конечных точек (смертельные исходы, повторные инфаркты, дестабилизация и сердечная недостаточность), эхокардиография и нагрузочное тестирование.

Для оценки основных параметров гемодинамики проводили эхокардиографическое исследование в М- и В-режимах на аппарате цифровой системы ультразвуковой диагностики «SA-9900» (компания Medison CO, Ltd., Корея). Вычислялись следующие количественные показатели: левое предсердие (ЛП), конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический размер (КСР), толщину межжелудочковой перегородки (Тмжп) в диастоле, толщину задней стенки (Тзс) в диастоле, конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО), ударный объем (УО), фракция выброса (ФВ) в соответствии с формулами, заложенными в компьютерную программу. Оценку переносимости физической нагрузки проводили при помощи 6-ти минутной

ходьбы по НУНА, которую учитывали как один из дополнительных методов для определения уровня функционального класса (ФК).

Результаты исследований математически обрабатывались при помощи программного обеспечения персонального компьютера с использованием системы сбора данных «Microsoft Access 2000», а также программ сравнения средних величин, среднеквадратического отклонения, оценки t-критериев Стьюдента при помощи пакетов программ Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение

В течение всего срока наблюдения не было смертельных исходов заболевания. В 1-й группе у 3-х больных развился повторный поп-Q ИМ (3%). В этих случаях у больных не удалось провести полную реваскуляризацию миокарда за счет поражения дистальных отрезков сосудов. У остальных больных 1-й и 2-й групп снизился ФК стенокардии.

В 1-й группе не было новых случаев развития СН ПА ст к окончанию года наблюдения.

После оперативного вмешательства к концу года установлено, что у большинства больных (17 человек – 77,2%) клинические признаки СН ПА не выявлялись, у 13,6% (3 больных) СН ПА ст осталась на прежнем уровне, и только у 9% (2 больных) СН ПА ст прогрессировала. Эти данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Выявление СН по клиническим признакам к окончанию срока наблюдения

Показатели		Группа с СН ПА	
		n=22	
		n	%
Подгруппа А	- СН уменьшилась	17	77,2
Подгруппа Б	- СН не изменилась	3	13,6
	- СН прогрессировала	2	9
III-IV ФК по НУНА, чел.	III-IV ФК	5	22,7
	I-II ФК	17	77,2

При изучении показателей гемодинамики до операции в обеих группах обращает внимание увеличение выше нормативов размеров ЛП, ПЖ, КДР, КСР, объемных показателей КДО, КСО. Но метод Тейхгольца позволил установить достоверно большие размеры ЛЖ во 2-й группе по сравнению с данными 1-й группы: КДР ($5,94 \pm 0,15$ против $5,61 \pm 0,06$) см, КСР ($4,37 \pm 0,15$ против $4,00 \pm 0,08$) см, КДО ($179,27 \pm 10,27$ против $157,00 \pm 4,47$) мл, КСО ($89,68 \pm 7,05$ против $72,72 \pm 3,51$) мл. При изучении объемных показателей методом Симпсона по сравнению с нормой не только во 2-й, но и в 1-й группе были выявлены увеличение КДО, КСО и снижена ФВ. Исходя из этого, метод Симпсона имеет преимущества для наиболее раннего выявления этих изменений, по сравнению с методом Тейхгольца.

При определении показателей внутрисердечной гемодинамики методом Симпсона в 1-й группе установлен достоверный рост уже к 6 месяцам обследования УО (с $57,52 \pm 2,06$ до $62,88 \pm 1,63$) мл и ФВ (с $48,31 \pm 0,77$ до $54,01 \pm 0,96$) % при сохранении этих результатов к окончанию срока наблюдения

У части больных (подгруппа С – 15 человек), не происходило улучшение сократительной функции миокарда с сохранением низкой ФВ ЛЖ ($37,77 \pm 1,10$)% до и ($36,25 \pm 0,45$)% через 12 месяцев, дальнейшим увеличением объемных показателей ЛЖ: КДО (метод Симпсона) с ($158,87 \pm 21,76$) мл до ($217,70 \pm 17,27$) мл к году, увеличением размеров ЛЖ – КДР с ($6,31 \pm 0,22$) см до ($6,92 \pm 0,22$) см, КСР с ($4,85 \pm 0,26$) см до

($5,51 \pm 0,21$) см уже к 6-ти месяцам после операции и сохранением этих результатов к годовичному сроку наблюдения (рис. 1).

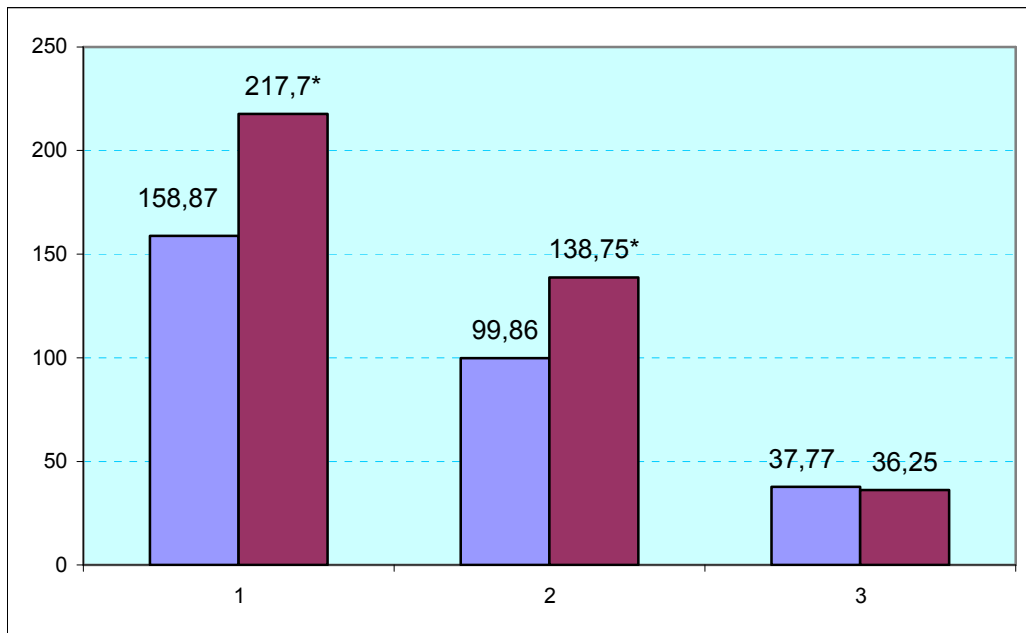


Рис. 1. Динамика КДО (1) мл, КСО (2) мл и ФВ (3) % (метод Симпсона) у больных подгруппы С, до операции и через 12 месяцев (*- достоверные различия до операции и в динамике при годовичном наблюдении)

При сравнении этих подгрупп между собой обращает на себя внимание то, что до операции в подгруппе С был достоверно увеличен ПЖ ($3,08 \pm 0,10$) см по сравнению с подгруппой D – ($2,73 \pm 0,07$) см, и увеличены объемные показатели ЛЖ – КДО (метод Симпсона) ($158,87 \pm 34,40$) мл по сравнению с ($104,79 \pm 12,79$) мл и КСО (метод Симпсона) – ($99,86 \pm 22,84$) мл по сравнению с ($52,32 \pm 7,02$) мл.

Таким образом, еще до проведения операции между подгруппами были достоверные различия, которые могут служить маркерами прогрессирования или сохранения СН II-A у больных с аневризмом аорты.

К году после операции сохранялась достоверная разница в объемных показателях КДО ($217,70 \pm 17,30$) мл в подгруппе С по сравнению с КДО ($125,99 \pm 9,17$) мл в подгруппе D, КСО ($138,75 \pm 31,25$) мл против КСО ($125,99 \pm 9,17$) мл соответственно, ФВ в подгруппе С была достоверно ниже ($36,25 \pm 1,25$) % по сравнению с подгруппой D – ($47,50 \pm 2,15$) %.

В процессе годовичного наблюдения в подгруппе D не происходило достоверного ухудшения гемодинамических параметров, по отношению к исходу, а в подгруппе С наблюдался дальнейший рост объемов полостей (КДО, КСО по методу Симпсона), ЛП, КДР, КСР.

Таким образом, у больных с клиническими проявлениями сердечной недостаточности КДО, КСО (метод Симпсона), и ПЖ могут служить маркерами для предварительной оценки эффективности оперативного вмешательства.

Исходя из этого, несмотря на проведение операции АКШ и резекции аневризмы остается значительная часть больных, у которых даже после проведения указанного хирургического вмешательства, ФК оставался высоким, что подтверждалось клиническими данными и результатами эхокардиографического исследования гемодинамических параметров сердца (увеличение размеров ПЖ, объемных показателей ЛЖ (КДО, КСО), размеров ЛП и сохранением ФВ менее 40%). Метод Симпсона имеет преимущества для наиболее раннего выявления этих изменений, по сравнению с методом Тейхгольца.

До оперативного вмешательства во 2-й по сравнению с 1-й группой достоверно чаще находили выраженные нарушения кинеза миокарда (дискинез, акинез) у (22,7% против 8,3%, $P < 0,05$).

Во 2-й группе у большинства больных (86%) находили признаки ремоделирования ЛЖ (дилатация или эксцентрическая гипертрофия ЛЖ), по сравнению с больными 1-й группы, где таких пациентов было 50%. Эти же различия сохранились и к окончанию годичного срока наблюдения. После операции АКШ к концу срока наблюдения сохранялась эта разница: во 2-й группе акинез и дискинез находили у 18,1% против 2,7% ($P < 0,05$), в 1-й группе.

Анализ гемодинамических данных в подгруппе А в течение срока наблюдения позволил отметить достоверное увеличение УО (с $55,63 \pm 4,18$ до $60,70 \pm 1,44$) уже к 6-ти месяцам, измеренное по методу Симпсона, сохраняющееся к годичному сроку обследования, $P < 0,05$.

В подгруппе Б через 6 месяцев после операции АКШ произошло достоверное увеличение ЛП, к году имело место увеличение размеров ЛЖ: КДР, КСР, объемных показателей: КДО, КСО, отношения КСО/УО, уменьшение ФВ. Эти данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели гемодинамики до аортокоронарного шунтирования, через 6 и 12 месяцев у больных в подгруппе Б (М±m)

Показатели	До операции n=5	Ч/з 6 месяцев после операции n=5	Ч/з 12 месяцев после операции n=5
	М±m	М±m	М±m
ЛП	4,28±0,22	4,85±0,15*	5,29±0,23*
ПЖ	2,74±0,15	2,80±0,12	3,31±0,30
КДР	5,84±0,41	6,15±0,34	7,27±0,45*
КДО	172,00±25,48	192,50±24,34	284,00±39,52*
КСР	4,38±0,35	4,50±0,44	5,90±0,35*
КСО	89,60±14,57	111,00±12,01	174,25±22,29*
УО	82,40±16,08	96,50±2,84	109,75±20,32
КСО/УО	1,08±0,45	0,97±0,19	1,75±0,33*
ФВ	51,83±3,25	46,70±5,50	36,62±3,53*
ММ	263,36±39,17	313,32±3,49	349,22±30,96
иММ	128,30±19,44	158,23±0,75	169,10±14,62
ОТС	0,35±0,01	0,37±0,05	0,27±0,02*

Примечание* – достоверные ($P < 0,05$) различия при сравнении показателей во 2-Б подгруппе до операции, через 6 и 12 месяцев наблюдения.

Таким образом, проведение операции АКШ у больных без признаков СН IIа ст. приводило к снижению ФК стенокардии, к улучшению сократительной функции миокарда уже через полгода после операции, что подтверждалось увеличением ФВ ЛЖ и ростом УО, при измерении методом Симпсона. Положительные сдвиги в гемодинамике сохранялись на протяжении годичного срока наблюдения. Полученные нами результаты, касающиеся положительных сдвигов во внутрисердечной гемодинамике совпадали с данными, полученными в исследованиях Ю. В. Белова [2] и Тимофеевой И. В. [6] у больных с постинфарктным кардиосклерозом после операции АКШ.

Сравнительная оценка показателей гемодинамики через 12 месяцев после АКШ в подгруппах А и В показала, что через год после АКШ в подгруппе А отмечалось улучшение сократительной функции миокарда – увеличивались ФВ, УО при отсутствии увеличения объемных показателей ЛЖ, и в сравнении с подгруппой, у которой до операции были клинические признаки СН II-А ст (подгруппа В), не отмечалось этих достоверных положительных сдвигов в отношении функции миокарда. Можно предположить, что АКШ у больных с клиническими признаками СН II-А ст позволяет ста-



билизировать функциональное состояние миокарда, уменьшить процесс ремоделирования.

Однако если у больных без аневризмы клинические проявления СН II-A ст сохранялись или прогрессировали только у 5 из 22 больных (22,7 %), из числа больных с СН II-A ст до операции, то у больных с АКШ и аневризмэктомией таких больных было 15 из 17 больных (88,2%).

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что результаты операции АКШ или АКШ и аневризмэктомия зависят от состояния внутрисердечной гемодинамики до проведения оперативного вмешательства.

У больных с отсутствием клинических признаков СН II-A ст, аневризмы ЛЖ, значительных нарушений внутрисердечной гемодинамики со снижением сократительной функции ($ФВ < 40\%$) и увеличением объемных показателей ЛЖ ($КДО > 150$ мл, $КСО > 100$) по методу Симпсона), получены наилучшие результаты по восстановлению сократительной функции миокарда уже к 6 месяцам после оперативного лечения, с сохранением этих результатов к окончанию годичного срока наблюдения.

При наличии клинических признаков СН II-A ст у больных без аневризмы операция АКШ приводила к уменьшению их проявлений и к стабилизации внутрисердечной гемодинамики. У 2/3 больных после АКШ и аневризмэктомии при наличии СН II-A ст до оперативного вмешательства, не происходило улучшения сократительной функции миокарда, и происходила дальнейшая дилатация ЛЖ, что требовала наблюдения и лечения этой категории больных, как до операции, так и в послеоперационный период. При этом уже до оперативного лечения имелись маркеры внутрисердечной гемодинамики (увеличение ПЖ более 3 см, КДО больше 150 мл, КСО больше 100 мл (по методу Симпсона) и снижение ФВ менее 40%), которые могут быть использованы для предварительной оценки эффективности оперативного вмешательства.

Несмотря на различную эффективность оперативного лечения за счет сохранения СН II-A ст у части больных, у подавляющего числа больных после операции уменьшались проявления коронарной недостаточности с уменьшением ФК стенокардии до I-II ст у 76,2% больных.

Выводы

1. Восстановление коронарного резерва после проведения операции АКШ до уровня I-II ФК отмечено у 17 больных, что составляет 77,2% обследованных. При наличии СН II-A ст. ее проявления уменьшались у 77 % больных.

2. У 1/4 больных сохранялись признаки СН II-A ст., сопровождавшиеся на протяжении срока наблюдения усугублением изменений внутрисердечной гемодинамики: увеличением размеров левого предсердия, правого желудочка, объемных показателей левого желудочка и снижением фракции выброса.

3. Полученные данные указывают на то, что оценка эффективности операции АКШ должна проводиться со сроком наблюдения не менее года.

Литература

1. Амосова Е.Н. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии: что нового? // *Терапия*. – 2006. – №11. – С.12.

2. Белов Ю.В. Варакин В.А. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда после коронарного шунтирования у больных с постинфарктным ремоделированием левого желудочка. // *Кардиология*. – 2003. – № 2. – С. 7-12.

3. Гордеев И.Г., Люсов В.А., Ильина Е.Е. Нарушение сократимости миокарда ЛЖ у больных после АКШ. Методы ее коррекции. // *Кардиология*. – 2007. – Т.47. – №2. – С. 22-26.

4. Кнышов Г. В., Урсуленко В. И., Руденко А. В. и др. Результаты хирургического лечения осложненных и сочетанных форм ИБС у пациентов пожилого возраста // *Сб. науч. трудов Ассоц. сердеч.-сосуд. хирургов*. – К., 2004. – Вып. 12. – С. 134-138.

5. Саидава М. А., Беленко Ю. Н., Акчурин Р. С., Сергиенко В. Б., Кострова В. В. Жизнеспособный миокард: сравнительная оценка хирургических методов лечения больных ишемичес-



кой болезнью сердца с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью // Тер. архив. – 2002. –С.2. –С. 60-64.

6. Тимофеева И. В., Суханов С. Г. и др. Особенности обратного ремоделирования сердца после коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца с Q-позитивным ИМ в анамнезе // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. №5(7). –С.44-49.

7. CASS Principal Investigators and Their associates. Coronary Artery Surgery Study (CASS): A randomized trial of coronary bypass surgery: Quality of life in patient randomly assigned to treatment groups. // Circulation. – 1983; 68: 951-960.

HAEMODYNAMICS FEATURES IN A YEAR AFTER OPERATION OF ARTERY HAEMODYNAMICS FEATURES IN A YEAR AFTER OPERATION OF ARTERY BYPASS GRAFTING IN PATIENTS WITH POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS

E.P. Pogurelskay
I.K. Sledzevskay
L.N. Babiy

*Academy of Medical Sciences
of Ukraine. National scientific
centre – “Institute of cardiology
named by academician
N.Stragesko”, Kiev*

e-mail: selen-a@list.ru

Surgical revascularization efficiency in patients with postinfarction cardiosclerosis was studied after supervision during the year. Structural and functional changes of myocardium were investigated.

118 patients with postinfarction cardiosclerosis were examined. Some of them (94 patients) were operated by artery bypass grafting. In another part of patients (24 patients) the operation was combined with aneurysmectomy.

Dependence between data of rehabilitation treatment and changes in the parameters of intracardial haemodynamics was revealed before operation and during the one year supervision.

Hemodynamic markers of insufficiently efficiency of operative treatment at these contingents of patients were revealed.

Key words: myocardial infarction, operation of artery bypass grafting, coronary insufficiency.

РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Ю.Д. Губарев
А.О. Шерemet

*Белгородский
государственный
университет*

e-mail: Gubarev@bsu.edu.ru

Нейроиммунология – наука, исследующая механизмы и принципы интеграции иммунной и нервной систем при травматических и патологических поражениях головного мозга. Нейроиммунология активно развивается в последние годы. Проведен обзор 9 исследований последних лет, посвященных изменению различных показателей иммунитета у больных с ишемическим инсультом и хронической ишемической болезнью мозга.

Ключевые слова: ишемический инсульт, хроническая ишемическая болезнь мозга, иммунная система.

Ишемические изменения лежат в основе патогенеза таких актуальных, социально значимых и широко распространенных заболеваний нервной системы как ишемический инсульт (инфаркт головного мозга) и хроническая ишемическая болезнь мозга (в России чаще используется термин дисциркуляторная энцефалопатия).

В последние годы намечена тенденция по изменению структуры сосудистых болезней мозга за счет нарастания ишемических форм. Это обусловлено широкой распространенностью среди населения артериальной гипертензии и атеросклероза – основных причин цереброваскулярной патологии, в основе патогенеза которой лежит ишемия. Медицинская и социальная значимость проблемы острой и хронической ишемии мозга чрезвычайно высока в связи с устойчивой тенденцией к старению населения и повышению в популяции удельного веса лиц пожилого возраста [4, 6].

В России на настоящий момент заболеваемость сосудистой патологией мозга оценивается как 350-400 человек на 100 тысяч населения. Показатели смертности достигли к 2005 г. 296 человек на 100 тысяч населения. Смертность от сосудистых заболеваний уступает только смертности от кардиоваскулярных заболеваний и занимает в структуре общей смертности в нашей стране 2-е место. Инвалидизация вследствие острых нарушений мозгового кровообращения занимает 1-е место среди всех причин первичной инвалидности. В России проживает свыше 1 млн. человек, перенесших инсульт, при этом треть из них составляют лица трудоспособного возраста, к труду же возвращается только каждый четвертый больной [2, 9, 17].

Важнейшими патологическими феноменами, вносящими свой вклад в повреждение мозговой ткани при ишемическом инсульте и хронической ишемии головного мозга, являются иммунные реакции и воспалительные процессы, инициированные ишемией/реперфузией [3, 12].

В последние годы установлено, что наряду с другими факторами в патогенезе острой и хронической ишемии мозга важнейшая роль принадлежит иммунологическим механизмам [13, 14]. Роль иммунного ответа при ишемии трудно оценить однозначно. С одной стороны, он направлен на удаление некротизированной ткани из зоны инфаркта, а с другой – отягощает течение ишемического инсульта, увеличивая зону инфаркта.

Об интересе ученых к данной теме свидетельствует все увеличивающееся количество работ по исследованию изменений тех или иных иммунологических показателей при ишемическом инсульте (инфаркте головного мозга) и хронической ишемической болезни мозга.

Ряд работ, опубликованных в последние годы [7, 8], посвящены исследованию динамики синтеза иммунокомпетентными (Т-клетки, макрофаги, микроглия) и неиммунокомпетентными (нейроны, астроциты) клетками ЦНС провоспалительных цитокинов, оказывающих стимулирующее влияние на зрелые Т- и В-лимфоциты и запускающие системы организма, принимающие участие в развитии воспалительных процессов, и противовоспалительных цитокинов, способствующих выживаемости нейронов и уменьшающих процессы постишемического повреждения. Так интерлейкин-1 α (ИЛ-1 α) является провоспалительным цитокином, а, например, интерлейкин-10

(ИЛ-10) – противовоспалительный цитокин – рассматривается как маркер Th1- и Th2-лимфоцитов, усиливающий гуморальный иммунный ответ. Этот цитокин является мощным регулятором клеточно-опосредованного иммунного ответа моноцитов/макрофагов: снижает продукцию простагландина E₂, угнетает экспрессию ICAM-1, активно участвующих в развитии местного воспаления, и таким образом подавляет выработку многочисленных провоспалительных цитокинов, синтез супероксидного аниона и реактивных промежуточных продуктов обмена кислорода [16].

По мнению Жданова Г. Н. [8], содержание ИЛ-10 в сыворотке крови больных в 1-е сутки ишемического инсульта (инфаркта головного мозга) служит своеобразным прогностическим критерием дальнейшего развития заболевания. Так высокое содержание ИЛ-10 в сыворотке крови в 1-е сутки болезни наблюдается у пациентов с легким течением инсульта и благоприятным исходом. Для всех больных со среднетяжелым течением заболевания характерно отсутствие ИЛ-10 в сыворотке крови в 1-е сутки, повышение его уровня к 10-м и снижение к 21-м суткам. У больных с тяжелым течением ишемического инсульта (инфаркта головного мозга), с выраженной или грубой инвалидизацией или летальным исходом ИЛ-10 в 1-е и 10-е сутки инсульта не определяется, и его уровень незначительно повышается к концу острого периода инсульта (22-е сутки).

Авторами другой работы [7] было показано повышение уровня ИЛ-1α в 1-е сутки ишемического инсульта (инфаркта головного мозга) как в сыворотке крови больных, так и в цереброспинальной жидкости, причем уровень ИЛ-1α в сыворотке крови существенно превышал таковой в ликворе. Исследователями было отмечено, что в дальнейшем концентрация ИЛ-1α в сыворотке крови изменялась по-разному у больных с различной тяжестью течения ишемического инсульта. Содержание ИЛ-1α в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости было существенно выше у больных с тяжелым течением ишемического инсульта, чем у больных с инсультом средней тяжести. Таким образом, чем выше концентрация ИЛ-1α в крови и цереброспинальной жидкости, тем тяжелее состояние больного. У больных с сохранением выраженного функционального дефекта к концу острого периода инсульта (21-е сутки) отмечаются наиболее высокие значения содержания ИЛ-1α и в сыворотке крови, и в ликворе с первых часов с момента развития заболевания. Наиболее благоприятному течению инсульта с хорошим восстановлением неврологических функций соответствует более низкий уровень ИЛ-1α как в первые часы, так и в динамике острого периода ишемического инсульта.

Исследователями [7] был сделан вывод, что острая фокальная ишемия мозга приводит моноциты (макрофаги) в гиперактивное состояние, что определяет повышенный синтез ИЛ-1α. Иммунные медиаторы играют особую роль в запуске реакции воспаления и нарушений микроциркуляции и проницаемости гематоэнцефалического барьера, участвуют в механизмах смерти и выживания нейронов. Повышение содержания ИЛ-1α в результате острой фокальной ишемии мозга сопровождается развитием локального воспаления в очаге ишемического повреждения. Степень и длительность повышения уровня ИЛ-1α имеют прогностическое значение для определения особенностей течения и исхода инсульта, причем это значение сохраняется на протяжении всего острого периода ишемического инсульта (инфаркта головного мозга). Отсутствие нормализации данного показателя к концу острого периода ишемического инсульта (инфаркта головного мозга) (21-й день) свидетельствует в пользу определяющего влияния патологического процесса на высокий уровень продукции ИЛ-1α при указанном заболевании.

Ряд других работ посвящен динамике изменения системы комплемента при острой ишемии головного мозга. Известно, что активация комплемента приводит к образованию продуктов промежуточного распада его компонентов – анафилотоксинов C3a и C5a, которые являются мощными медиаторами воспаления. Они могут вызывать дисфункцию гематоэнцефалического барьера, активацию и инфильтрацию клеток иммунной системы в очаге воспаления.

Айвазяном В. А. и соавт. [1] было проведено исследование по определению содержания компонента C3 и фактора В в сыворотке крови больных с ишемическим инсультом (инфарктом головного мозга). Выявлено, что в сыворотке крови больных с

указанным заболеванием содержание фактора В на 23% ниже нормы, что, по мнению исследователей [1], свидетельствует об активации комплемента по альтернативному пути и, в связи с этим, истощению содержания в сыворотке крови фактора В. Что касается компонента С3, то его содержание в сыворотке крови больных с ишемическим инсультом (инфарктом головного мозга) на 30% выше нормы, что может быть объяснено его экспрессией в ответ на деструктивные процессы (апоптоз, некроз), индуцируемые ишемией/реперфузией и дальнейшей активацией системы комплемента.

Бояджяном А. С. и соавт. [3] было проведено исследование динамики активации комплемента в остром периоде ишемического инсульта (инфаркта головного мозга). Авторами отмечено, что показатели гемолитической активности классического и альтернативного пути активации комплемента в остром периоде ишемического инсульта (инфаркта головного мозга) изменяются по-разному. К 3-му дню заболевания снижается гемолитическая активность классического пути активации комплемента, на 5-й день от начала ишемического инсульта (инфаркта головного мозга) наблюдается повышение гемолитической активности классического пути активации комплемента по сравнению с 3-м днем, а на 7-й день этот параметр у больных достигает характерного для нормы уровня. Что касается гемолитической активности альтернативного пути активации комплемента, то на 1-й и 3-й дни этот параметр у больных соответствует значению нормы, однако он возрастает на 5-й и на 7-й день. При этом максимальное значение гемолитической активности альтернативного пути активации комплемента наблюдается на 7-й день.

Значительное число работ [5, 10, 12] посвящено изучению аутоиммунных реакций при острых и хронических ишемических повреждениях головного мозга.

В одной из опубликованных работ [5], можно найти заключение, что активация иммунокомпетентных клеток приводит к выработке антител к основному белку миелина. Это обусловлено прогрессирующим деструктивным процессом как в ткани мозга, так и в гематоэнцефалическом барьере, что и отражается в нарастании титра антител к основному белку миелина в сыворотке крови, который коррелирует с тяжестью течения постинсультного периода.

Проведенные авторами [5] иммунологические исследования показали значительное увеличение содержания антител к основному белку миелина в конце острого периода ишемического инсульта (инфаркта головного мозга). Кроме того, по мнению исследователей, уровень антител к основному белку миелина в сыворотке крови больных, перенесших инфаркт головного мозга, служит своеобразным маркером восстановления утраченных функций. Так у тех больных, у которых наблюдалась положительная динамика в виде исчезновения или уменьшения выраженности симптоматики, уровень органоспецифических антител снизился на 22,3% по сравнению с показателями в конце острого периода. У пациентов с тяжелым неврологическим дефектом и прогрессирующей энцефалопатией отмечалось увеличение содержания антител к основному белку миелина по сравнению с исходным уровнем.

В другой работе [12] приводится исследование содержания в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости больных с ишемическим инсультом (инфарктом головного мозга) и хронической ишемической болезнью мозга веществ, обладающих нейротрофическими свойствами (фактор роста нервов, белок S100 β), оказывающих выраженное трофическое влияние на все основные процессы жизнедеятельности нейронов, а также содержания в крови и ликворе больных антител к ним.

Так исследователями [12] отмечено, что содержание фактора роста нервов в ликворе больных с ишемическим инсультом (инфарктом головного мозга) в первые сутки развития заболевания коррелирует с тяжестью состояния больных: чем меньше концентрация фактора роста нервов, тем тяжелее состояние больного. Низкому же содержанию в цереброспинальной жидкости фактора роста нервов соответствует больший размер очага инфаркта (по данным компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии головного мозга). В спинномозговой жидкости у всех больных с ишемическим инсультом (инфарктом головного мозга) выявляется повышение титра аутоантител к фактору роста нервов по сравнению с нормой на 180-190% в зависимости от тяжести заболевания. При снижении содержания фактора роста нервов зрелые нервные клетки лишаются трофической поддержки, развивается биохимиче-

ская и функциональная дедифференциация нейронов, что является одной из универсальных составляющих патогенеза повреждения нервной системы.

Что касается белка S100 β , то в 1-е сутки ишемического инсульта (инфаркта головного мозга) исследователями [12] было выявлено повышение в спинномозговой жидкости его концентрации на 25–50% при нормальных титрах аутоантител к нему. В сыворотке крови больных уже в первые часы ишемического инсульта (инфаркта головного мозга) было установлено повышение титра аутоантител к S100 β .

У больных хронической ишемической болезнью головного мозга также наблюдается повышение титра аутоантител к белку S100 β в сыворотки крови. Авторами [12] был сделан вывод, что быстрое повышение титра первичных аутоантител к S100 β в 1-е сутки ишемического инсульта (инфаркта головного мозга) может быть следствием предшествующей сенсбилизации ткани мозга к своему структурному компоненту (белку S100 β). При относительной функциональной сохранности больных хронической ишемической болезнью мозга у них развивается генерализованная аутоиммунизация к структурным компонентам нервной ткани. Аутоиммунные процессы принимают участие в формировании "фоновой" сосудистой поврежденности мозга (энцефалопатии) и предуготованности церебральной ткани к развитию инфаркта в ответ на острое снижение мозгового кровотока.

Представляет интерес работа, посвященная развитию аутоиммунных процессов в организме больных хронической ишемической болезнью мозга [10].

У подавляющего большинства больных хронической ишемической болезнью мозга автором [10] были зафиксированы аутоиммунные реакции гуморального и клеточного типа с антигенами атеросклеротически измененных мозговых сосудов. В отличие от реакций гуморального типа количество Т-лимфоцитов с антигенами было ниже, чем у лиц не страдающих хронической ишемической болезнью мозга.

Исследователем [10] было отмечено, что по мере прогрессирования заболевания и активизации атеросклеротического процесса реакции гуморального типа усиливаются, тогда как клеточного – ослабевают. Это, по мнению автора [10], говорит о постоянно происходящей стимуляции иммунокомпетентного аппарата сосудистыми антигенами с одной стороны и нарастанием специфической иммуносупрессии, грубыми изменениями липидного обмена, ингибирующими клеточный иммунитет, возрастными изменениями иммунной системы с инволюцией тимуса с другой.

Была также выявлена прямая зависимость выраженности аутоиммунных реакций гуморального типа с антигенами атеросклеротически измененных сосудов от степени гиперлипидемии (содержания общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов), что подтверждает антигенность атеросклеротически измененной стенки церебральных сосудов.

Автором [10] был сделан вывод, что наличие аутоиммунных реакций с антигенами атеросклеротически измененных сосудов у больных хронической ишемической болезнью мозга атеросклеротического генеза и зависимость их выраженности от степени деструкции сосудистой стенки дают основание считать антигенность атеросклеротически измененной стенки важным фактором риска развития и прогрессирования этого заболевания.

В исследовании Щуковского Н. В. и соавт. [15] доказывалось значение ферментов лизосомального аппарата лейкоцитов в развитии хронической и острой ишемии головного мозга.

Авторы [15] делают вывод, что в крови больных хронической ишемической болезнью мозга происходит накопление гранулярных лейкоцитов и увеличение содержания в них азурофильных гранул (в 1,3 раза по сравнению со здоровыми лицами), содержащих эластазу, миелопероксидазу, катепсин G, кислые гидролазы, кинингенерирующий фермент. В остром периоде инфаркта мозга, который чаще развивается у лиц, ранее страдавших хронической ишемической болезнью мозга, происходят дегрануляция лейкоцитов и выброс лизосомальных ферментов в окооклеточное пространство. Лейкоцитарная эластаза и другие ферменты, содержащиеся в азурофильных гранулах лейкоцитов, способны вызывать протеолитическое расщепление эластиновых и коллагеновых волокон базальной сосудистой мембраны, основного компонента соедини-

тельной ткани, а также принимать непосредственное участие в усилении проницаемости гематоэнцефалического барьера и деструкции ткани мозга при острой ишемии. Снижение резистентности гематоэнцефалического барьера создает условия для выхода нейроспецифических белков в кровотоки и стимуляции аутоиммунного ответа на за-барьерные антигены. Проникновение противомозговых антител через поврежденный гематоэнцефалический барьер может повлечь за собой развитие аутоиммунного поражения, усугубляющего биохимические и структурные изменения, обусловленные ишемией.

Исследование Ребенко Н. М. и соавт. [11] посвящено изменениям клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных инсультом различной степени тяжести.

Согласно результатам исследования иммунной системы [11], у пациентов с наиболее легким течением заболевания на 3–4-е сутки ишемического инсульта было увеличено относительное количество HLA-DR⁺ моноцитов по сравнению с более тяжелыми больными. Экспрессия маркера HLA-DR на клетках свидетельствует об их функциональной активности, поэтому увеличение количества HLA-DR⁺ моноцитов отражает относительную напряженность моноцитарного звена иммунной системы, отмечаемую у больных с легким течением заболевания. У пациентов с тяжелым течением болезни авторами [11] было выявлено снижение количества CD3⁺, CD8⁺ лимфоцитов и Кона-индуцированной пролиферативной активности по сравнению с больными с легким течением заболевания, что свидетельствует о развитии иммунодефицита по Т-клеточному звену. Кроме того, независимо от степени тяжести заболевания у больных ишемическим инсультом (инфарктом головного мозга) обнаруживается снижение уровня субпопуляций HLA-DR⁺ CD4⁺ и HLA-DR⁺ CD8⁺. Уменьшение количества Т-клеток, ко-экспрессирующих HLA-DR молекулы, указывает на уменьшение содержания активированных Т-лимфоцитов. Следовательно, у больных с выраженной тяжестью инсульта выявляется как количественное, так и функциональное снижение показателей Т-клеточного звена иммунной системы. При оценке показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у больных с наиболее выраженным неврологическим дефицитом в острейшем периоде заболевания отмечается увеличение относительного количества CD20⁺. Независимо от тяжести заболевания у больных отмечается увеличение содержания IgG. Это свидетельствует об активации гуморального звена иммунной системы при выраженной тяжести течения заболевания. Возможно, активация гуморального звена наряду с увеличением количества активированных моноцитов является отражением действия компенсаторных механизмов и обусловлена активирующими влияниями симпатико-адреналовой системы и изменением гормонального статуса у больных в ранние сроки инсульта.

Полученные данные позволили сделать исследователям [11] следующие выводы. Клинические и иммунологические особенности у больных в остром периоде инсульта определяются степенью его тяжести. У больных с тяжелым течением заболевания в иммунном статусе выявляются существенные изменения клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, что связано с супрессией показателей Т-клеточного и активацией гуморального звена иммунной системы.

Интерес исследователей к изучению роли иммунологических механизмов в патогенезе острых и хронических ишемических поражений головного мозга объясняется высокой социальной значимостью данных заболеваний и поиском современных методов профилактики и прогнозирования течения ишемического инсульта (инфаркта головного мозга) и хронической ишемической болезни мозга.

Литература

1. Айвазян В. А., Бояджян В. С., Манукян Л. А., Аветисян Г. В., Григорян Г. С. Компоненты системы комплемента С3 и фактор В в крови больных с острым ишемическим инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу. 2005, вып. 15 – С. 57–60.
2. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: В 2 т. – Т. 1 / Под ред. Н. Н. Яхно. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 744 с.



3. Бояджян А. С., Сим Р. Б., Еганян М. Н., Аракелян А. А., Погосян А. Г., Аветисян Г. В. Динамика активации комплемента при остром ишемическом инсульте // Иммунология. – 2004, Т. 25, № 4. – С. 221-224.
4. Верещагин Н. В., Пирадов М. А. Инсульт: оценка проблемы // Неврологический журнал. – 1999. – Т. 3, №5. – С. 4-7.
5. Герасимова М. М., Евдокимов А. В. Динамика титра аутоантител к основному белку миелина в сыворотке крови больных, перенесших церебральный инсульт // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу. 2007, вып. 20 – С. 43-45.
6. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В. Эпидемиология инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу. 2003, вып. 8 – С. 4-10.
7. Жданов Г. Н. Герасимова М. М. Иммунологические критерии в прогнозировании течения и исхода ишемического инсульта // Неврологический журнал. – 2005. – Т. 10, №1. – С.19-21.
8. Жданов Г. Н. О связи течения ишемического инсульта головного мозга с содержанием интерлейкина-10 в сыворотке крови больных // Иммунология. – 2006, Т. 27, № 1. – С. 26-27.
9. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Руководство для врачей. / Под ред. З. А. Суслиной, М. А. Пирадова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с.: ил.
10. Мартынова Г. И. Клинико-иммунологические сопоставления при хронической ишемической болезни мозга атеросклеротического генеза // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу. 2001, вып. 2 – С. 40-44.
11. Ребенко Н. М., Кожевников В. С., Попова Т. Ф., Грибачева И. А., Лоронин Б. М., Козлов В. А., Абрамов В. В. Состояние иммунной системы у больных с острым инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу. 2005, вып. 14 – С. 46-49.
12. Скворцова В. И., Шерстнев В. В., Грудень М. А., Мясоедов Н. Ф., Стаховская Л. В., Ефремова Н. М., Хаджиева М. Х., Гривенников И. А., Ключник Т. П., Чащихина Е. В., Кужилина В. Б. Роль аутоиммунных механизмов в повреждающем действии церебральной ишемии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу. 2001, вып. 1 – С. 46-54.
13. Харченко Е. П., Клименко М. Н. Пластичность и регенерация мозга // Неврологический журнал. – 2006. Т. 11. № 6. – С. 37-46.
14. Харченко Е. П. Иммунное узнавание и иммунная привилегия // Иммунология. – 2008, Т. 28, № 2. – С. 118-124.
15. Щуковский Н. В., Шеломов И. И., Елисеев Ю. Ю., Кравцов А. Л., Щуковская Т. Н. Состояние лизосомального аппарата лейкоцитов цельной крови и популяции лимфоцитов у больных с цереброваскулярной патологией по данным проточной цитометрии // Иммунология. – 2006, Т. 27, № 2. – С. 112-114.
16. Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. // Иммунология. – 1997, Т. 18, № 5. – С. 7-14.
17. Яхно Н. Н., Виленский Б. С. Инсульт как медико-социальная проблема // Русский медицинский журнал. – 2005, № 13 – С. 12.

THE ROLE OF IMMUNE SYSTEM IN PATOGENESIS OF ACUTE AND CHRONIC ISCHEMIC DAMAGES OF THE BRAIN

**Y.D. Gubarev
A.O. Sheremet**

**Belgorod
State
University**

e-mail: Gubarev@bsu.edu.ru

Neuroimmunology is a science investigating mechanisms and principles, regularities integration of immune and nervous systems in traumatic and pathological lesions of brain. Neuroimmunology is developing actively now. Nine investigations of change of immune system's parameters in patients with ischemic stroke or cerebrovascular disease had been analysed in our work.

Key words: ischemic stroke, cerebrovascular disease, immune system.

РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ГЕНЕТИЧЕСКИ ЗАПРОГРАММИРОВАННОЙ ГИБЕЛИ НЕЙРОНОВ

Ю.Д. Губарев
А.М. Колесников

*Белгородский
государственный
университет*

e-mail: Gubarev@bsu.edu.ru

Нейроиммунология – наука, исследующая механизмы и принципы интеграции иммунной и нервной систем при различных поражениях головного мозга. Проведен анализ семи исследований последних лет, посвященных изучению различных показателей иммунитета и их значения в развитии апоптоза нейронов головного мозга.

Ключевые слова: иммунная система, апоптоз, некроз, гибель клеток.

"Апоптоsis" (буквально "листопад" – греч.) – широко распространенное биологическое явление ликвидации функционально "ненужных" клеток и тканей. Явление апоптоза лежит в основе дифференцировки органов в онтогенезе, а также замены клеток и тканей, подвергшихся возрастным или патологическим воздействиям.

Термин "апоптоз" впервые был предложен в 1972 г. для обозначения генетически обусловленного процесса разрушения клетки и характеризуемого ее сжатием, агрегацией хроматина и деструкцией клеточного ядра. Биологическая "цель" этого явления состоит в удалении нежелательных клеток в процессе индивидуального развития, при защитных реакциях, старении. Физиологическое назначение апоптоза состоит в селекции разновидностей и качества клеток внутри популяции, в том числе удалении клеток с генетическими дефектами, а также поддержании численности клеток тканевой популяции на функционально необходимом уровне.

Эмбриональное и постэмбриональное развитие мозга сопровождается изменениями числа, структуры и функциональных "качеств" нервных клеток. Соотношение процессов возникновения новых структур и ликвидации "ненужных" клеток регулируется апоптотическими процессами. Закономерный характер апоптотических реакций прослеживается как на субклеточном уровне (митоптоз – ликвидация митохондрий), так и в целом организме – в процессе индивидуального развития, когда наблюдаются регрессия рудиментарных органов, перестройка клеточного пула при росте и дифференцировке тканей.

Апоптоз как явление впервые был описан морфологами. Основываясь на микроскопической картине гибнущей клетки, они установили, что клетки погибают, по крайней мере, двумя путями: некроз и апоптоз. При некрозе клетки набухают, их митохондрии и другие органеллы расширяются (вследствие нарушения работы ионных каналов) и разрываются внутриклеточные и плазматическая мембраны клетки. В результате этого активируются лизосомальные ферменты, а внутриклеточное содержимое, попадая во внеклеточную среду, вызывает воспалительные процессы. Классические причины, приводящие к некрозу клетки – гипертермия, ингибирование окислительного фосфорилирования, гликолиза или цикла Кребса, гипоксия, действие компонента или различных токсинов. Некрозом традиционно называют отмирание отдельных клеток, групп клеток, тканей и органов в живом организме [5], однако однозначное понимание данного термина еще не сложилось. Отсутствие общепринятых понятий и четкой терминологии в области изучения некроза клеток отчетливо проявилось в современной литературе [5, 12], содержащей взаимоисключающие точки зрения на это явление. Ряд авторов используют термин «некроз» для обозначения распада погибших клеток в живом организме [12]. Данная трактовка убедительно представлена в работе G. Majno и I. Joris [1995 г.], которые утверждают, что некрозу подвергаются клетки, погибшие как по типу апоптоза (apoptosis), так и вследствие повреждений (accidental cell death). Вместе с тем, другие авторы расширяют понятие «некроз», утверждая, что некротический процесс включает следующие стадии: 1) паранекроз (преднекроз) – обратимые изменения клетки; 2) некробиоз (некро-фанероз) – необратимые изменения с преобладанием катаболических реакций; 3) смерть клетки,



время наступления которой установить трудно и 4) аутолиз (постнекротические изменения) — разложение мертвого субстрата [7, 9]. Именно такая трактовка позволила называть некрозом тот или иной тип клеточной смерти, который, очевидно, определяется по особенностям изменений клетки накануне и после ее смерти. Так, термином «shrinkage necrosis» в 1971 г. был обозначен особый тип клеточной смерти, называемый теперь апоптозом. Широкое распространение получило использование термина «некроз» для обозначения разных типов смерти клеток от повреждения, что породило представление о существовании двух путей гибели клеток: некрозе и апоптозе.

Отличительной морфологической чертой апоптоза является коллапс ядра [8]. Хроматин, который в норме представлен открытыми и конденсированными областями (гетеро- и эухроматин), становится суперконденсированным в форме полумесяца по периферии ядра. В этот момент начинается фрагментация ДНК. На ранних стадиях апоптоза, в отличие от некроза, клетка наоборот, сморщивается, теряя до 1/3 своего объема за несколько минут, ее структуры разрушаются цистеиновыми-аспарагиновыми протеиназами, так называемыми каспазами [2, 6, 8]. Семейство этих ферментов (в него входит около десяти различных протеиназ) составляет каскад взаимоконтролируемых белков, перевод которых в активное состояние требует одновременного присутствия ряда клеточных факторов. Важной особенностью этого процесса является то, что не происходит повреждения мембран клетки. Усыхание хорошо выражено как в культуре клеток, так и в тканевых срезах, где апоптотическая клетка отделяется от соседних клеток. Далее апоптотическая клетка превращается в совокупность окруженных мембраной апоптотических телец различного состава, которые фагоцитируются макрофагами или соседними клетками. Клетка на данном этапе еще живая (включение летального красителя трипанового синего не происходит). Видимо в этом и есть задача апоптоза — утилизация еще живых апоптотических телец, пока содержимое клетки не попадает во внеклеточную среду, не вызывая воспалительных явлений. Т.е. уничтожение клеток путем апоптоза обеспечивает минимальное повреждение тканей по сравнению с другими механизмами смерти.

Биохимические и морфоцитологические признаки апоптоза выявляются в большом спектре экспериментальных нейродегенеративных расстройств: транзиторной церебральной ишемии, вызванной окклюзией церебральной артерии; интрацеребральной геморрагии; на моделях эпилептогенных судорог, локальном термическом повреждении мозга. Апоптоз включается в патологии любых проявлений ишемических и травматических повреждений нервной ткани, включая нарушения спинного мозга, деменциальные изменения, связанные с развитием болезней Альцгеймера, Паркинсона, сенильной деменцией, врожденными патологиями мозга и др. Таким образом, можно говорить о нейроапоптозе как новом патобиохимическом механизме нейродегенеративных расстройств широкого спектра.

Феномен апоптоза является результатом действия различных факторов, приводящих к гибели клетки. Это могут быть неспецифические факторы, такие как температура, токсические агенты, оксиданты, свободные радикалы, g- и УФ-излучение, бактериальные токсины и др. Во всех этих случаях происходит индукция апоптоза, но при увеличении дозы соответствующего агента развивается некроз клетки. Поскольку апоптоз физиологическое явление, то в организме должны быть факторы, приводящие к апоптозу клетки. К настоящему времени известно, что апоптоз могут вызывать как внутриклеточные сигналы, так и внешние, опосредующие свое действие через рецепторные системы, которые сами по себе не являются токсическими или деструктивными.

Согласно схеме Оргорозо (1999 г.) апоптоз является завершающей стадией «ишемического каскада». Однако в настоящее время экспериментально получены данные свидетельствующие, что в ряде случаев в развитии запрограммированной гибели мозга играют роль не только «звенья» «ишемического каскада», но и спонтанная активация иммунной системы.

Наиболее хорошо изучена последовательность событий, приводящих к клетку

апоптозу в результате взаимодействия белков из семейства ФНО со специфическими рецепторами. Ярким представителем этой группы белков является система Fas/Fas-L. Следует отметить, что для этой системы не известны другие функции, кроме как индукции апоптоза клетки. Fas/APO-1/CD-95 -рецептор, по структуре, относящийся к рецепторам семейства ФНО. Взаимодействие Fas с Fas-L (лиганд) или с моноклональными антителами приводит к апоптозу клетки [1, 10]. Fas конститутивно экспрессируется на поверхности клеток многих типов: на тимоцитах, лимфобластоидных клеточных линиях, активированных Т- и В-лимфоцитах, а также на фибробластах, гепатоцитах, кератиноцитах, миелоидных клетках. Человеческий Fas состоит из 325 аминокислотных остатков и относится к мембранным белкам I типа. Т.е. в его структуре можно выделить внеклеточный, трансмембранный и цитоплазматический домены. Гомология аминокислотной последовательности среди рецепторов семейства ФНО высока. Примерно 80 аминокислотных остатков образуют домен смерти (DD), который вовлекается в белок-белковое взаимодействие с цитоплазматическими белками, генерируя сигнал смерти. Ген Fas у человека локализован в длинном плече хромосомы 10 и состоит из 9 экзонов.

Fas-L является цитокином и относится к семейству цитокинов ФНО. Fas-L экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах и натуральных киллерах, а также на клетках Сертоли и паренхимных клетках передней камеры глаза, что позволяет этим клеткам убивать любую Fas-экспрессирующую клетку, в том числе и активированный Т-лимфоцит. Этот механизм определяет появление защищенных от иммунной системы мест. Fas-L существует в двух формах – нерастворимой или мембраносвязанной и растворимой, отщепляемой от клетки с помощью металлопротеиназы. Растворимая форма человеческого Fas-L сохраняет свою активность. Подобно другим лигандам рецепторов семейства ФНО, Fas-L, гомотример связывается с тремя молекулами Fas.

При связывании лиганда с рецептором происходит олигомеризация цитоплазматических белков: (1) DD (домен смерти), относящийся к рецептору, (2) адапторного белка – FADD (Fas-ассоциированный домен смерти), содержащий DED – эффекторный домен смерти и (3) прокаспазы-8. В результате этого процесса происходит активация апоптоз-специфической протеазы – каспазы-8 и развиваются характерные для апоптоза процессы [1].

Биохимические изменения, которые происходят на ранней стадии апоптоза могут индуцировать дисфункцию митохондрий или прямо или косвенно. Семейство B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) белков содержит как про-, так и анти-апоптотических членов. Наиболее изученные анти-апоптотические члены в нейронах – это Bcl-2 и Bcl-xL; про-апоптотические члены – это Bcl-2-associated X-protein (Bax) и Bcl-associated death promoter (Bad). Избыточная экспрессия Bcl-2 в культуре клеток и у трансгенных мышей усиливает резистентность нейронов к гибели, индуцируемой с помощью эксайтотоксичности, метаболического и оксидативного стресса. Напротив, нейроны без Bax защищены от апоптоза. Механизм, с помощью которого Bcl-2 белки контролируют гибель клеток, неясен до конца, но он связан с взаимодействиями членов этого семейства с митохондриями [2, 10].

Во время эволюции на нервную систему оказывалось серьезное давление, чтобы выработать механизм защиты против нейрональной гибели. Имеется несколько важных путей передачи анти-апоптотических сигналов. Идентифицированы нейротрофные факторы, которые могут защищать нейроны от апоптоза путем активации рецепторов, связанных через киназные каскады с продукцией белков, способствующих выживанию клеток [13]. Например, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), nerve growth factor (NGF) и basic fibroblast growth factor (bFGF) могут предупреждать гибель нейронов в культуре частично за счет стимуляции продукции антиоксидантных энзимов, членов семейства Bcl-2 и белков, участвующих в регуляции гомеостаза кальция [13]. Цитокины, такие как tumour necrosis factor- α (TNF- α), ciliary neurotrophic factor (CNTF) и leukaemia inhibitory factor (LIF) могут предупреждать гибель нейронов в экспериментальных моделях.

Некоторые нейротрофные факторы и цитокины используют путь выживания,



связанный с транскрипционным фактором NF-κB. Активация NF-κB может защищать культивируемые нейроны от гибели, индуцированной различными стимулами. Изучение мышей, у которых отсутствует р50 субъединица NF-κB показало, что NF-κB также является анти-апоптотическим фактором в головном мозге и *in vivo*. Генными мишенями, которые обеспечивают это действие NF-κB, могут быть Bcl-2 и inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) [13]. Однако, активация NF-κB в микроглии может способствовать нейрональному апоптозу путем индукции продукции свободных радикалов, следовательно, NF-κB может или предупреждать или способствовать гибели нейронов в зависимости от специфических условий.

Помимо внеклеточных путей нейропротекции существует несколько внутриклеточных сигнальных путей, защищающих нейроны от апоптоза [13]. Например, стресс может индуцировать экспрессию нейротрофных факторов и хит-шоковые белки. Нейротрофные факторы в свою очередь действуют аутокринным или паракринным способом, чтобы активировать рецепторами опосредованные киназные сигнальные пути на клеточной поверхности, которые ультимативно индуцируют экспрессию генов, кодирующих способствующие выживанию белки, такие как антиоксидантные ферменты. Хит-шоковые белки взаимодействуют непосредственно с каспазами, ингибируя их активность.

Кальций наиболее разносторонний и важный внутриклеточный мессенджер в нейронах. Хотя кальций часто способствует гибели нейронов, он может также активировать пути, которые способствуют выживанию. Например, кальций может способствовать выживанию посредством пути, связанным с активацией protein kinase B (PKB/Akt), он является важным регулятором клеточной реакции на стресс, активируя транскрипцию через cyclic-AMP response element-binding protein (CREB), который может способствовать выживанию нейронов. Кальций может также активировать быстрый путь нейропротекторных сигналов, в котором активированный кальцием белок гелсолин индуцирует деполимеризацию актина, вызывая супрессию притока кальция через мембранные NMDA (N-methyl-D-aspartate) рецепторы и вольтаж-зависимые кальцевые каналы. Это может осуществляться через белки, которые взаимодействуют с NMDA рецепторами и белками кальцевых каналов. Наконец, сигналы, такие как кальций и секретируемые amyloid precursor protein-α (sAPP-α), которые увеличивают продукцию цАМФ, могут индуцировать активацию калиевых каналов и транскрипционный фактор NF-κB, и тем самым увеличить резистентность нейронов к апоптозу.

Таким образом, апоптоз является общебиологическим механизмом, ответственным за поддержание постоянства численности клеточных популяций, а также формирование и выбраковку дефектных клеток. Нарушение регуляции апоптоза приводит к возникновению различных заболеваний, связанных с усилением или, наоборот, ингибированием апоптоза. Следовательно, изучение механизмов регуляции различных этапов данного процесса позволит определенным образом воздействовать на его отдельные этапы с целью их регуляции или коррекции.

Литература

1. Аббасова С.Г., Липкин В.М., Трапезников Н.Н. Кушлинский Н.Е. Система Fas-FasL в норме и при патологии // Вопросы биол. мед. и фарм. химии 1999, №3, с.3-16.
2. Болдырев А.А. Нейрональные рецепторы в клетках иммунной системы // Природа, №7, 2005. с. 22-27.
3. Введение в молекулярную медицину. Под ред. М.А. Пальцева, М., Медицина, 2004, с.219-222.
4. Егорова И.Ф., Серов Р.А. Апоптоз и некроз: взаимоотношение явлений. // Морфология. – 2004, № 6. – С. 71-75.
5. Коган Е.А. Некроз в кн.: Патологическая анатомии: курс лекций. М.: Медицина, 1998, с. 81-93.
6. Певницкий Л.А. Программированная гибель клеток и апоптоз: значение для развития и функционирования иммунной системы, Вестн. РАМН 1996, №6. с.43-50.
7. Программированная клеточная гибель, под ред. Новикова В.С.. – СПб.: Наука, 1996.



8. Уманский С.Р. Апоптоз: молекулярные и клеточные механизмы // Молекулярная биология, 1996, том. 30. вып. 3, с. 487-502.
9. Харченко Е.П. Клименко М.Н. Пластичность и регенерация мозга // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. №6. С. 37-46.
10. Харченко Е.П. Иммунное узнавание и иммунная привилегия // Иммунология. – 2008, т.28, №2. С. 118-124.
11. Ярилин А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах // Иммунология 1996, т. 6, с. 10-23.
12. Buja L.M. and Entman M.L. Modes of myocardial cell injury and cell death in ischemic heart disease. Circulation, 1998 v.98, №14 p.1355-1357.
13. Mark P. Mattson, Nature Reviews Molecular Cell Biology 1, 2000, p.120-130

A VALUE OF IMMUNE SYSTEM IN DEVELOPMENT OF GENETICALLY PROGRAMMED DEATH OF NEURONS

Y.D. Gubarev
A.M. Kolesnikov

*Belgorod
State
University*

e-mail: Gubarev@bsu.edu.ru

Neyroimmunology is science, probing mechanisms and principles of integration of the immune and nervous systems at the different defeats of cerebrum. The analysis of seven researches of the last years is conducted, different indexes of immunity and their value devoted a study in development of apoptoza neurons of cerebrum.

Key words: immune system, apoptosis, necrosis, death of mews.

ЭФИРНЫЕ МАСЛА КАК СРЕДСТВА ДЕЗИНФЕКЦИИ В ВЕТЕРИНАРИИ

К.Г. Ткаченко¹
Н.В. Казаринова²
Н.А. Шкиль³
Н.В. Чупахина³

**1) Ботанический институт
им. В.Л. Комарова РАН,
г. Санкт-Петербург**

**2) Научный центр
клинической
и экспериментальной
медицины СО РАМН,
г. Новосибирск**

**3) Институт
экспериментальной ветеринарии
Сибири и Дальнего Востока,
СО Россельхозакадемии
г. Новосибирск**

**e-mail:
kigatka@rambler.ru**

Важной задачей птицеводства является производство высококачественных безопасных в экологическом и санитарном отношении продуктов. В ветеринарной практике эфирные масла еще не нашли широкого применения. Не установлено аллергических явлений при применении эфирных масел у человека. Эфирные масла, распыляемые через воздушную среду, в ветеринарии могут явиться перспективной альтернативой используемым дезинфекционным средствам. Испытаны эфирные масла видов: *Citrus aurantium* L. (цветки), *Citrus bergamia* Risso, *Eucalyptus globulus* Labill., *Lavandula angustifolia* Mill., *Mentha piperita* L., *Origanum vulgare* L., *Rosmarinus officinalis* L., *Salvia officinalis*, *Syzygium aromaticum* (L.) Merrill et Perry. Показано, что эфирные масла *Mentha piperita*, *Origanum vulgare*, *Citrus bergamia*, *Salvia officinalis* и *Syzygium aromaticum* являются эффективным альтернативным средством для дезинфекции инкубационных яиц. Эффективная доза для распыленных в воздушной среде эфирных масел для дезинфекции инкубационных яиц является 0.045 мл/м³. Использование эфирных масел безопасно для здоровья обслуживающего персонала.

Ключевые слова: эфирные масла, дезинфекция, ветеринария, птицеводство, *Citrus aurantium*, *Citrus bergamia*, *Eucalyptus globulus*, *Lavandula angustifolia*, *Mentha piperita*, *Origanum vulgare*, *Rosmarinus officinalis*, *Salvia officinalis*, *Syzygium aromaticum*.

Эфирные масла, как антибиотические средства, известны с древнейших времен. Они обладают широким спектром антимикробного, антифунгального и антивирусного действия, являются иммуномодуляторами и стимулируют обменные процессы в организме животных и человека. В медицинской практике эфирные масла очень широко применяют: они входят в состав различных мазей и гелей – масла с обезболивающим, раздражающим и антимикробным действием; являются составной частью многих бальзамов, настоек, микстур. В ветеринарной практике эфирные масла не нашли широкого применения. Не установлено аллергических и других отрицательных явлений при применении эфирных масел у человека [1-12 и др.].

Одной из главных задач животноводства и птицеводства является производство высококачественных безопасных в экологическом и санитарном отношении продуктов – молока, мяса и яиц. Так же важна проблема безопасности работы персонала с дезинфекторами. [13-19 и др.].

Накопленный опыт применения эфирных масел для лечения и профилактики некоторых инфекционных заболеваний, а так же санации помещений, позволяет внедрить их и в области ветеринарии [20-35].

В настоящее время насчитывают около 64 трансвариальных инфекций, при которых обсеменение яиц происходит экзогенно или эндогенно. Бактериальная контаминация яиц происходит через скорлупу. Такая возможность инфицирования через скорлупу была установлена при сальмонеллезе, псевдомонозе, колибактериозе и др. Секундарное инфицирование предотвращается гигиеническими мероприятиями,

трансовариальный же перенос — с помощью лекарственных средств. В зависимости от загрязненности яиц число микроорганизмов на скорлупе варьирует в больших пределах. На чистой поверхности скорлупы содержится от 200 до 3400 микробных клеток, на загрязненной — от 11 до 57 тыс. и на грязной — от 10 до 1400 тысяч. Первичное инфицирование яйца влияет на качество выпускаемой продукции [36-40].

В момент кладки яиц скорлупа в нижней части яйцевода (во влагалище) обильно покрывается слизью, которая оказывает бактерицидное действие на многие виды кишечной микрофлоры, обсеменяющей скорлупу в момент прохождения яиц через клоаку. Поэтому скорлупа яиц, снесенных здоровыми несушками, до момента высыхания слизи на ней в большинстве случаев не содержит живых бактерий. Поры в скорлупе яйца бывают заполнены органическими веществами, преимущественно высохшей слизью яйцевода (муцином), испражнениями птиц и т. п. Если скорлупа сухая, бактерии и грибы не находят на ней условий для развития. При увлажнении же ее водой или при конденсации влаги вследствие различных температур в период хранения яиц начинают развиваться некоторые сапрофитные бактерии, плесневые грибы и актиномицеты. Причем, чем больше на скорлупе органических веществ (помета, грязи и др.) и сильнее увлажнение, тем интенсивнее проходит развитие в порах скорлупы и на подскорлупных оболочках микроорганизмов и яйца скорее подвергаются порче. При определенных условиях в процессе инкубирования яиц микроорганизмы могут размножаться, проникать под скорлупу и вызывать гибель эмбрионов на разных стадиях развития.

Для создания стерильных условий во время инкубации яйца дезинфицируют. Разработано несколько способов дезинфекции яиц. Для дезинфекции применяют: едкий натр, формалин, параформальдегид, хлорную известь, нейтральный гипохлорид кальция, дезонол, феносмолин, однохлористый йод, кальцинированную соду, фрезот, препараты на основе надуксусной кислоты, полисепт и другие препараты [41-51 и др.]. Пары формальдегида и хлора экологически небезопасны, т.к. оказывают отрицательное влияние на организм животных, человека и окружающую среду [16-19, 39 и др.]. В связи с этим поиск экологически безопасных средств и методов являются актуальной проблемой ветеринарной науки и практики.

Применение эфирных масел как антимикробных средств, распыляемых через воздушную среду, в ветеринарии может явиться перспективной альтернативой используемым средствам [52, 53].

Материал и методы

Изучение дезинфицирующих свойств эфирных масел было изучено для таких видах как: *Citrus aurantium* L. (цветки), *Citrus bergamia* Risso, *Eucalyptus globulus* Labill., *Lavandula angustifolia* Mill., *Mentha piperita* L., *Origanum vulgare* L., *Rosmarinus officinalis* L., *Salvia officinalis*, *Syzygium aromaticum* (L.) Merrill et Perry. Экспериментальные работы проводили в дезинфекционной камере, объемом 27.5м³. Аэрозоль получали путем подогрева эфирного масла и создания вихревых потоков с помощью вентилятора. Доза эфирного масла в опытах составляла: 0.015; 0.025 и 0.045 мл/м³ дезинфекционной камеры.

В каждом опыте были использованы производственные партии яиц (20 партий яиц по 5-7 тыс. шт. каждая). Экспозиция обработки составляла 10 мин, затем через 30 мин, 1 и 3 час брали смывы со скорлупы яиц верхнего, среднего, нижнего ряда решеток, и с боковых поверхностей (не менее чем с 70 шт.), проводили посевы на индикационную среду SDS – бульон. Наличие *Escherichia coli* в пробах характеризовалось изменением цвета среды (с зеленого на желтый) и интенсивным помутнением. Делали посевы на МПА в чашках Петри для определения общей микробной обсемененности скорлупы яиц. В качестве контроля использовали аналогичное количество яиц, обработанных парами формалина, согласно инструкции по дезинфекции яиц.

В процессе обработки поверхности яиц осуществляли бактериальный контроль над качеством ее дезинфекции. Яйцо для исследования берут стерильным (фламбиро-



ваным) с кольцеобразными концами пинцетом и протирают во взаимно перпендикулярных направлениях стерильным марлевым тампоном, смоченным в колбе с «бусами». Марлевый тампон с помощью пинцета промывают в колбе, отжимают и снова им протирают поверхность скорлупы яйца. После повторного протиравания тампон опускают в колбу, отмывают с «бусами» и через 10 мин приступают к исследованию этой жидкости; вносят по 0,5 мл ее в две пробирки с SDS-бульоном и в 5 чашек Петри, из которых 3 заливают разбавленным и остуженным до 40-45° С мясopептонным агаром.

При исследовании смывов со скорлупы недезинфицированных яиц делали разведения смыва 1:10, 1:100, 1:1000 и засеивали из каждого по 0,5 мл в три чашки Петри (с МПА). Результаты высевов учитывают после их термостатирования на SDS-бульоне МПБ и МПА три температуры 37°С через 24 часа. При наличии роста на МПА после дезинфекции подсчитывают количество колоний и вычисляют процент обеззараживания по отношению к количеству микроорганизмов, выделенных с дезинфицированных яиц. После подсчета колоний рассчитывают плотность бактериальной обсемененности в среднем на одно яйцо [13, 14, 41, 45 и др.].

Результаты и их обсуждение

Проводили исследования по подбору оптимальной дозы эфирного масла на примере *Mentha piperita*, обладающего бактерицидной активностью в условиях производства сельскохозяйственной продукции (яиц).

После санационной обработки яиц эфирным маслом *Mentha piperita* L. в дозе 0.015 мл/м³ через 1 час после окончания экспозиции рост *Escherichia coli* отмечали в смывах, взятых с загрязненной поверхности яиц. Получен незначительный рост в смывах нижнего ряда с верхней поверхности яиц и с боковых поверхностей яиц, что уступает результатам санации парами формалина. Через 3 ч в таких же пробах отмечали сильный рост *Escherichia coli*, что уступает контролю (табл. 1.)

Таблица 1

Сравнительная эффективность санации скорлупы яиц после обработки формалином и эфирным маслом *Mentha piperita* L. в дозе 0.015 мл/м³

Место взятия проб	Контроль		Опыт (<i>Mentha piperita</i>)	
	до санации	формалин	Через 1 ч	через 3 ч
Верхний ряд яиц с верхней поверхности	+	—	—	—
Верхний ряд яиц с нижней поверхности	+++	—	—	—
Нижний ряд яиц с верхней поверхности	+	—	+	+++
С боковых поверхностей яиц	—	—	+	+++
С загрязненной поверхности яиц	+++	+++	+++	+++

«+++» – рост *Escherichia coli* (среда интенсивно желтая, мутная), «+» – сомнительный результат (среда желтоватая, прозрачная), «—» – нет роста (среда зеленая, прозрачная).

После санации яиц эфирным маслом *Mentha piperita* перечной в дозе 0.025 мл/м³ через 1 ч после окончания экспозиции рост *Escherichia coli* отмечали в смывах, взятых с загрязненной поверхности яиц, что идентично результатам санации парами формалина. Однако через 3 ч незначительный рост *Escherichia coli* обнаружили в смывах, взятых с верхней поверхности яиц, что уступает контролю (табл. 2).

После санации яиц эфирным маслом *Mentha piperita* в дозе 0.045 мл/м³ через 1 ч после окончания экспозиции незначительный рост *Escherichia coli* отмечали в смывах, взятых с загрязненной поверхности яиц, что идентично результатам санации парами формалина. Через 3 ч обильный рост *Escherichia coli* обнаружили в смывах, взя-

тых с загрязненной поверхности яиц, что не уступает по качеству дезинфекции пробам с яиц после обработки парами формалина (табл. 3).

Эффективность эфирных масел *Mentha piperita*, *Origanum vulgare*, *Citrus bergamia*, *Lavandula angustifolia*, *Rosmarinus officinalis*, *Eucalyptus globulus*, *Salvia officinalis*, *Syzygium aromaticum*, *Citrus aurantium* при дезинфекции яиц в дозе 0.045 мл/м³ дезинфекционной камеры представлены в табл. 4.

Таблица 2

Сравнительная эффективность санации скорлупы яиц после обработки формалином и эфирным маслом мяты перечной *Mentha piperita* L. в дозе 0.025 мл /м³

Место взятия проб	Контроль		Опыт (<i>Mentha piperita</i>)	
	до санации	формалин	через 1 ч	через 3 ч
Верхний ряд яиц с верхней поверхности	+++	—	—	+
Верхний ряд яиц с нижней поверхности	+	—	—	—
С боковых поверхностей яиц	+++	—	—	—
С загрязненной поверхности яиц	+++	+++	+++	+++

«+++» – рост *Escherichia coli* (среда интенсивно желтая, мутная), «+» – сомнительный результат (среда желтоватая, прозрачная), «—» – нет роста (среда зеленая, прозрачная).

Таблица 3

Сравнительная эффективность санации скорлупы яиц после обработки формалином и эфирным маслом *Mentha piperita* L. в дозе 0.045 мл/м³

Место взятия проб	Контроль		Опыт (<i>Mentha piperita</i>)	
	до санации	формалин	через 1 ч	через 3 ч
Верхний ряд яиц с верхней поверхности	+++	—	—	—
Верхний ряд яиц с нижней поверхности	+	—	—	—
С боковых поверхностей яиц	+++	—	—	—
С загрязненной поверхности яиц	+++	+++	+	+++

«+++» – рост *Escherichia coli* (среда интенсивно желтая, мутная), «+» – сомнительный результат (среда желтоватая, прозрачная), «—» – нет роста (среда зеленая, прозрачная).

Таблица 4

Динамика общей микробной обсемененности яиц обработанных эфирными маслами в дозе 0.045 мл/м³ (в %) по сравнению со смывами с яиц до обработки

Эфирные масла	Пробы со скорлупы яиц в решетках				Средние данные
	верхняя	средняя	нижняя	с боковых поверхностей	
1	2	3	4	5	6
<i>Mentha piperita</i> L.	— 65,2	— 70,3	— 67,8	— 63,9	— 66,8
<i>Origanum vulgare</i> L.	— 83,7	— 56,5	— 35,9	— 33,1	— 52,3
<i>Citrus bergamia</i> Risso	— 41,1	— 37,2	— 36,9	— 54,6	— 42,5
<i>Lavandula angustifolia</i> Mill.	— 69,8	— 53,5	— 42,1	— 29,6	— 32,7



Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6
<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	– 75,6	– 50,8	– 24,6	– 14,9	– 41,5
<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	– 4,5	– 48,3	– 27,3	– 53,8	– 33,5
<i>Salvia officinalis</i> L.	– 95,8	– 60,4	– 50,8	– 58,3	– 66,3
<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merrill et Perry	– 97,4	– 49,9	– 49,2	– 44,7	– 60,3
<i>Citrus aurantium</i> L.	– 98,5	– 59,8	– 55,9	– 65,7	– 67,0
Контроль (с формалином)	– 86,7	– 58,9	– 47,2	– 33,7	– 56,6

Расчет проводили по сравнению с необработанной скорлупой яиц, загрязненность которой принималась за 100%.

В таблице 5 представлены результаты по обработки скорлупы яиц эфирными маслами в дозе 0,045 мл/м³. Общая микробная обсемененность снизилась в среднем после обработки эфирным маслом *Mentha piperita* на 66,8%, после обработки маслом *Origanum vulgare* – на 52,3 %, *Citrus bergamia* – на 42,5 %, *Lavandula angustifolia* – на 32,6 %, *Eucalyptus globulus* – на 41,5 %, *Rosmarinus officinalis* – на 33,5 %, *Salvia officinalis* – на 66,3 %, *Syzygium aromaticum* – на 60,3 %, *Citrus aurantium* – на 67 %. В контрольных смывах общая микробная обсемененность снизилась в среднем на 56,6 %.

После обработки яиц аэрозолями эфирных масел *Mentha piperita*, *Origanum vulgare*, *Citrus bergamia*, *Salvia officinalis* и *Syzygium aromaticum* в дозе 0,045 мл / м³ *Escherichia coli* не была обнаружена в 100% проб, дезинфекция оказалась качественной, результаты аналогичны контролю (после обработки формалином). После обработки яиц аэрозолями эфирных масел *Lavandula angustifolia*, *Eucalyptus globulus*, *Rosmarinus officinalis*, *Citrus aurantium* и *Syzygium aromaticum* в дозе 0,045 мл / м³ рост *Escherichia coli* отмечался в 14,3 – 57,2 % проб. Результаты дезинфекции не соответствуют требованиям ГОСТа.

Выводы

1. Эфирные масла *Mentha piperita*, *Origanum vulgare*, *Citrus bergamia*, *Salvia officinalis* и *Syzygium aromaticum* являются эффективным альтернативным средством, имеющимся дезинфекторам и, в частности, формалину, для инкубационных яиц.
2. Эффективная доза эфирных масел для дезинфекции инкубационных яиц является доза в 0,045 мл/м³.
3. Использование эфирных масел безопасно для здоровья обслуживающего персонала.

Литература

1. Дроботько В.Г., Айзенман Б.Е., Швайгер М.О., Зеленуха С.И., Мандрик Т.П. Антимикробные вещества высших растений. – Киев, 1958. – 336 с.
2. Бондаренко А.С. Антимікробна активність деяких рослин // Мікробіологія сільському господарству та медицині. Вид. АН УРСР. – Київ, 1962. – С. 95-102.
3. Галачьян Р.М., Хримлян А.И. Фитонцидное действие эфирных масел из флоры Армении на фитопатогенные бактерии // Вопросы микробиологии, 1964. Вып. 2 (12). – С. 249-260.
4. Чиркина Н.Н., Хорт Т.П. Антибиотическая активность эфирных масел некоторых дикорастущих растений Крыма // Раст. ресурсы, 1968. Т. 4, вып. 2. С. 186-189.
5. Вичканова С.А. Перспективы изучения антимикробной и противовирусной активности эфирных масел // IV Международный конгресс по эфирным маслам. – Тбилиси, сентябрь, 1968. Ч. 1. – С. 52-57.
6. Вичканова С.А. Перспективы поиска микробных ингибиторов среди природных веществ из высших растений // Состояние и перспективы исследований биологически активных веществ из растений и создание на их основе новых лекарственных препаратов. Сб. Тр. ВИЛР. – М., 1983. – С. 107-118.

Таблица 5

Эффективность санации яиц различными эфирными маслами в дозе 0.045 мл на 1 м³, %

Интенсивность роста <i>Escherichia coli</i>	Эфирные масла																	
	<i>Mentha piperita</i>		<i>Origanum vulgare</i>		<i>Citrus bergamia</i>		<i>Lavandula angustifolia</i>		<i>Eucalyptus globulus</i>		<i>Rosmarinus officinalis</i>		<i>Salvia officinalis</i>		<i>Syzygium aromaticum</i>		<i>Citrus aurantium</i>	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
+++	42,8	—	42,8	—	57,0	—	57,0	—	71,4	57,0	100	14,3	28,6	—	57,0	—	57,0	28,6
+	28,6	—	28,6	—	43,0	—	43,0	14,3	14,3	—	—	14,3	28,6	—	28,6	—	28,6	—
—	28,6	100,0	28,6	100,0	—	100,0	—	85,7	14,3	43,0	—	71,4	42,8	100,0	14,4	100	14,4	71,4

«+++» – есть рост *Escherichia coli* (среда интенсивно желтая, мутная), «+» – сомнительный рост (среда желтоватая, прозрачная, «—» – нет роста.



7. Вичканова С.А., Макарова Л.В., Рубинчик М.А., Адгина В.В. К вопросу об изучении антимикробных свойств эфирных масел // Лекарственные растения (фармакология и химиотерапия). Тр. ВИЛР, т. 14. М., 1971. – С. 221-230.
8. Манолова Н., Максимова-Тодорова В. Высшие растения как источник противовирусных веществ // Известия Болгарской Академии наук. 1984. Т. 30, № 5. – С. 43-51.
9. Фитонциды в эргономике / Гродзинский А.М., Макарчук Н.М., Лещинская Я.С. и др. – Киев, 1986. – 186 с.
10. Рабинович М.И. Ветеринарная фитотерапия. – М., 1988. – 174 с.
11. Ткаченко К.Г., Казаринова Н.В., Музыченко Л.М., Шургая А.М., Павлова О.В. Сафонова Н.Г. Санационные свойства эфирных масел некоторых видов растений // Раст. ресурсы, 1999. Т. 35, вып. 3. – С. 11-24.
12. Казаринова Н.В., Ткаченко К.Г., Музыченко Л.М., Сафонова Н.Г., Ткачев А.В., Королук Е.А. Компонентный состав и антибиотическая активность эфирного масла *Origanum vulgare* L., произрастающей в некоторых регионах Западной Сибири // Раст. ресурсы. Т. 38, вып. 2, 2002. – С. 99-103.
13. Бессарабов Б.Ф., Урюпина Г.М., Сушкова Н.К., Дзюбак А.П. Микробиологический контроль качества утиного яйца // Ветеринария, № 6, 1978. – С. 38-39.
14. Дудницкий И.А. Контроль качества дезинфекции // Ветеринария, № 9, 1991. – С. 21-25.
15. Логунов В.И. Птицеводческим хозяйствам – эпизоотическое благополучие // Ветеринария, 1998. № 2. – С. 3-6.
16. Байдевяттов А., Бессарабов Б., Бородай В. Дезинфектанты для инкубационных яиц // Птицеводство, 2002. № 2. – С. 34-36.
17. Кожемяка Н. Дезинфекция инкубационных яиц // Птицеводство, 1996. № 1. – С. 26-27.
18. Кожемяка Н. Приоритетное дезсредство // Птицеводство, 2002. № 5. – С. 8-10.
19. Кожемяка Н. Профилактика болезней кур // Птицеводство, 2002. № 5. – С. 30-32.
20. Вичканова С.А., Рубинчик М.А. Антимикробная активность эфирных масел *in vitro* // Изучение и использование лекарственных растительных ресурсов СССР. Баку, 1964. – С. 218-222.
21. Дегтярева А.П. Антимикробные вещества мирта и эвкалиптов (выделение и изучение их свойств) // Фитонциды в медицине, сельском хозяйстве и пищевой промышленности. – Киев, 1960. – С.104-107.
22. Казаринова Н.В., Ткаченко К.Г. Использование эфирных масел для борьбы с госпитальными инфекциями // Проблемы ботаники на рубеже XX-XXI веков. Тез. докл., представленных II (X) съезду Русского ботанического общества (26-29 мая 1998 г., Санкт-Петербург). – СПб, 1998. Т. 1. – С. 339-340.
23. Казаринова Н.В., Музыченко Л.М., Ткаченко К.Г., Шургая А.М., Колосов Н.Г., Жижин В.П., Бондаренко О.Д. Эфирные масла – как средство борьбы с госпитальными гнойно-септическими инфекциями // Актуальные проблемы создания новых лекарственных средств. Тез. докл. Всерос. научн. конфер. – СПб, 1996. – С. 138.
24. Казаринова Н.В., Музыченко Л.М., Ткаченко К.Г. Программа борьбы с внутрибольничными инфекциями с использованием летучих веществ интерьерных растений (Информационное письмо). – Новосибирск. 2001. – 20 с.
25. Казаринова Н.В., Ткаченко К.Г. Профилактика и лечение разных инфекционных заболеваний эфирными маслами душицы обыкновенной и мяты перечной // Генетические ресурсы лекарственных и ароматических растений. Сб. трудов Международной конференции, посвященной 50-летию Ботанического сада ВИЛАР. – М., 2001. – С. 380-381.
26. Казаринова Н.В., Ткаченко К.Г., Музыченко Л.М., Павлова О.В., Шургая А.М., Сафонова Н.Г., Якимова Ю.Л. Эфирные масла фирмы Misitano & Stracuzzi – перспективные средства для профилактики нозокомиальных инфекций и хронических неспецифических заболеваний лёгких // 4-ая Международная конференция по медицинской ботанике. Тез. докл. – Киев, 1997. – С. 535.
27. Ткаченко К.Г., Казаринова Н.В. Эфирномасличные растения и эфирные масла. Некоторые аспекты использования для санации помещений и носителей инфекций // Медицинские технологии. 1995. № 1-2. – С. 50.
28. Ткаченко К.Г., Казаринова Н.В. Эфирномасличные растения и эфирные масла – новые перспективы применения в народном хозяйстве // Ботанические сады: состояние и перспективы сохранения, изучения, использования биологического разнообразия растительного мира. Тез. докл. Международ. научн. конф., посвящ. 70-летию со дня основания ЦБС. г. Минск, 30-31 мая 2002 г. – Минск, 2002. – С. 280-282.



29. Ткаченко К.Г., Казаринова Н.В. Абиотическая активность эфирных масел высших растений. Современные достижения и аспекты использования // VII Международный съезд «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения» (Фитофарм 2003). Материалы съезда. Санкт-Петербург – Пушкин, 3-5 июля 2003. – СПб, 2003. – С. 284-287.
30. Ткаченко К.Г., Преображенская Н.Е., Сацыперова И.Ф. Антимикробное действие эфирных масел некоторых видов *Heracleum L.* // Раст. ресурсы, 1988. Т.24, вып. 1. – С. 99-104.
31. Ткаченко К.Г., Казаринова Н.В., Джумаев Х.К. Состав и антимикробная активность эфирного масла *Origanum tytthanthum Gontsch.* // Химия и технология лекарственных веществ. Материалы Всероссийской научной конференции (28 – 30 июня 1994, Санкт-Петербург, 1994 г.). – Санкт-Петербург, 1994. – С. 30.
32. Ткаченко К.Г., Платонов В.Г., Сацыперова И.Ф. Антивирусная и антибактериальная активность эфирных масел из плодов видов рода *Heracleum L. (Ariaceae)* // Растит. ресурсы. 1995. Т. 31, вып. 1. – С. 9-19.
33. Николаевский В.В., Еременко А.Е., Иванов И.К. Биологическая активность эфирных масел. – М., 1987. – 286 с.
34. Новиков Г.И., Чиркина Н.Н., Сокол В.А., Смолянская Г.И., Рулаева Т.И. Антимикробные свойства некоторых масел // Фитонциды. Их биологическая роль и значение для медицины и народного хозяйства. – Киев, 1967. – С. 161-174.
35. Протопопов Ф.Ф. Изучение антимикробного действия эфирных масел // Фитонциды, их биологическая роль и значение для медицины и народного хозяйства. – Киев, 1967. – С. 175-176.
36. Сборник важнейших официальных материалов по вопросам дезинфекции, стерилизации, дезинсекции, дератизации. – М., 1994. Т. 1. – 450 с.
37. Лагуткин Н. Профилактика инфекционных болезней птицы // Птицеводство, 1995. № 2. – С. 16-20.
38. Шчука Л. Резистентность бактерий к противобактериальным активным субстанциям и применение в ветеринарии // Ветинформ, 2002. № 3. – С. 16-17.
39. Николаенко В., Цапко И., Шестаков И. Препараты для аэрозольной дезинфекции яиц // Птицеводство, 1995. № 1. – С. 24-25.
40. Николаенко В.П. Бактерицид – антисептическое средство нового поколения для птицеводства // Ветеринария, 2003. № 3. – С. 48-51.
41. Загаевский И.С. О ветеринарно-санитарной экспертизе и дезинфекции яиц // Ветеринария, № 2, 1961. – С. – 78-82.
42. Исаев Ю.В. О дезинфекции яиц ультрафиолетовым облучением // Тр. Всесоюзного научно-технического института птицеводства. 1969. Т. 34. – С. 94-101.
43. Тивелев П.Г. Дезинфекция куриных яиц и эмбрионов водным раствором фурацилина // Сб. Тр. ВНИИ по болезням птиц. – 1972. Вып. 10. – С. 265-271.
44. Хорольский Л.Н., Храцкий К.Ф. Дезинфекция инкубационных яиц фазанов парами формальдегида // Ветеринария, 1975. № 4. – С. 28-29.
45. Билетова Н.В., Корнелаева Р.П., Кострикина Л.Г. Санитарная микробиология. – М., 1980. – С. – 221-230.
46. Бессарабов Б.Ф. Ветеринарно-санитарные мероприятия по профилактике болезней птиц. – М., 1983. – С. 81-95.
47. Миняева Т.Ю., Тарасова И.И. Санитарная обработка яичной скорлупы // Бюл. ВНИИ экспериментальной ветеринарии. 1983. Вып. 50. – С. 63-65.
48. Отрыганьев Г., Умняшкин В., Воробьев С. Глубинное обеззараживание инкубационных яиц // Птицеводство, 1983. № 12. – С. 24-25.
49. Федорова З.П., Ещенко И.Д., Погребняк Л.Л., Лучин А.И. Микрофлора воздуха в птичнике // «Ветеринария», 1984. № 1. – С. 24-25.
50. Медведев Н. Аэрозольная дезинфекция комплексов по выращиванию и откорму молодняка // Молочное и мясное скотоводство. 2001. № 4. – С. 15-17.
51. Бессарабов Б.Ф., Мельникова И.И. Справочник. – М., 2001. – С. 61-67.
52. Прокопенко А.А. Обеззараживание воздуха, поверхностей инкубационных яиц УФ-облучением // Ветеринария, 1990. № 4. – С. 21-23.
53. Семченко В., Кривошипин И., Семенихин И., Прокопенко А., Литвинов В. Опыт применения озона для дезинфицирования яиц и тары // Птицеводство, 1994. № 6. – С. 6-7.



ESSENTIAL OILS AS DISINFECTION SUBSTANCE IN VETERINARY

K.G. Tkachenko¹
N.V. Kazarinova²
N.A. Shkil³
N.V. Chupakhina³

**1) Komarov Botanical Institute
of RAS, St. Petersburg**

**2) Scientific Center of Clinic
and Experimental Medicine SB RMAS,
Novosibirsk**

**3) Institute of experimental veterinary
of Siberian and Far East Branch of
Rosselhozacademy, Novosibirsk**

e-mail: kigatka@rambler.ru

Production of high-quality and safe in ecological and sanitary aspects products is the main poultry-keeping aim. Essential oils are not highly used yet in veterinary medicine. In application of essential oils by human was not establishing any allergic or any other negative reactions. Application of essential oils as anti-microbe facilities, dispersed in air surroundings, in veterinary medicine can be a perspective alternative to using facilities. As insecticide facilities essential oils of such species as *Citrus aurantium* L. (flowers), *Citrus bergamia* Risso, *Eucalyptus globulus* Labill., *Lavandula angustifolia* Mill., *Mentha piperita* L., *Origanum vulgare* L., *Rosmarinus officinalis* L., *Salvia officinalis* L., *Syzygium aromaticum* (L.) Merrill et Perry were tested. It is showed that essential oils of *Mentha piperita*, *Origanum vulgare*, *Citrus bergamia*, *Salvia officinalis* and *Syzygium aromaticum* are effective alternative facility, to present disinfectors and, in particular, to formalin for incubatory eggs. Effective doze for spraying in air surrounding of essential oils are 0.045 ml/m³. Application of native essential oils is safe for health of serving personnel.

Key words: essential oils, disinfection, veterinary, poultry keeping, *Citrus aurantium*, *Citrus bergamia*, *Eucalyptus globulus*, *Lavandula angustifolia*, *Mentha piperita*, *Origanum vulgare*, *Rosmarinus officinalis*, *Salvia officinalis*, *Syzygium aromaticum*.

РЕКОМЕНДАЦИИ

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ТЯЖЕЛОГО СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА, ЕВРОПА, 2008

В данных рекомендациях используется система градации уровней доказательности — от самого высшего (А) до самого низшего (D); строгие рекомендации (1), нестрогие (2).

Начало реанимации (первые 6 часов)

- Реанимационные мероприятия необходимо начинать сразу при гипотензии или при повышении уровня лактата в сыворотке крови > 4 ммоль/л. Не следует откладывать до момента поступления в отделение интенсивной терапии (1С).

- Цели реанимационных мероприятий (1С):

- центральное венозное давление (ЦВД) 8—12 мм рт. ст. (при проведении механической вентиляции и при сниженной желудочковой эластичности ЦВД должно составлять 12—15 мм рт. ст.);

- среднее артериальное давление (АД) > 65 мм рт. ст.;

- диурез > 0,5 мл/кг/ч;

- центральная венозная сатурация O₂ (в верхней полой вене) > 70%, смешанная венозная сатурация > 65%.

- Если необходимый уровень венозной сатурации не достигнут (2С), следует:

- рассчитать последующее введение жидкостей;

- если гематокрит > 30% — переливать консервированную эритроцитарную массу и/или вводить добутамин максимально до 20 мг/кг в минуту.

Лабораторная диагностика

- Перед проведением антибиотикотерапии следует взять посевы для определения культуры возбудителя, при этом проведение антимикробной терапии не должно откладываться на долгий срок (1С):

- забор крови для микробиологического исследования проводится не менее двух раз;

- один из заборов должен проводиться чрескожно;

- один из заборов крови должен проводиться из каждого имеющегося венозного доступа, который установлен на протяжении не менее 48 часов;

- в случае необходимости проводится забор других образцов.

- Эти исследования следует проводить тщательно, образцы брать из всех возможных источников инфекции (1С).

Антибиотикотерапия

- При тяжелом сепсисе (1D) или септическом шоке следует вводить антибиотики в течение первого часа после установления диагноза (1В).

- Использовать антибиотики широкого спектра действия с одним действующим веществом или более против бактериальных и грибковых возбудителей с хорошим проникновением в предполагаемые очаги инфекции (1 В).

- Ежедневно оценивать результаты антибиотикотерапии с целью своевременной коррекции и оптимизации, предотвращения резистентности, токсичности и возможного уменьшения финансовых затрат (1С).

- При инфицировании псевдомонадами использовать комбинированную терапию (2D).
- При нейтропении эмпирическая терапия проводится комбинированными препаратами (2D).
- Комбинированная терапия проводится в течение 3—5 дней по деэскалационному принципу (2D).
- Стандартное лечение проводится в течение 7—10 дней и более продолжительное время при недостаточной эффективности, персистирующей инфекции или иммунодефицитном состоянии (1D).
- Терапию следует прекратить, если причиной заболевания не является инфекция (1D).

Очаг инфекции

- Выяснить анатомическое расположение очага инфекции как можно быстрее (в течение первых 6 часов) (1C, 1D). «Еде гной — там разрез» (Эскулап).
- Спланировать тактику хирургического лечения очага инфекции (дренажирование абсцесса, санация тканей) (1C).
- Как можно раньше провести оперативное лечение очага инфекции (1C) (исключение — инфицированный панкреонекроз, при котором хирургическое лечение следует отложить) (2B).
- Выбрать наиболее эффективный и наименее травмирующий метод хирургического лечения (1D).
- Немедленно удалить внутривенный катетер, если он является инфицированным (1C).

Инфузионная терапия

- Для восстановления водно-электролитного баланса вводятся коллоиды или кристаллоиды (1B).
- В результате лечения ЦВД должно составлять > 8 мм рт. ст. (> 12 мм рт. ст. — при проведении механической вентиляции) (1C).
- Для улучшения гемодинамики рекомендуется использовать разнообразную технику введения жидкостей (1D).
- Проводится введение 1000 мл кристаллоидов или 300–500 мл коллоидов через каждые 30 минут. Увеличение объема и частоты введения жидкостей происходит при гипоперфузии тканей вследствие развития сепсиса (1D).
- Следует уменьшить скорость введения жидкостей, если повышается давление кровенаполнения сердца без улучшения гемодинамики (1D).

Вазопрессоры

- Следует поддерживать среднее АД на уровне 65 мм рт. ст. (1C).
- При центральном введении препаратами выбора являются норэпинефрин или допамин (1C).
- При септическом шоке не назначают эпинефрин, фенилэфрин или вазопрессин (2C).

Введение 0,03 ед./мин вазопрессина одновременно с норэпинефрином потенцирует действие последнего.

- Если после введения норэпинефрина или допамина АД не меняется, следует вводить эпинефрин как альтернативный препарат (2B).
- Не использовать низкие дозы допамина с целью нефропротекции (1A).
- Пациентам, которым будут вводиться вазопрессоры, следует установить артериальный катетер (1D).



Инотропное лечение

- Пациентам с нарушением функции сердца – увеличением ОЦК и снижением сердечного выброса – следует вводить добутамин (1С).
- Не следует добиваться увеличения сердечного индекса выше нормального уровня (1В).

Стероиды

- Если при введении жидкостей и вазопрессоров у пациентов с септическим шоком сохраняется гипотензия, следует назначить внутривенное введение гидрокортизона (2С).
- Не следует проводить тест со стимуляцией выделения адренокортикотропного гормона у взрослых с септическим шоком, которым будет вводиться гидрокортизон (2В).
- Предпочтительнее назначение гидрокортизона, чем дексаметазона (2В).
- Флюорокортизон (50 мг ежедневно один раз в сутки) назначается, если при использовании препарата, аналогичного гидрокортизону, возникает минералокортикоидная недостаточность (2С). Флюорокортизон является дополнительным лекарственным средством при использовании гидрокортизона.
- Терапия стероидами может быть отменена, если уже не требуется назначение вазопрессоров (2D).
- Гидрокортизон следует назначать в дозе < 300 мг/день.
- Не следует назначать кортикостероиды для лечения сепсиса без наличия шокового состояния, если только этого не требует состояние пациента (эндокринная патология) (1D).

Рекомбинантный активированный человеческий протеин С (АПС)

- При отсутствии противопоказаний у послеоперационных больных с нарушениями функции органов при высоком риске смерти (APACHE II 25 или полиорганная недостаточность) следует назначать АПС (2В, 2С).
- Не следует назначать АПС пациентам при остром течении сепсиса с низким риском смерти (APACHE II < 20 и недостаточность одного органа) (1А).

Препараты крови

- Переливание эритроцитарной массы следует назначать при уровне гемоглобина < 7 г/дл (< 70 г/л). Повышать уровень гемоглобина у взрослых следует до 70-90 г/л (1В).

Более высокий его уровень может потребоваться при определенных обстоятельствах (ишемия миокарда, острая гипоксемия, острое кровотечение, синий порок сердца, лактатный ацидоз).

- Не следует использовать эритропоэтин для лечения анемии, вызванной сепсисом (1В).
- Необходимо назначать переливание свежезамороженной плазмы с целью коррекции свертываемости только в случае кровотечения или при проведении запланированных инвазивных вмешательств (2D).
- Не следует назначать антитромботические препараты (1 В).
- Необходимо назначать переливание тромбоцитарной массы (2D), когда:
 - количество тромбоцитов составляет < 5000/мм³ (5х 10⁹/л);
 - количество тромбоцитов составляет 5000-30 000/мм³ (5-30 х 10⁹/л) и существует высокий риск развития кровотечения.
- Для проведения хирургического или другого инвазивного вмешательства требуется высокое количество тромбоцитов > 50 000/мм³ (50 х 10⁹/л).

Механическая вентиляция легких при остром легочном повреждении/остром респираторном дистресс-синдроме (ALI/ARDS)

- Пациентам с ALI/ARDS вводят кислородную смесь в объеме 6 мл/кг (предположительной массы тела) (1B).
- Верхняя граница давления не должна превышать 30 см вод. ст.
- При регулировании давления следует контролировать ригидность грудной клетки (1C).
- Возможно повышение парциального давления CO_2 для уменьшения давления плато или объема кислородной смеси (1C).
- Следует регулировать значение положительного давления и давления на выдохе (PEEP) для предотвращения коллапса легких в конце выдоха (1C).
- При назначении травмирующих объемов кислородной смеси (FiO_2) пациенты с ARDS должны лежать на животе, если только это не будет сопряжено с риском осложнений (2C).
- Пациенты, которым проводится механическая вентиляция легких, должны находиться в позиции полулежа (если это не противопоказано) (1B).
- Головной конец кровати должен быть поднят на 30-45° (2C).
- Некоторым пациентам с ALI/ARDS возможно проведение неинвазивной вентиляции при дыхательной недостаточности средней степени тяжести. Данные пациенты должны иметь стабильную гемодинамику, быть в сознании, находиться в комфортных условиях, подвергаться регулярной санации дыхательных путей (2B).
- Для оценки возможности отмены механической вентиляции легких следует руководствоваться соответствующим протоколом или методом спонтанного дыхания (1A).
- При проведении метода спонтанного дыхания нижняя граница давления сопротивления и положительного давления должна составлять 5 см вод. ст.
- Перед проведением спонтанного дыхания пациент должен:
 - быть в сознании;
 - иметь стабильную гемодинамику (без использования вазопрессоров);
 - не иметь проявлений новых тяжелых состояний;
 - находиться на низких величинах вентиляционного и экспираторного давления;
 - находиться на низком уровне FiO_2 , которая может безопасно подаваться через лицевую маску или назальную канюлю.
- Не следует проводить катетеризацию легочной артерии для стандартного мониторинга при ALI/ARDS (1A).
- Стандартную инфузию проводят у пациентов с ALI, если у них нет гипоперфузии тканей (1C).

Седация, анальгезия, нейромышечная блокада

- При проведении механической вентиляции легких следует придерживаться протоколов проведения седации в критическом состоянии (1B).
- Использовать метод временной болюсной седации или продолжительной инфузионной седации с определенными исходами (шкалы седации). Ежедневно следует прерывать ее для пробуждения. Следует проводить коррекцию дозировки.

Контроль уровня глюкозы

- Назначить внутривенное введение инсулина для контроля гипергликемии у пациентов с острым сепсисом, с последующей стабилизацией уровня глюкозы в отделении интенсивной терапии (1B).
- Придерживаться протокола по назначению доз инсулина для поддержания уровня глюкозы <8,3 ммоль/л (150 мг/дл) (2C).



- Контролировать поступление глюкозы в организм и уровень глюкозы в крови каждые 1—2 часа (4 часа при стабильном состоянии) у пациентов, которым внутривенно вводится инсулин (1C).

- С осторожностью интерпретировать низкий уровень глюкозы в крови при проведении определенных исследований, поскольку он может быть искажен (1B).

Заместительная почечная терапия

- Равнозначно используется временный гемодиализ и продолжительная веновенозная гемофильтрация (CVVH) (2B).

- CVVH более удобна для проведения у пациентов с нестабильной гемодинамикой (2B).

Введение бикарбонатных растворов

- Не следует назначать введение бикарбонатных растворов для улучшения гемодинамики или для снижения дозы вазопрессоров у пациентов с гипоперфузией тканей, вызванной лактатной ацидемией $\text{pH} > 7,15$ (1 B).

Профилактика тромбоза глубоких вен

- Если нет противопоказаний, следует использовать низкие дозы нефракционированного или низкомолекулярного гепарина (1A).

- Следует использовать профилактические изделия (компрессионные колготки и др.), если противопоказано введение гепарина (1A).

- Следует использовать комбинацию медикаментозного и механического лечения у пациентов с высоким уровнем риска развития тромбоза глубоких вен (2C).

Профилактика стрессовой язвы

- Следует проводить профилактику стрессовой язвы, используя блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной помпы (1B).

- Следует правильно расценивать степень риска развития кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и риска развития вентиляционной пневмонии.

Поддержка больного

- Необходимо обсудить стратегию лечения с пациентом и его близкими, описать возможные исходы и ожидания (1D).

Подготовила Ефремова О.А.

Полный текст рекомендаций читайте на сайте www.survivingsepsis.org

РЕКОМЕНДАЦИИ ВНОК ПО ЛЕЧЕНИЮ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ (ДИСПЛАЗИЙ) СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (2008)

Введение

Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани (ННСТ) чрезвычайно распространены и знание основных принципов их диагностики необходимо врачам самых разных специальностей. Однако социальная значимость кардиологических аспектов этой проблемы особенно высока, что и послужило основанием для инициативы секции ВНОК «Дисплазии соединительной ткани сердца» по подготовке национальных рекомендаций. Был создан комитет экспертов и рабочая группа для подготовки проекта настоящих рекомендаций. Проект рекомендаций был разослан экспертам по вопросам ННСТ. В дальнейшем рабочая группа с учетом замечаний и предложений подготовила документ для утверждения на Российском национальном конгрессе кардиологов. Российские рекомендации по проблеме ННСТ подготовлены впервые.

1. Определение понятий и причины наследственных нарушений соединительной ткани

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) — гетерогенная группа моногенных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса, либо нарушением морфогенеза соединительной ткани.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — наследственные нарушения соединительной ткани, объединенные в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков и характеризующиеся генетической неоднородностью и многообразием клинических проявлений от доброкачественных субклинических форм до развития полиорганной и полисистемной патологии с прогрессивным течением.

Малые аномалии развития (МАР) — наследственные или врожденные отклонения органов от нормального анатомического строения, не сопровождающиеся клинически значимыми нарушениями функции. Часть МАР исчезает с возрастом, другая — при определенных условиях, способна стать причиной развития патологии.

Порок развития — отклонение органа от нормального анатомического строения, приводящее к клинически значимым нарушениям его функции.

В основе развития ННСТ лежат мутации генов, ответственных за синтез или распад компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. Сегодня известна большая группа моногенных ННСТ, сопряженных с мутацией генов белков внеклеточного матрикса (коллагены различных типов, фибриллин, тенаскин), генов рецепторов ростовых факторов, в частности TGF- β (*transforming growth factor- β*), и матричных металлопротеиназ (ММП).

Повсеместное присутствие соединительной ткани делает понятным разнообразие патологии, связанной с ее дефектами, и повышенный интерес к этой проблеме специалистов, работающих в самых разных областях медицины. Многие ННСТ зарегистрированы в классификации OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) Национального Центра по вопросам биотехнологической информации.

Диагностика большинства диспластических синдромов и фенотипов сопряжена с трудностями, которые возникают из-за сходства их симптомов и клинических проявлений (*overlap connective tissue disorder*). К примеру, признаки гипермобильности суставов являются общими для таких различных классифицируемых наследственных заболеваний как синдром Марфана (СМ), синдром Элерса — Данло (СЭД) и несовершенный остеогенез (Malfait F. et al., 2006). Точно так же, пролапс митраль-

ного клапана (ПМК) может встречаться при всех перечисленных наследственных синдромах, но еще чаще является самостоятельным наследственным заболеванием.

Напротив, чрезвычайно велико число ННСТ, группирующихся в сходные по внешним и/или висцеральным признакам синдромы и фенотипы, идентифицировать которые из-за трудностей проведения молекулярно-генетических исследований зачастую не представляется возможными. Именно такие ННСТ допустимо называть «дисплазиями соединительной ткани» (ДСТ).

2. Принципы диагностики ННСТ

2.1 Общие принципы диагностики наследственных нарушений соединительной ткани

Общие подходы к диагностике ННСТ должны быть основаны на комплексном анализе результатов клинических, генеалогических, лабораторно-инструментальных и молекулярно-генетических исследований.

Клиническое обследование должно включать в себя уточнение жалоб пациента, сбор наследственного и семейного анамнеза, фенотипическое и физикальное обследование. Чрезвычайно важной частью комплексного обследования пациента является обследование семьи, позволяющее подтвердить наследственную природу выявленной патологии.

Лабораторные исследования дают важную информацию для оценки метаболизма соединительной ткани. Наиболее доступной для практического применения является биохимическая оценка уровня гидроксипролина (ГОП) в биологических жидкостях (кровь, моча, желудочный сок, синовиальная жидкость и прочее) по методу Н. Stegmann (1958) в модификации П. Н. Шараева (1990).

Уровень свободного ГОП является маркером процессов деструкции коллагена, а пептидносвязанный ГОП отражает как процессы распада, так и биосинтеза коллагена. Для анализа процессов биосинтеза коллагена пользуются коэффициентом свободный / пептидносвязанный ГОП; Гликозаминогликаны (ГАГ) являются маркером процессов распада протеогликанов. Принято оценивать концентрацию протеогликанов — белков, связанных с ГАГ в биологических жидкостях (П.Н.Шараев с соавт., 1987); О метаболизме гликопротеинов судят по уровню фукозы, — маркера метаболизма гликопротеинов (Л.А.Муравьева, Е. Е. Волкова, 1989). Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что названные исследования не являются специфическими. Для диагностики отдельных наследственных синдромов необходимо использование специальных методов, таких как определение дефицита активности коллагенгидроксилазы и фибронектина при СЭД, оценка продукции коллагена культурой кожных фибробластов при НО, определение концентрации тенаскина Х в сыворотке крови при ГМС и ряд других.

Среди **инструментальных методов** исследования наиболее важным является эхокардиография (ЭхоДКГ), выполнение которой обязательно при подозрении на ННСТ, поскольку сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти таких пациентов. Не менее важным является УЗИ исследование органов брюшной полости и почек, позволяющее выявить патологии внутренних органов, малые аномалии развития желчного пузыря, селезенки и почек. Лучевые методы диагностики (Rg-исследование тазобедренных суставов, КТ или МРТ позвоночника) должны входить в обязательный комплекс инструментального обследования пациентов с подозрением на синдром Марфана.

Современные иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования в большинстве случаев мало доступны практическому врачу, поэтому знание клинических и фенотипических признаков ННСТ является особенно важными.

Определенные сочетания внешних признаков позволяют с высокой вероятностью предположить тот или иной наследственный синдром или фенотип. Следует отметить, что наименьшей диагностической чувствительностью среди внешних призна-

ков ННСТ обладают признаки гипермобильности суставов. Последние часто выявляются при самых различных диспластических синдромах и фенотипах.

Именно, исходя из результатов фенотипического, клинического и семейного обследования, необходимо направлять пациента на консультацию к специалистам, выполнять инструментальные исследования, молекулярно-генетическое, иммуногистохимическое или иные специальные исследования, позволяющие уточнить диагноз.

2.2 Внешние и висцеральные признаки наследственных нарушений соединительной ткани и ассоциированные с ними нарушения структуры и функции различных органов и систем

Все проявления ННСТ следует разделять на группы в зависимости от органов, систем и тканей, вовлеченных в диспластический процесс. Ниже приведен перечень основных внешних и висцеральных признаков ННСТ и, ассоциированных с различными формами ННСТ, изменений со стороны различных органов и систем.

2.2.1 Костные

1. Килевидная деформация грудной клетки
2. Воронкообразная деформация грудной клетки
3. Долихостеномелия диагностируется при измерении длины сегментов туловища
 1. 3.1 Отношение верхнего сегмента туловища (до симфиза) к нижнему менее 0,86
 2. 3.2 Размах рук/рост $\geq 1,05$
 3. 3.3 Отношение длина стопы: рост более 15%
 4. 3.4 Отношение длина кисти: рост более 11%
4. Арахнодактилия
 1. 4.1 Симптом запястья
 2. 4.2. Симптом большого пальца
5. Сколиотическая деформация позвоночника или спондилолистез
6. Кифоз и кифосколиоз
7. Прямая спина
8. Ограничение выпрямления локтя до 170° и менее
9. Протрузия вертлужной впадины любой степени
10. Высокое арковидное небо
11. Нарушение роста и скученность зубов
12. Ломкость костей
13. Деформации черепа
14. Долихоцефалия
 1. гипоплазия скуловых костей
 2. ретрогнатия

2.2.2 Кожные

1. Повышенная (более 3 см) растяжимость кожи
2. Тонкая, легко ранимая кожа
3. Бархатистая кожа за счет обилия пушковых волос разной длины
4. Атрофические юношеские стрии (не вызванные ожирением или беременностью)
5. Широкие атрофические рубцы в виде папиросной бумаги
6. Келлоидные рубцы
7. Моллюскоидные псевдоопухоли и сфероидные образования в области локтей и колен

2.2.3 Мышечные

1. Мышечная гипотония и/или гипотрофия
2. Грыжи и пролапсы органов и/или послеоперационные грыжи

2.2.4 Суставные

1. Гипермобильность суставов (по P. Beighton) (см. табл.3)
2. Спондилез
3. Спондилолистез
4. Вывихи, подвывихи более чем в 1 суставе или повторяющиеся, но в одном суставе
5. Медиальное смещение медиальной лодыжки
6. Плоскостопие продольное и/или поперечное

2.2.5 Глазные

1. Голубые склеры
2. Подвывих хрусталика
3. Аномально плоская роговица (по данным кератометрии)
4. Увеличение длинной оси глазного яблока (по данным УЗИ)
5. Миопия
6. Гипопластическая радужная оболочка или гипопластическая мерцательная мышца, вызывающая миоз
7. Эпикантус
8. Энтофтальм
9. Скошенные книзу глазные щели (антимонголоидный разрез глаз)

2.2.6 Сердечно-сосудистая система

1. Расширение восходящего отдела аорты.
2. Аортальная регургитация (вследствие бicuspidальной аорты или выраженной асимметрии трехстворчатого аортального клапана)
3. Пропалс митрального клапана
4. Другие малые аномалии сердца: пролапсы трикуспидального и аортального клапанов, малая аневризма межпредсердной перегородки (АМПП), асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК), диагональные, поперечные и множественные ложные хорды (ЛХЛЖ) и аномальные трабекулы (АТЛЖ) левого желудочка.
5. Расширение ствола легочной артерии при отсутствии клапанного или периферического легочного стеноза или любой другой очевидной причины, в возрасте до 40 лет
6. Обызвествление митрального кольца в возрасте до 40 лет
7. Расширение либо расслоение стенки грудной или брюшной аорты в возрасте до 50 лет
8. Варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте
9. Варикоцеле
10. Легкое образование гематом при незначительных ударах

2.2.7 Бронхо-легочная система

1. Трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный коллапс трахеи и крупных бронхов)
2. Трахеобронхомалиция и трахеобронхомегалия
3. Легочная гипертензия
4. Поликистоз легких
5. Апикальные буллы, подтвержденные рентгенографически
6. Спонтанный пневмоторакс

2.2.8 Органы брюшной полости, малого таза и почек

1. Птозы органов брюшной полости и почек
2. Диафрагмальная грыжа
3. Несостоятельность кардии желудка
4. Дивертикулы пищевода и различных отделов кишечника
5. Аномалии формы и расположения желудка, двенадцатиперстной кишки и желчного пузыря

6. Долихосигма
7. Недостаточность баугиниевой заслонки
8. Прولاпс гениталий у женщин
9. Удвоение чашечно-лоханочной системы, поликистоз почек

Важно понимать, что практически все перечисленные внешние и висцеральные признаки могут в одном случае выступать как самостоятельный изолированный дефект соединительной ткани, а в другом, — как проявление системной наследственной патологии и плеiotропного действия дефектных генов. Далеко не все признаки представленные в этом списке включены в алгоритмы диагностики известных ННСТ, однако вероятность их выявления при уже известных наследственных заболеваниях намного выше, чем вероятность их выявления в популяции.

Помимо изменений структуры и функции перечисленные органы и систем ННСТ часто сопровождаются нарушениями со стороны центральной и вегетативной нервной систем (Гордон И.Б. с соавт., 1984, Gazit Y et al., 2003), геморрагическими и тромботическими нарушениями в системе гемостаза (Баркаган З.С., и Суханова Г.А., 2004), нарушениями системы иммунной защиты. Есть данные о высокой частоте выявления синдромов вторичного иммунодефицита аутоиммунного и аллергического синдромов при ДСТ (Яковлев В.М. с соавт., 2005, Еремин М. В. с соавт., 2008)

2.3 Малые аномалии развития

Малые аномалии развития (МАР) — изменения строения различных органов и тканей, не сопровождающиеся клинически значимыми нарушениями их функции. МАР, как и признаки ННСТ следует разделять на внешние и висцеральные. К внешним относятся аномалии развития кожи и костей черепа кисти и стопы (гиперпигментация и депигментация кожи, оттопыренные уши, отсутствие мочки уха, синдактилия, сандалевидная щель и др.). К висцеральным — изменения строения внутренних органов (удвоение ЧЛА почек, добавочная доля селенки и др.) а также перечисленные выше малые аномалии сердца (МАС). Среднее количество МАР у лиц с ННСТ достоверно выше, чем в популяции, что лишь подтверждает их диагностическую роль в распознавании ННСТ.

МАР обнаруживаются при рождении или в раннем детстве, часть из них поддается обратному развитию (открытое овальное окно-ООО), увеличенный евстахиев клапан и др.) Другие сохраняются в течение жизни, однако с возрастом могут приобретать самостоятельное клиническое значение, способствуя развитию патологии или становясь фактором риска кардиальной патологии (парадоксальные эмболии при ООО (Онищенко Е.Ф., 2006), стеноз аорты при асимметрии трехстворчатого аортального клапана (Земцовский Э.В. с соавт., 2006), тромбоэмболические осложнения при АМПП (Mattioli A.V. et al., 2001).

На основе фенотипического обследования, результатов обследования семьи, анализа внешних и висцеральных признаков врач должен заподозрить то или иное ННСТ. Сказанное делает необходимым знакомство широкого круга врачей с действующими рекомендациями по диагностике наиболее распространенных моногенных ННСТ.

3. ННСТ, имеющие согласованные рекомендации по диагностике

3.1 Синдром Марфана (СМ)

Синдром Марфана — аутомно-доминантное, мультисистемное, плеiotропное ННСТ, характеризующееся высокой вариабельностью клинических проявлений. Диагностика СМ сегодня по-прежнему основана на Гентских критериях (De Paere A. et al., 1996), которые в настоящее время находятся в процессе пересмотра (Ades L; 2007). Необходимость пересмотра подходов к диагностике СМ связана с успехами молеку-

лярной генетики, позволившей изучить природу макромолекул фибриллина, и выявить три его типа. Стало известно также о возможности развития СМ и близких к нему синдромов из-за мутаций в одном из двух генов (*TGFBR1* и *TGFBR2*), которые кодируют рецепторы трансформирующего фактора роста (*transforming growth factor-β* - *TGF-β*) (Neptune E.R. et al., 2003).

В основу алгоритма диагностики СМ положено выделение больших и малых критериев, характеризующих выраженность изменений соединительной ткани в различных органах и системах. Большие критерии свидетельствуют о наличии в соответствующей системе **патологически значимых изменений**. Малые критерии, а в некоторых случаях — один большой критерий, свидетельствуют о **вовлечении** той или иной системы в патологию соединительной ткани. Перечень больших и малых критериев приведен в табл. 1.

Таблица 1

Гентские критерии диагностики синдрома Марфана (De Raere et al., 1996)

Большие признаки	Малые признаки
Костные	
Наличие 4 признаков из 8 нижеследующих: <ol style="list-style-type: none"> 1. Килевидная деформация грудной клетки 2. Воронкообразная деформация грудной клетки, требующая хирургического вмешательства 3. Отношение верхнего и нижнего сегментов тела <0,86 или отношение между размахом рук и ростом ≥ 1.05 4. Положительный тест лучезапястного сустава и большого пальца (Штейнберг) 5. Сколиоз $> 20^\circ$ или спондилолистез 6. Выпрямление локтевого сустава до 170° и менее 7. Медиальное смещение медиальной лодыжки, приводящее к плоскостопию 8. Протрузия вертлужной впадины любой степени (подтвержденная рентгеновским снимком) 	<ul style="list-style-type: none"> • Умеренная воронкообразная деформация грудной клетки • Гипермобильность суставов • Арковидное нёбо со скученностью зубов • Деформации черепа (долихоцефалия*, гипоплазия скуловых костей, энтофтальм, скошенные глазные щели, ретрогнатия)
<p><i>Изменения в костно-скелетной системе соответствуют большому критерию, — патологически значимые изменения, если выявляется не менее 4 из вышеперечисленных 8 больших признаков.</i></p> <p><i>Костно-скелетная система вовлечена, если выявляются:</i></p> <p><i>Не менее 2х больших признаков, или один большой и 2 малых признака.</i></p>	
Зрительная система	
Подвывих хрусталика	<ul style="list-style-type: none"> • Аномально плоская роговица (по результатам кератометрических измерений) • Удлинение передне-задней оси глазного яблока (по данным УЗИ) с миопией • Гипопластическая радужка и гипоплазия сфинктера зрачка

<i>Зрительная система вовлечена, если выявлены два малых признака</i>	
Сердечно-сосудистая система	
<ul style="list-style-type: none"> Расширение восходящей аорты с аортальной регургитацией или без таковой и вовлечением как минимум синусов Вальсальвы; или Расслоение восходящей аорты 	<ul style="list-style-type: none"> Пролапс митрального клапана Расширение ствола легочной артерии при отсутствии клапанного или периферического легочного стеноза или любой другой очевидной причины, в возрасте до 40 лет; Обызвествление митрального кольца в возрасте до 40 лет; Расширение либо расслоение стенки грудной или брюшной аорты в возрасте до 50 лет
<i>Сердечно-сосудистая система вовлечена, если выявлен один большой или один малый критерий</i>	
Легочная система	
<ul style="list-style-type: none"> Отсутствуют 	<ul style="list-style-type: none"> Спонтанный пневмоторакс Апикальные буллы, подтвержденные рентгенограммой грудной клетки
<i>Легочная система вовлечена, если выявляется один малый признак</i>	
Кожные покровы	
<ul style="list-style-type: none"> Отсутствуют 	<ul style="list-style-type: none"> Атрофические стрии, не связанные с выраженными изменениями массы тела, беременностью или частым локальным механическим воздействием Рецидивирующие или послеоперационные грыжи
<i>Кожа вовлечена, если выявлен один малый признак</i>	
Твердая мозговая оболочка	
Пояснично-крестцовая дуральная эктазия, выявленная при КТ или МРТ	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствуют
Отягощенная наследственность	
<ul style="list-style-type: none"> Наличие близких родственников, которые удовлетворяют данным диагностическим критериям; наличие мутации в FBN1, известной в качестве причины возникновения синдрома Марфана; или наличие ДНК маркеров синдрома Марфана 	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствуют
<i>Вовлечение при наличии одного большого признака</i>	

Требования к диагностике СМ различаются в зависимости от данных наследственного анамнеза.

Для обследуемого пациента:

- Если семейный или наследственный анамнез не отягощены, СМ устанавливают при наличии больших критериев, по меньшей мере, в двух различных системах и вовлеченности третьей системы органов.

- В случае установления мутации, которая известна как вызывающая СМ у других, достаточно одного большого критерия в одной системе органов и вовлеченность второй системы органов.

Для лиц, находящихся в родственных отношениях с пациентом, у которого диагностирован синдром Марфана, достаточно наличия большого критерия в семейном

анамнезе, а также одного большого критерия в одной системе органов и вовлеченности другой системы органов.

В случае выполнения Гентских критериев диагностики СМ следует провести молекулярно-генетическое исследование для поиска мутаций генов, кодирующих фибриллин.

С позиций формальной логики в том случае, когда у обследуемого отсутствуют два больших критерия в двух системах и признаки вовлечения третьей системы, диагноз СМ не может быть поставлен. Однако, недавно проведенное международное исследование 1009 пациентов с генетически подтвержденной мутацией гена фибриллина показало, что опасность осложнений (диссекция аорты и необходимость в оперативной вмешательстве) у лиц с неполным набором Гентских критериев практически не отличается от такового в группе лиц с полным набором критериев (Faivre L. et al., 2008).

Из сказанного следует, что многие пациенты, не отвечающие Гентским критериям, требуют не меньшего внимания и медицинского наблюдения. Очевидно, что таких пациентов нельзя отнести к группе здоровых лиц и выраженные отклонения структуры и функции соединительной ткани, выявленные при обследовании у этой категории пациентов следует обозначать как **марфаноподобный фенотип (МПФ)**. Помимо СМ, авторы Гентских критериев выделяют сходные по фенотипическим проявлениям ННСТ.

Наследственные расстройства с частично совпадающими фенотипами, родственные синдрому Марфана

- Врожденная контрактурная арахнодактилия (121050)
- Семейная аневризма грудной аорты (в прошлом это состояние называлось кистозным медионекрозом Эрдхайма). (OMIM 607086)
- Семейное расслоение стенки аорты (132900)
- Семейная эктопия хрусталика (129600)
- Синдром Лоейс-Дитца, (тип 2В; LDS2В) 610380
- MASS — синдром 604308
- Синдром наследственного пролапса митрального клапана (OMIM 157700)
- Синдром Стиклера (наследственная артроофтальмопатия) (108300)
- Синдром Шпрингцена — Гольдберга (182212)
- Гомоцистинурия (OMIM 236200)
- Синдром Элерса — Данло (кифосколиотический тип) (кифосколиотический тип, OMIM 225400; гипермобильный тип, OMIM 130020)
- Синдром гипермобильности суставов (OMIM 147900).

Определенная часть перечисленных синдромов при отсутствии полного набора Гентских критериев СМ и возможности проведения молекулярно-генетических исследований неизбежно окажутся включенными в **марфаноподобный фенотип (МПФ)**. Принципы диагностики МФП будут описаны ниже.

3.2 Синдром Элерса-Данло (СЭД)

Диагностика синдрома Элерса-Данло (СЭД) основана сегодня на Вильфраншских критериях (Beighton et al., 1998). В них вместо ранее признанных десяти выделены шесть типов: классический, гипермобильный, сосудистый, кифосколиотический, артрохалазия, дерматоспараксис. Большие и малые диагностические критерии определены для каждого типа и дополнены по мере возможности данными лабораторных исследований. Ниже приведены разделы классификации, наиболее распространенных типов СЭД (табл. 2).

Таблица 2

Классификация типов Элерса-Данло

Большие критерии	Малые критерии	Молекулярный дефект
Классический тип, АД, OMIM 130000		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Повышенная растяжимость кожи. 2. Широкие атрофические рубцы (проявление слабости тканей) 3. Гипермобильность суставов. 	<p>Гладкая, бархатистая кожа. Моллюскоидные псевдоопухли. Подкожные сферические образования. Осложнения гипермобильности суставов (растяжение сустава, вывихи и подвывихи, плоскостопие) [Beighton and Hogan, 1969]. Мышечная гипотония, задержка развития моторики. Ушибы и кровоподтеки при незначительных ударах. Выраженные проявления растяжимости и слабости тканей (грыжа пищеводного отверстия, анальный пролапс в детском возрасте, цервикальная недостаточность). Хирургические осложнения (послеоперационные грыжи) Генетическая предрасположенность к заболеванию.</p>	<p>Pro alpha 1(V) или Pro alpha 2(V) коллаген цепей типа V Ненормальная структура волокон коллагена по типу «цветной капусты»</p>
Гипермобильный тип, АД, OMIM 130020		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Кожные патологические проявления (гиперрастяжимость и/или гладкая, бархатистая кожа). <p>Генерализованная гипермобильность суставов</p>	<p>Рецидивирующие смещения (подвывихи) суставов. Хронические боли в суставах / конечностях Генетическая предрасположенность к заболеванию.</p>	<p>Мутации генов синтеза коллагена IIIα1, тенаскина X</p>
Сосудистый тип АД, OMIM 130050		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Тонкая, просвечивающая кожа. 2. Артериальная/интестинальная/маточная слабость или разрывы. 3. Обширные кровоподтеки и поверхностное травмирование. 4. Характерный внешний вид лица. 	<p><i>Акрогерия</i>. Гипермобильность малых суставов. Разрыв сухожилий и мышц. Эквиноварусная деформация стопы (косолапость). Варикозные вены в юношеском возрасте. Артериовенозная каротидно-кавернозная фистула. Пневмоторакс/пневмогемоторакс. Недоразвитие десны. Генетическая предрасположенность к заболеванию, внезапная смерть близких родственников.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. аномальная структура коллагена III, вырабатываемого фибробластами 2. мутации гена COL3A1
Кифосколиотический тип AP OMIM 225400		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Генерализованная гипермобильность суставов. 2. Тяжелая мышечная гипотония 	<p>Ранимость кожи, атрофические рубцы. Склонность к гематомам Разрыв артерий. Марфаноидная внешность. Уменьшение размеров роговицы Радиологически значимое нарушение остеогенеза.</p>	<p>Этот тип обусловлен дефицитом коллаген-модифицирующего фермента лизил-гидроксилазы.</p>

с рождения	Семейный анамнез, например, болезнь сибсов.	
3. Врожденный сколиоз, прогрессирующее течение.		
4. Слабость склер и разрыв глазного яблока.		
Артрохалазия АД ОМІМ 130060		
1. Тяжелая генерализованная гипермобильность суставов с рецидивирующими подвывихами.	Повышенная растяжимость кожи. Ранимость кожи, атрофические рубцы. Легко возникающие гематомы Мышечная гипотония. Кифосколиоз Легкий остеопороз (радиологическое исследование)	Выявление электрофорезом цепей рN $\alpha_1(I)$ или рN $\alpha_2(I)$, выделенных из коллагена кожи или из культуры фибробластов кожи
2. Врожденное двустороннее смещение тазобедренного сустава.		Полный или частичный пропуск экзона 6 в сДНК коллагена COL1A1 или COL1A2
Дерматоспараксис АР 305200		
1. Тяжелая форма слабости кожи.	Мягкая, рыхлая текстура кожи. Легко возникающие гематомы	Недостаточная активность проколлаген-пептидазы
2. Провисающая, излишняя кожа.	Преждевременный разрыв плодных оболочек. Большие грыжи (пуповинные, паховые).	Результаты электрофореза цепочек рN $\alpha_1(I)$ и рN $\alpha_2(I)$ из коллагена типа I, выделенных из дермы в присутствии ингибиторов протеазы. Прочие формы АД 130080, 225310, 147900, 130070

Сокращения: АД — аутосомно-доминантный, АР — аутосомно-рецессивный типы наследования

Требования к диагностике синдрома Элерса — Данло

- Для клинической диагностики необходимо наличие хотя бы одного большого критерия. По-возможности диагноз должен быть подтверждён современными лабораторными методами исследования путём проведения гистохимического анализа коллагенов I, III, V типов; ДНК-диагностики, направленной на выявление мутаций в генах коллагенов (COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2), тенасцина-ХВ (TNXB), ферментов, участвующих в созревании молекулы коллагена (PLOD1, ADAMTS2), определения уровня тенасцина-ХВ, лизил-4-гидроксилазы 1, проколлагеновой N-протеиназы в сыворотке крови.

- Малые критерии обладают меньшим уровнем диагностической специфичности. Наличие одного или более малых критериев вносит вклад в диагностику того или иного типа СЭД.

- При отсутствии больших критериев, малые критерии недостаточны для установления диагноза. Наличие малых критериев дает основание полагать наличие состояния, подобного СЭД, характер которого будет выясняться по мере того, как станет известной его молекулярная основа.

Помимо СЭД вышеперечисленные признаки ННСТ могут соответствовать еще целому ряду наследственных заболеваний СЭД:

1. JOINT LAXITY, FAMILIAL 147900
2. CUTIS LAXA 219200
3. OCCIPITAL HORN SYNDROME 304150

Таким образом, наряду с СЭД полностью отвечающим Вильфраншским критериям, существует множество случаев, когда имеется неполный набор критериев. Такие случаи следует относить к **элерсоподобному фенотипу(ЭПФ)**, критерии диагностики которого будут обсуждены ниже.

3.3 Несовершенный остеогенез

Несовершенный остеогенез(НО) (osteogenesis imperfecta) — группа ННСТ, характеризующаяся повышенной ломкостью костей. Для диагностики НО до настоящего времени пользуются критериями Sillence D. O. et al, (1979). НО является заболеванием аутосомно — доминантного типа, однако возможны и спонтанные мутации. Выделяют 4 типа НО, характеризующиеся либо недостаточным количеством, либо низким качеством коллагена. Основными клиническими проявлениями НО являются повышенная ломкость и деформация костей, слабость связочного аппарата суставов, низкий мышечный тонус, маленький рост и голубые склеры.

3.4 Синдром гипермобильности суставов

Из всех ННСТ, имеющих согласованные критерии клинической диагностики синдром гипермобильности суставов (СГМС) наиболее часто встречается в клинической практике. Гипермобильными следует считать суставы с избыточным диапазоном движений. Оценивая диапазон, следует учитывать возраст, пол и этническое происхождение пациента. Известно, что у здоровых людей суставная мобильность снижается с возрастом, у женщин ее уровень выше, чем у мужчин, у выходцев из Азии она наибольшая, а у европейцев наименьшая (Beighton P. et al., 1999). Выраженность ГМС следует оценивать по девятибалльной шкале (табл. 3).

Таблица 3

Девятибалльная шкала гипермобильности P.Beighton (1998)

Тест	Суставы	
	правый	левый
1. пассивно отогнуть назад V палец в пястно-фаланговом суставе более чем на 90°?	1	1
2. пассивно привести I палец к ладонной поверхности руки	1	1
3. пассивно разогнуть локтевой сустав > 10°	1	1
4. пассивно разогнуть коленный сустав > 10°	1	1
5. интенсивно прижать ладони к полу, не сгибая коленей	1	1
Итого	9	
Один балл может быть получен для каждой стороны при манипуляциях 1-4, поэтому показатель гипермобильности составляет максимально 9 баллов.		

Гипермобильность является результатом слабости связок, которая носит наследственный характер. Особую роль в этом отношении играют мутации генов, кодирующих коллаген, эластин, фибриллин и тенасцин X.

Гипермобильность может быть **приобретенной**, поскольку объем движений в суставах может быть увеличен до гипермобильного диапазона под воздействием тренировок. Балетным танцорам, которые не обладают наследственной высокой растяжимостью связок, приходится развивать гипермобильность определенных суставов.

При этом изначально неизменные околоуставные ткани защищают их от травм (McCormack M. et al., 2004).

Синдромом гипермобильности следует называть сочетание признаков ГМС с клинической симптоматикой. Речь идет о частых вывихах и подвывихах суставов, артралгиях, вовлечении вегетативной нервной системы (вегетативная дисфункция). Таким образом, для понимания взаимоотношений между ГМС и СГМС уместно привести формулу Р. Грехама (Keer R., Grahame R., 2003).

Гипермобильность суставов + симптоматика = синдром гипермобильности суставов

Клинические проявления СГМС частично совпадают с таковыми при других ННСТ. К ним, помимо ГМС, относятся повышенная растяжимость кожи, нарушение рубцевания и стрии, марфаноидная внешность, а также остеопения. R. Grahame (2000) полагает, что СГМС и гипермобильную форму ЭДС (ранее именовалась ЭДС, тип III) следует считать синонимами. СГМС, хотя и не уменьшает продолжительность жизни, однако существенно снижает ее качество и влечет за собой возникновение суставных болей и нетрудоспособности.

Ниже приведены критерии для распознавания СГМС (Grahame R. et al., 2000) (табл. 4).

Таблица 4

Пересмотренные диагностические критерии синдрома гипермобильности суставов

Большие критерии	Малые критерии
<ol style="list-style-type: none"> 1. Показатель Бейтона 4/9 или выше (как в момент обследования, так и в прошлом) 2. Артралгия четырех или более суставов более 3 месяцев. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Показатель Бейтона 1,2 или 3/9 (0, 1, 2 или 3, при возрасте пациента 50 и более лет). 2. Артралгия (≥ 3 мес) в 1-3 суставах или боль в спине (≥ 3 мес), спондилез, спондилез/спондилолистез. 3. Смещение/подвывих более одного сустава или одного сустава с неоднократным повторением. 4. Воспаление мягких околоуставных тканей. Три или более повреждения (эпикондилит, тендосиновит, бурсит) 5. Марфаноидная внешность 6. Аномалии кожи: стрии, гиперрастяжимость, тонкая кожа, образование рубцов по типу папиросной бумаги 7. Признаки, связанные с органами зрения: эпикант или миопия, или <i>антимонголоидный разрез глаз</i>. 8. Варикозные вены или грыжа, или выпадение матки / прямой кишки.

Таким образом, диагноз СГМС устанавливают при выявлении ГМС и суставных болей при условии исключения СМ и СЭД. Диагноз СГМС у части пациентов сегодня может быть подтвержден лабораторными исследованиями уровня тенасцина-Х сыворотки крови и при анализе полиморфизма гена тенасцина-Х.

В заключение подчеркнем, что в отличие от других, рассмотренных выше вариантов ННСТ, СГМС встречается достаточно часто, что требует обсуждения алгоритма диагностики этих нарушений.

3.5 Алгоритм диагностики ННСТ

Определенный набор внешних признаков позволяет с высокой вероятностью предположить то или иное ННСТ. Как уже было отмечено, наименьшей диагностической чувствительностью обладают суставные признаки, а гипермобильность суставов может выявляться практически при всех диспластических синдромах и фенотипах. Сочетание костных и суставных признаков дает основание проводить диагностический поиск СМ и родственных ему ННСТ. Выявление признаков, характеризующих изменения кожи, в сочетании с суставными и/или костными признаками указывает на высокую вероятность выявления СЭД. Выявление повышенной ломкости костей, голубых склер в сочетании с низкорослостью дает основание проводить диагностический поиск НО. Наконец, наличие необходимого набора признаков гипермобильности суставов при отсутствии выраженного вовлечения костной системы и кожи может указывать на СГМС.

Исходя из результатов фенотипического и клинического обследования, врач должен направить пациента в медико-генетическую консультацию для проведения молекулярно-генетического, иммуно-гистохимического или иных специальных исследований, позволяющих уточнить диагноз.

Однако, наряду с рассмотренными выше наследственными синдромами, подходы к диагностике которых сегодня согласованы, в широкой клинической практике постоянно встречаются различные синдромы и фенотипы, имеющие общие черты с вышеназванными ННСТ, но не полностью соответствующие согласованным критериям. Эти синдромы и фенотипы, которые будут рассмотрены ниже, хотя и имеют более благоприятный прогноз, намного более распространены и вызывают постоянные диагностические трудности.

4. Наиболее распространенные диспластические синдромы и фенотипы

Число ННСТ, группирующихся в сходные по внешним и висцеральным признакам синдромы и фенотипы, весьма велико. Как было показано выше, особенно часто приходится сталкиваться с синдромами, близкими по своим клиническим проявлениям к СМ. Поскольку идентификация отдельных ННСТ из-за трудностей проведения молекулярно-генетических исследований крайне затруднена, следует использовать принципы группировки синдромов и фенотипов на основе близости их фенотипических проявлений.

В основу такой группировки необходимо положить алгоритмы, основанные на общепринятых подходах и согласованных критериях, обсуждавшихся выше. Именно такие синдромы и фенотипы, отдавая дань отечественной традиции, следует называть «дисплазиями соединительной ткани» (ДСТ).

Ниже приведены наиболее распространенные диспластические синдромы и фенотипы, которые зачастую имеют сходные внешние проявления. В перечень включен и СГМС, алгоритмы диагностики которого рассматривались выше. Все синдромы и фенотипы расположены в порядке убывания их клинической значимости.

Наиболее распространенные синдромы и фенотипы, включенные в понятие ДСТ

1. Пролапс митрального клапана (ПМК)
2. Марфаноидная внешность (МВ)
3. Марфаноподобный фенотип (МПФ)
4. Элерсоподобный фенотип (ЭПФ)
5. Синдром гипермобильности суставов (СГМС)
6. Синдромы со смешанным фенотипом (СФ)
7. Неклассифицируемый фенотип (НКФ)



Видно, что синдромы и фенотипы 1-3 частично совпадают по клиническим проявлениям с синдромом Марфана. Фенотипы и синдромы 4-5 имеют много общих черт с классическим и гипермобильным типами синдрома Элерса — Данло.

В основу распознавания вышеназванных синдромов и фенотипов должны быть положены результаты семейного, генеалогического и фенотипического обследований, данные ЭхоКГ и УЗИ органов брюшной полости и почек. Из множества внешних признаков ННСТ приоритетны те, которые используются в международных рекомендациях в качестве больших и малых критериев ННСТ (см. выше).

Для оценки вовлеченности той или иной системы следует опираться на подходы, изложенные в приведенных выше рекомендациях (Гентские критерии диагностики синдрома Марфана, Вилльфраншские критерии диагностики синдрома Элерса — Данло, Брайтонские критерии диагностики СГМС, рекомендации АНА по ведению больных с клапанной патологией).

Важно подчеркнуть, что диагностика перечисленных синдромов и фенотипов требует не только знания основных признаков и алгоритмов распознавания ННСТ, но и проведения семейного обследования и данных лабораторного исследования метаболизма соединительной ткани.

В силу сказанного, в основу алгоритма диагностики вышеназванных синдромов и фенотипов *следует положить* те же принципы деления признаков на **большие и малые**, как это сделано в согласованных экспертами рекомендациях по диагностике основных ННСТ (см. выше), с использованием того же набора признаков и теми же подходами к оценке их выраженности. При этом как изложено в Гентских критериях, — **большие критерии** свидетельствуют о наличии в соответствующей системе *патологических изменений*. **Малые критерии**, а в некоторых случаях — один большой критерий, свидетельствуют о *вовлечении той или иной системы* в наследственную патологию соединительной ткани.

4.1 Алгоритмы диагностики диспластических синдромов и фенотипов

4.1.1 Проплап митрального клапана (ПМК)

ПМК определяется сегодня по данным ЭходоплерКГ как выбухание одной и/или обеих створок митрального клапана в полость левого предсердия на 2 мм и более над уровнем митрального кольца по горизонтальной оси в парастернальной позиции с миксоматозной дегенерацией (МД) створок или без нее с митральной регургитацией (МР) или без нее (ACC/АНА, Bonow R. O. et al., 2006).

Важно подчеркнуть, что такая формулировка допускает включение в понятие ПМК самых разных вариантов:

- безобидный ЭхоКГ феномен, возникающий из-за избыточной длины створок или их высокой эластичности у лиц молодого возраста, особенно у молодых женщин
- малая аномалия сердца, часто сопровождающая другие классифицируемые и неклассифицируемые диспластические синдромы
- самостоятельный клинически и прогностически значимый синдром. Речь идет о первичном семейном ПМК (*FAMILIAL MITRAL VALVE PROLAPSE — MIM 157700*), далее, — **синдром ПМК** и первичном миксоматозном ПМК (*MIXOMATOUS MITRAL VALVE PROLAPSE — MIM 607829 или MIM 610840*).
- плейотропное проявление некоторых классифицируемых ННСТ (синдромы Марфана, Элерса-Данло и др.)

Лишь при исключении известных классифицируемых ННСТ и принятии решения о клинически значимом генетически детерминированном ПМК диагнозам «Синдром ПМК» или «Первичный миксоматозный ПМК» должно быть отдано предпочтение перед всеми другими перечисленными выше диспластическими синдромами и фенотипами. Само собой разумеется, что для диагностики генетически детерминированного первичного ПМК нельзя ограничиться лишь формально проведенным

ЭхоКГ исследованием в стандартных позициях и необходимо учитывать результаты обследования семьи, фенотипические данные и клиническую картину заболевания.

При отсутствии признаков миксоматозной дегенерации (МД) створок (доказан высокий риск сердечно-сосудистых осложнений при толщине створок 5мм и более) необходима дифференциальная диагностика между синдромом ПМК, ПМК как одной из малых аномалий и вариантом нормы. Диагностика синдрома ПМК должна основываться на клинических и ЭхоКГ данных. Синдром ПМК это сочетание ЭхоКГ-признаков пролабирования створок/створки с клиническими данными (наличие систолического клика и систолического шума, гипотензия и ортостатическая недостаточность, вегетативная дисфункция, аритмический синдром и изменения на ЭКГ). При исключении синдрома ПМК выбухание створок на 2 мм и более над уровнем митрального кольца может быть расценено как один из вариантов МАС, число которых, как известно, тесно коррелирует с количеством выявляемых внешних признаков ННСТ (Ягода А.В., Гладких Н. Н., 2007). Следует помнить и возможности отнесения случаев выбухания створок на 2 мм над уровнем митрального кольца без МР и МД к варианту нормы.

4.1.2 Марфаноидная внешность (МВ)

Диагноз «марфаноидная внешность» должен ставиться в соответствие с Гентскими критериями при наличии признаков **вовлечения** костной системы, при отсутствии клинически значимых признаков вовлечения зрительного аппарата, сердечно-сосудистой и дыхательной систем (см. Гентские критерии, раздел 3.1). Напомним, что костная система **вовлечена**, если выявляются: не менее 2х больших признаков, или один большой и 2 малых признака. Кроме того, вовлечение костной системы может быть диагностировано при наличии 4х малых признаков, характеризующих долихостеномелию. В диагностике вовлечения костной системы следует использовать более мягкие критерии изменения костной системы, чем те, которые приведены в Гентских критериях (Malfait F. et al., 2006).

Признаки марфаноидной внешности

1. Арахнодактилия (симптомы большого пальца + запястья)
2. Сколиотическая деформация позвоночника
3. Воронкообразная деформация грудной клетки
4. Килевидная деформация грудной клетки
5. Отношение размаха рук к росту равен или более 1,03
6. Отношение верхнего (до лонного сращения) и нижнего сегментов тела менее 0,89
7. Отношение длины руки к росту более 11%
8. Отношение длины стопы к росту более 15%

Марфаноидная внешность может быть самостоятельным синдромом (Loeys-Dietz syndrome, type 2B; LDS2B — 610380) или проявлением других ННСТ (синдром Марфана, первичный ПМК, MASS-syndrome, врожденная контрактурная арахнодактилия и др.).

4.1.3 Марфаноподобный фенотип (МПФ)

Марфаноподобный фенотип диагностируют при наличии признаков **вовлечения** костной системы в сочетании с **патологическими изменениями** в одной из висцеральных систем или признаков **вовлечения** еще двух висцеральных систем. Не следует забывать, что для оценки патологических изменений и/или вовлечения костной системы необходимо проведение рентгенологического исследования тазобедренных суставов и КТ или МРТ позвоночника.

Само собой разумеется, что МПФ может включать в себя как случаи СМ с неполными Гентскими критериями, так и целый ряд родственных с СМ ННСТ, которые перечислены в приложении 2. Отметим, что при отсутствии полного набора

Гентских критериев, как показали недавно проведенные исследования (Faivre L. et al., 2008), признаки расширения аорты появляются в более позднем возрасте, что, однако, не снижает опасность развития осложнений.

4.1.4 Элерсоподобный фенотип (ЭПФ)

Элерсоподобный фенотип (ЭПФ) включает в себя широкий диапазон состояний от «неполного» синдрома Элерса — Данло до весьма легких и клинически менее значимых состояний, диагностируемых при наличии признаков вовлечения кожи, мышц, суставов, а также сосудов. Главное условие отнесения пациента к ЭПФ — **наличие не менее 2х малых признаков вовлечения кожи**. (см. Вильфраншские критерии, раздел 3.2). Важно понимать, что в ЭПФ при таком упрощенном алгоритме диагностики включаются некоторые субклинические варианты уже известных шести подтипов, упомянутых в Вильфраншских критериях, так и множество еще не классифицированных вариантов СЭД.

4.1.5 Смешанный фенотип (СФ)

Смешанный фенотип (СФ) следует диагностировать при наличии **признаков вовлечения** костной системы, кожи и гипермобильности суставов (ГМС). Наличие вовлечения костной системы следует оценивать по критериям Malfait F. et al. (2006), приведенным для диагностики марфаноидной внешности (4 из 8 признаков), вовлечение кожи при наличии не менее двух кожных признаков, вовлечение суставов при выявлении гипермобильности суставов на 4 и более баллов по Beighton P. et al. (1999). Такое сочетание признаков (overlap syndrome) вполне допускает одновременное выявление ПМК при условии его клинической и гемодинамической незначимости (отсутствие признаков миксоматозной дегенерации и выраженной МР).

4.1.6 Синдром гипермобильности суставов

Диагностика СГМС были рассмотрены выше (см. раздел 3.4) и основана на Брайтонских критериях, ревидированных позднее R. Grahame (2000). Уместно отметить, что, как и все вышеперечисленные синдромы и фенотипы, СГМС диагностируется лишь на основе общности клинических проявлений и генетически неоднороден. Он может включать в себя не только случаи мутации гена тенаскина-Х, но и других генов, ответственных за формирование структуры и функции иных белков внеклеточного матрикса.

4.1.7 Неклассифицируемый фенотип (НКФ)

Отдавая дань отечественным исследованиям ННСТ, основанным на использовании количественного или балльного подходов к диагностике ННСТ, и позволившим продемонстрировать вклад ННСТ в формирование особенностей клинической картины многих заболеваний внутренних органов, развившихся на фоне признаков дисплазии, следует выделять НКФ. В основу диагностики НКФ, в отличие от всех вышеназванных положен количественный принцип. Заключение о НКФ следует выносить при выявлении не менее **шести малых** внешних и/или висцеральных признаков ДСТ, при условии исключения всех вышеназванных синдромов, наличияотягощенного по ННСТ семейного анамнеза и лабораторных данных, подтверждающих нарушение метаболизма соединительной ткани.

4.1.8 Недиагностические заключения о нарушениях соединительной ткани

Исходя из данных литературы о возможности использования количественного и/или балльного подхода в распознавании ДСТ, следует продолжить исследования клинической значимости признаков ННСТ на основе количественного подхода. Речь

идет о случаях выявления увеличенного числа внешних или висцеральных признаков дисплазии.

Повышенная диспластическая стигматизация(ПДС)

1. Наличие 3-5 малых внешних признаков дисплазии
2. Различные сочетания малых костных, кожных и суставных признаков, наличие которых не позволяет классифицировать один из вышеперечисленных синдромов и фенотипов

Повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация (ПДСв)

- Наличие единичных малых внешних фенов дисплазии
- Наличие 3 и более малых аномалии сердца, включая удлинение створок митрального клапана или легкой ПМК без признаков МР и миксоматоза и/или соединительнотканного каркаса других внутренних органов (дистопия почек, висцероптоз, рефлюксная болезнь, рецидивирующий пневмоторакс, трахеобронхомегалия, геморрагический синдром и др.)

Два вышеназванных заключения не являются диагностическими и лишь дальнейшее накопление научных данных и клинических наблюдений позволит уточнить клиническую значимость такого подхода.

4.2 Дифференциальная диагностика наиболее распространенных диспластических синдромов и фенотипов

Учитывая сходство симптоматики и возможность выявления сходных внешних признаков при различных диспластических синдромах, вопросы дифференциальной диагностики требуют уточнения:

- наличие признаков, позволяющих поставить диагноз «Синдром ПМК или первичный миксоматозный ПМК» исключает возможность любого из перечисленных ниже синдромов и фенотипов.

- диагноз «марфаноидная внешность» ставят при наличии критериев вовлечения костной системы и при отсутствии признаков вовлечения других органов и систем, характерных для синдрома Марфана.

- наибольшие трудности возникают при дифференциальной диагностике МПФ и ЭПФ фенотипов, поскольку при первом могут иметься признаки вовлечения кожи, точно так же, как при элерсоподобном фенотипе — изменения костной системы. В подобных случаях при дифференциальной диагностике следует учитывать выраженность и количество признаков изменений скелета и кожи. Вероятность ЭПФ существенно повышается при наличии двух и более кожных признаков и отсутствии признаков долихостеномелии.

- синдромы со смешанным фенотипом (СФ) должны диагностироваться при наличии признаков вовлечения костной системы, кожи и суставов. Выявление СФ не исключает выявления МАР, в том числе и МАС.

- диагнозы МПФ или ЭПФ исключают возможность **неклассифицируемого фенотипа**

- Заключение о НКФ возможно лишь при отсутствии критериев диагностики других вышеназванных синдромов и фенотипов.

- ПДС и ПДСв занимают последние места в иерархии заключений, а оценка их клинической значимости требует проведения специальных исследований.

Диагностика вышеназванных синдромов и фенотипов требует не только знания внешних признаков, но и обследования состояния других органов и систем и, прежде всего, сердечно-сосудистой. Особое место в диагностике вовлечения сердца и сосудов в диспластический процесс занимает эхокардиография, без которой сегодня невозможно исключить наследственную патологию аорты и митрального клапана. Именно

на результатах ЭхоКГ-исследования основана диагностика MASS-фенотипа и пролапса митрального клапана.

4.3 Возрастные аспекты диагностики ННСТ

Генетический дефект может проявляться в разные возрастные периоды и, чем раньше они выявляются, тем более выражена клиническая картина заболевания и тяжелей прогноз. В процессе роста и развития организма происходит накопление дефектов в системе соединительной ткани (белки внеклеточного матрикса, ферменты, клетки). Время появления клинических признаков различных ННСТ зависит от временных закономерностей генной экспрессии, пенетрантности генов и характера факторов внешней среды.

Убедительно показано, что в раннем детском возрасте диагноз СМ вызывает особые затруднения и возможен на основе клинических данных лишь в 56% случаев (Faivre L. et al. 2008). С другой стороны, диагностика СГМС по клиническим признакам гипермобильности просто невозможна у детей и подростков до 16 лет.

Говоря о возрастных аспектах проблемы, следует подчеркнуть, что многие признаки, обычно ассоциирующиеся с ННСТ, могут быть связаны с процессами старения (сколиотическая деформация позвоночника, плоскостопие, варикозная болезнь и др.), что затрудняет диагностику многих синдромов и фенотипов у лиц старших возрастных групп. Другие (мобильность суставов) с возрастом уменьшаются, что также требует целенаправленного сбора анамнеза для уточнения диагноза СГМС. Наибольшей чувствительностью и специфичностью для клинической диагностики ННСТ обладают костные признаки.

4.4 ННСТ и МКБ X

В МКБ-X отражены основные моногенные ННСТ и несколько наследственных синдромов, отнесенных к группе DST:

1. Q 78.0 Незавершённый остеогенез. Врождённая ломкость костей.
2. Q 79.6 Синдром Элерса-Данло
3. Q 87.4 Синдром Марфана
4. I 34.1 Пролапс митрального клапана
5. M 35.7 Гипермобильный синдром разболтанности, излишней подвижности.

Семейная слабость связок.

При кодировании диагноза у пациента с синдромами и фенотипами не классифицированными в МКБ (марфаноидная внешность, марфаноподобный фенотип и др.) следует использовать ведущие клинические проявления, рубрифицированные в МКБ. Для описания полиорганных поражений зачастую недостаточно одного шифра, лишь совокупность кодов МКБ позволяет отразить уникальный набор признаков ННСТ у конкретного пациента.

При формулировке диагноза пациента с признаками ННСТ необходимо стремиться на основании результатов обследования диагностировать диспластические синдромы и фенотипы, а диагноз НКФ использовать для случаев, когда классифицировать диспластический синдром или фенотип не представляется возможным. При этом в любом случае при формулировке диагноза следует указывать имеющиеся у пациента признаки DST, формируя, таким образом, «портрет» пациента, понятный врачу последующего контакта.

В приложении 6 приведены примеры формулировки диагнозов у лиц с различными диспластическими синдромами и фенотипами.

5. Тактика ведения и лечение пациентов с ННСТ

Усилия исследователей сегодня направлены на поиск генно-инженерных методов для коррекции генетических дефектов, лежащих в основе ННСТ. Вместе с тем, реальная помощь пациентам сегодня лежит в сфере практической медицины

и заключается в разработке общих мероприятий по диагностике и лечению ННСТ в целом и методов профилактики и лечения отдельных форм.

5.1 Общие подходы к лечению ННСТ

Общие подходы к лечению ННСТ и, прежде всего, ДСТ должны включать в себя рекомендации по психологической поддержке, режиму дня и двигательной активности, диетотерапии, физическим методам лечения, медикаментозной терапии метаболического характера.

Несмотря на низкий уровень доказательности (С или D), всем пациентам с признаками ННСТ рекомендуется проводить курсовые приемы основных групп препаратов прямо и опосредованно воздействующих на метаболизм соединительной ткани.

1 Группа: стимуляторы коллагенообразования — витамин С (аскорбиновая кислота), кроме случаев кальциурии и оксалатно-кальциевой кристаллурии, кальцитрин [АО «Эндокринные препараты, Литва», стекловидное тело, L-карнитин, карнитина хлорид (НПК «ЭХО», Россия), солкосерил [Solco Basel, Швейцария] в сочетании с витаминами группы В (В1, В2, фолиевая кислота, В6) и микроэlementными добавками, содержащими ионы Cu^{2+} , Zn^{2+} (цинкит, Вёрваг Фарма, Германия), Mg^{2+} (Магнерот Вёрваг Фарма, Германия) Mn^{2+} и др.;

2 Группа: корректоры нарушения синтеза и катаболизма гликозаминогликанов — хондроитинсульфан [Pierre Fabre Med., Франция], ДОНА (глюкозаминосульфат) [Rottafarm, Франция], БАД, содержащие гликозаминогликаны — глюкозамин [Хелси Джойнтс, Джойт Флекс], румалон [Rovarpharm AG, Швейцария].

3 Группа: стабилизаторы минерального обмена — альфа-кальциферол (витамин D2), кальций-Д3-никомед [Nycomed Pharma, Россия], Витрум кальциум с витамином D, остеогенон [Pier Fabr, Франция], кальцимакс [Atlantic Essencial Prod. Inc, США] и др.

4 Группа: корректоры биоэнергетического состояния организма — АТФ, фосфаден, рибоксин, милдронат, лецитин, янтарный эликсир, лимонтар, БАДы, содержащие комплексы эссенциальных аминокислот (кофермент Q10 — Кудесан, L-карнитин — Элькар, Лецитин, Лецитин-Холин и др.) [Nutri Power, США].

Примерная схема курсовой метаболической терапии пациентов с ННСТ

1-й курс:

- магнерот по 2 таблетки 3 раза в день в течение 1 недели, далее — 2-3 таблетки в сутки до 4 месяцев;
- пролин 0,5 3 раза в день 2 месяца
- аскорбиновая кислота (при отсутствии оксалатурии и семейного анамнеза мочекаменной болезни) до 0,6 г в день — 4 недели;
- милдронат 5 мл раствора в/в на аутокрови № 10, далее — по 250 мг 2 раза в день 12 дней;
- затем актовегин по 5-10 мл в/в струйно № 10, затем по 200 мг 3 раза в день внутрь перед едой 4 недели.

2-й курс:

- сульфат меди 1% раствор, 10 капель на прием 3 раза в день, 4 недели;
- структум 500 мг 2 раза в день во время еды 4 месяца;
- кальций-форте 500 мг/сут 1-2 месяца.
- мексидол 2-4 мл в/в струйно на 10 мл изотонического раствора натрия хлорида № 10, затем 0,25-0,50 г в сутки в 2-3 приема до 2-6 недель.

3-й курс:

- цинкит по 1 таблетке 2 раза в день 2-4 месяца;
- пролин 0,5 3 раза в день 2 месяца
- предуктал 0,02 в таблетках, по 1 таблетке 3 раза в день 2 месяца.

Кроме общих мер, направленных на улучшения метаболизма соединительной ткани, следует использовать целый ряд лечебных и профилактических мероприятий, которые определяются особенностями течения и характером осложнений отдельных форм ННСТ а также основными сердечно-сосудистыми синдромами, которые сопровождают ННСТ, которые будут рассмотрены ниже.

5.2 Сосудистый синдром. диссекция и разрыв аорты

Сосудистые поражения весьма часто сопутствуют различным формам ННСТ. Речь идет о расширении аорты и легочной артерии, формировании сосудистых аневризм. Известны мутации рецепторов TGF β R1 или TGF β R2, которые могут приводить не только к развитию Loeys-Dietz синдрома, но и к фенотипически близкому сосудистому типу СЭД, которые создают предрасположенность к агрессивным и широко распространенным сосудистым заболеваниям (Loeys B.L. и соавт., 2006).

Формирование аневризмы восходящей аорты, сопровождающееся развитием таких осложнений как диссекция и разрыв аорты, — типичные осложнения синдрома Марфана и родственных ему синдромов (сосудистый тип СЭД и синдром Loeys-Dietz). Развитие аневризмы брюшного отдела аорты связывают с высоким сывороточным уровнем тенаскина-Х и уменьшением его содержания в аневризматической ткани (Zweers M.C. и соавт., 2006).

Разрывы и диссекции аневризмы аорты ежегодно становятся причиной от 1% до 2% от всех случаев смерти в промышленно развитых странах и 50 000 смертей в США (Pearson G.D. и соавт., 2008). За последние 40 лет средняя продолжительность жизни при синдроме Марфана возросла приблизительно на одну треть (Keane M, Pyeritz R., 2008). Это стало возможным, благодаря совершенствованию диагностической техники и успехам кардиохирургии. В силу сказанного, основным направлением в лечении СМ является профилактика этих осложнений.

5.2.1 Тактика ведения, профилактика и лечение

При дилатации аорты показан постоянный контроль за уровнем АД, прием бета-адреноблокаторов (БАБ) независимо от возраста. Профилактическое действие этой группы препаратов наиболее выражено при диаметре аорты более 4 см. Факторами риска расслоения аорты следует считать увеличение диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы более 5 см, быстрый темп нарастания дилатации аорты (более 5% или 2 мм в год у взрослых), а также указание на расслоение аорты у близких родственников. Детям с синдромом Марфана рекомендуют динамическое ЭхоКГ-наблюдение с интервалом в 6-12 месяцев с учетом диаметра корня аорты. Хирургическое вмешательство для профилактики расслоения и разрыва аорты показано при ее расширении на уровне синусов Вальсальвы до 5.0 см (Keane M.G. et al., 2008). Беременность у лиц с синдромом Марфана увеличивает риск расслоения аорты.

5.3 Клапанный синдром. пролапс митрального клапана

При ННСТ часто встречается пролабирование различных клапанов сердца, среди которых пролапс митрального клапана (ПМК), благодаря своей распространенности, доступности для диагностики и клинической значимости занимает особое место. Именно изучению клинической значимости ПМК посвящена основная литература, касающаяся проблемы ННСТ. Вопросы ведения пациентов с ПМК стали предметом рассмотрения Американской коллегии кардиологов и рабочей группы Американской ассоциации сердца (Bonow R.O. et al., 2006). В силу сказанного на вопросах диагностики и тактики ведения пациентов с ПМК следует остановиться подробнее. В настоящих рекомендациях речь идет лишь о синдроме ПМК и наследственном миксоматозном ПМК.

5.3.1 Принципы диагностики

Основным методом диагностики ПМК является двухмерная ЭхоКГ. ПМК диагностируют при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана за линию кольца митрального клапана в парастернальной продольной позиции на 2 мм и более (Freed L.A. et al., 2002), в особенности при смещении зоны кооптации створок за линию кольца. Наличие изолированного смещения передней створки за линию кольца митрального клапана в четырехкамерной верхушечной позиции недостаточно для диагностики ПМК, это служит основной причиной его гипердиагностики.

5.3.2 Особенности течения и стратификация риска при ПМК

Вопросам стратификации риска развития осложнений и внезапной сердечной смерти при ПМК посвящена большая литература как у нас в стране (Сторожаков Г.И. с соавт., 2002) так и за рубежом (Takamoto T. et al., 1991; Zuppiroli A. et al., 1994, Vonow R. et al. 2006). В соответствие с общепризнанными сегодня подходами стратификация риска при ПМК должна основываться прежде всего на оценке степени выраженности митральной регургитации и определении толщины створки/ок митрального клапана. Последняя характеризует наличие и степень выраженности их миксоматозной дегенерации. При толщине створки 5 мм и более достоверно повышается суммарная вероятность внезапной смерти, эндокардита и церебральных эмболий ($p < 0,02$), вероятность развития митральной недостаточности (26% vs. 3,1%; $p < 0,001$), разрыва хорд, желудочковых нарушений ритма ($p < 0,001$) и такие пациенты могут быть отнесены к группе высокого риска.

Большинство пациентов с ПМК, без признаков МД створок и МР менее II степени, могут быть отнесены к группе низкого риска с благоприятным прогнозом (Allen H. et al., 1974; Mills P. et al., 1977). Ожидаемая продолжительность жизни у них соответствует таковой в общей популяции (Devereux R.V. et al., 1982).

Неблагоприятное течение ПМК заключается в нарастании МР, приводящей к дилатации ЛЖ и ЛП, развитию фибрилляции предсердия, систолической дисфункции ЛЖ и застойной сердечной недостаточности. Возникновение и быстрое прогрессирование МР может быть обусловлено разрывом миксоматозно измененных хорд (Fontana M.E. et al., 1991).

Наличие измененных створок при ПМК повышает риск развития инфекционного эндокардита, хотя в целом его вероятность в популяции пациентов с ПМК является крайне низкой (Clemens J.D. et al., 1982; Devereux R. V. et al., 1994). Мозговая эмболия являются основной причиной неврологической симптоматики (транзиторные ишемические атаки и инсульты) у пациентов с ПМК, риск эмболии у них выше, чем в общей популяции (Wilson L.A. et al., 1977; Barnett H. J. et al., 1980). Внезапная смерть является редким осложнением ПМК (менее 2% случаев при длительном наблюдении, с ежегодной смертностью менее 1%). Основной причиной внезапной смерти при ПМК являются желудочковые тахикардии (Vohra J. et al., 1993). Наибольшая ее частота наблюдается при семейных формах ПМК.

5.3.3 Образ жизни

Большинству пациентов с ПМК показаны обычный образ жизни и регулярные физические тренировки. В особенности это относится к пациентам, у которых ПМК не сопровождается клинической симптоматикой (Zuppiroli A. et al., 1995; Rosen S. E. et al., 1994). Ограничение больших физических нагрузок или занятий соревновательным спортом рекомендовано при наличии умеренной дилатации левого желудочка, его дисфункции, неконтролируемой тахикардии, удлинении интервала QT, синкопальных состояниях, расширении корня аорты (Fontana M.E. et al., 1991). При наличии изолированного ПМК беременность не противопоказана.



5.3.4 Особенности ведения пациентов с ПМК

Бессимптомные пациенты с ПМК и пациенты с ПМК без МР следует клинически обследовать каждые 3-5 лет. Повторное ЭхоКГ-исследование не показано, и выполняется только при наличии признаков высокого риска при первичном ЭхоКГ исследовании, а также в случае подозрения на наличие значимой МР или иного сердечно-сосудистого заболевания. Пациенты высокого риска или имеющие умеренно выраженную или тяжелую митральную недостаточность должны обследоваться не реже одного раза в год. Пациентам с тяжелой митральной недостаточностью, имеющим клиническую симптоматику или нарушение систолической функции левого желудочка показано кардиохирургическое лечение (Bonow R.O. et al., 2006).

5.3.5 Лечение

Пациенты с ПМК с жалобами, обусловленными повышением тонуса или реактивности симпатической нервной системы (сердцебиение, кардиалгии, одышка), часто положительно реагируют на терапию БАБ (Schaal S.F. et al., 1992). В ряде случаев достаточно отказаться от таких стимуляторов как кофеин, алкоголь и курение. Ортостатическую симптоматику (постуральная гипотензия и сердцебиение) можно уменьшить повышением потребления жидкости и соли, ношением компрессионного белья, в тяжелых случаях приемом минералокортикоидов. Нарушения ритма могут потребовать дополнительного лечения (Bonow R.O. et al., 2006).

Прием ацетилсалициловой кислоты (75-325 мг/сут) показан пациентам с ПМК с транзиторными ишемическими атаками на синусовом ритме и без тромбов в левом предсердии. Эти пациенты должны избегать употребления оральных контрацептивов и курения. Приемом ацетилсалициловой кислоты можно ограничиться у пациентов с ПМК, перенесшим инсульт, но не имеющих признаков МР, фибрилляции предсердий, тромбов в левом предсердии или утолщения (5 мм и более) створок митрального клапана. При наличии этих осложнений или неэффективности ацетилсалициловой кислоты показан прием варфарина с целевым МНО 2,0-3,0.

У пациентов с ПМК и фибрилляцией предсердий выбор между терапией аспирином и варфарином определяется возрастом (моложе или старше 65 лет), наличием МР, утолщения и избыточности створок митрального клапана, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Важно подчеркнуть, что вопрос о назначении аспирина или варфарина должен решаться после исследования системы гемостаза у больного.

Антибиотики для профилактики инфекционного эндокардита при всех манипуляциях сопровождающихся бактериемией, назначают пациентам с ПМК, в особенности при наличии МР, утолщения створок, удлинении хорд, дилатации левого желудочка или предсердия.

Некоторые исследования говорят о возможном дефиците магния как причины ПМК у некоторых пациентов. Эффективность препаратов магния при первичном ПМК была показана в работах отечественных и зарубежных авторов (Степура О.Б. и др., 1999, Lichodzevska V. et al., 1997, Пшепий А. Р., 2008). Через шесть месяцев регулярного приема препарата магнерот (по 1,0×3 раза в день) не только нормализовались ЧСС и уровень АД, снизилось число эпизодов нарушений ритма, но и достоверно уменьшилась глубина пролабирования створок митрального клапана. Кроме того, отмечены значительное уменьшение выраженности изменений кожи и деструкции и дезорганизации коллагеновых и эластических волокон. Приведенные данные дают основание для проведения пациентам с ПМК курсов метаболической терапии, включающих препарат — «Магнерот» (см. схему, стр. 2)

Хирургическое лечение показано при тяжелой митральной недостаточности, в особенности, обусловленной разрывом хорд, приводящим к формированию молодящей створки митрального клапана. В большинстве случаев при ПМК эффективна

реконструктивная операция (в особенности при поражении задней створки) с лучшим долговременным прогнозом по сравнению с протезированием митрального клапана (Bonow R.O. et al., 2006).

5.4 Синдром вегетативной дисфункции

Вегетативная дисфункция (ВД) является одним из наиболее распространенных синдромов, сопровождающих различные ННСТ. (Гордон И.Б. и др., 1984, Gazit Y. et al., 2004). Высокая частота ВД, видимо, обусловлена наследуемыми особенностями лимбико-ретикулярного комплекса, включающего в себя гипоталамус, ствол и височные доли мозга. По данным литературы у большинства пациентов с ННСТ выявляется повышенный симпатический тонус и/или повышенная симпатическая реактивность. При выявлении признаков ВД показано проведение комплексной терапии включающей общие мероприятия (см. выше) и медикаментозную поддержку с использованием БАБ при выраженной гиперсимпатикотонии.

5.5 Аритмический синдром и внезапная смерть

Нарушения сердечного ритма и проводимости частый спутник различных ННСТ. В основе развития аритмий при этих состояниях лежат как аномалии структуры и функции проводящей системы сердца (дисфункция синусового узла и синоатриальной зоны, добавочные проводящие пути и межфасцикулярные соединения), так и те гемодинамические нарушения, которые возникают при регургитации крови из-за пролапса клапанов. Определенную роль в развитии нарушений ритма и проводимости при ННСТ могут играть и ВД и нарушения баланса электролитов (гипомагниемия, гипокалиемия). Терапевтическая тактика в каждом конкретном случае определяется характером и выраженностью аритмии, наличием сопутствующей патологии и метаболических нарушений.

5.6 Варикозное расширение вен

В основе варикозной болезни (ВБ), чрезвычайно распространенного заболевания часто лежат наследственная слабость венозной стенки и нарушение структуры и функции венозных клапанов. Эти нарушения часто связаны с различными формами ННСТ. О взаимосвязи ВБ с ННСТ можно говорить достаточно уверенно при положительном семейном анамнезе и в случае появления расширения вен нижних конечностей или геморроя у лиц молодого возраста. У лиц старших возрастных групп появление варикоза может быть связано с беременностью и родами, влиянием профессиональных вредностей и инволютивными процессами в процессе старения.

ВБ требует выполнения рекомендаций по образу жизни и двигательной активности, лечения венотониками, консультации сосудистого хирурга для определения показаний к хирургическому лечению.

Заключение

Диагностика и лечение ННСТ, — один из самых сложных разделов медицинской науки. К ННСТ относятся не только редко встречающиеся моногенные формы, но и целый ряд генетически неоднородных, но близких по своим фенотипическим и клиническим проявлениям форм ННСТ, которые следует называть дисплазиями соединительной ткани. На основе принципов, заложенных в основу диагностики различных моногенных форм ННСТ (большие и малые признаки и критерии диагностики, понятия о вовлечении и патологическом изменении органа и/или системы) следует выделять классифицируемые ДСТ (ПМК, МВ, МПФ, ЭПФ, СФ, СГМС), а в тех случаях, когда ННСТ не удается классифицировать, — говорить о НКФ.

На основе предлагаемого подхода врач должен определить показания для медико-генетического консультирования, дать рекомендации по планированию семьи, определить тактику ведения пациентов с различными наследственными нарушениями и наметить план лечения, направленного на коррекцию выявленных нарушений, улучшение качества жизни, профилактику возможных осложнений. Дальнейшее накопление знаний в области диагностики различных видов ННСТ, многоцентровые рандомизированные исследования, направленные на поиск эффективных методов лечения и профилактики станут основанием для дальнейшего совершенствования наших знаний в этой области медицины и совершенствования рекомендаций по диагностике и лечению ННСТ. Очевидно также, что для работы над рекомендациями по ведению больных с различными ННСТ необходимы усилия врачей самых разных специальностей.

Примеры диагнозов

А. Диагноз основной: **Синдром Марфана**. Аневризма восходящего отдела аорты. Пропалс передней створки митрального клапана. Миксоматозная дегенерация I степени передней створки митрального клапана с пролабированием II степени. Пропалс септальной створки трикуспидального клапана I степени.

Осложнения: Митральная регургитация II степени. Трикуспидальная регургитация I степени. Желудочковая экстрасистолия по типу тригеминии.

В. Диагноз основной: **Синдром Элерса-Данло**. Классический тип. Пропалс передней створки митрального клапана I степени. Небольшая аневризма межпредсердной перегородки.

Осложнения: Митральная регургитация I степени. Редкая суправентрикулярная экстрасистолия.

С. Диагноз основной: **MASS-фенотип**. Расширение восходящего отдела аорты до 3,7 см. Пропалс обеих створок митрального клапана 4 мм. Признаки умеренного вовлечения костной и кожной систем и органов брюшной полости.

- Килевидная деформация грудной клетки
- Продольное плоскостопие 1 ст.
- Висцероптоз,

Осложнения: Митральная регургитация 1-II степени.

Д. Диагноз основной: **Синдром пролапса митрального клапана**. Позднесистолический пролапс задней створки митрального клапана до 5 мм. Признаки выраженного вовлечения костной и суставной систем, а также внутренних органов.

- Марфаноидная внешность
- Воронкообразная деформация грудной клетки II степени
- Асимметричный трехстворчатый аортальный клапан
- Множественные хорды левого желудочка
- Соматоформная вегетативная дисфункция.

Осложнения: Митральная регургитация II степени. Предсердная экстрасистолия.

Е. Диагноз основной: **Первичный миксоматозный пролапс митрального клапана**. Миксоматозная дегенерация митральных створок II-III степени. Признаки выраженного вовлечения скелетной, кожной и суставной систем.

- Килевидная деформация грудной клетки 1 ст.
- Грыжа белой линии
- Гипермобильность суставов (4/9 по Бейтону)

Осложнения: Митральная регургитация II степени.

Ф. Диагноз основной: **Синдром гипермобильности суставов**.

- Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.
- Соматоформная вегетативная дисфункция.

Осложнения: Привычный вывих правого локтевого сустава Гастроэзофагальный рефлюкс II степени. Хронический эзофагит.

Глоссарий

1. Акрогерия — (acrogeria; акро- + греч. geron старик; син.: Готтрона акрогерия, Готтрона синдром) наследственная болезнь, характеризующаяся врожденной атрофией кожи конечностей, наиболее выраженной на кистях и стопах, в сочетании с их гипоплазией; наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
2. Апикальные буллы — располагающийся субплеврально в верхних долях легких понимаемый эмфизематозный участок легкого, превышающий в диаметре 1 см.
3. Арахнодактилия — (arachnodactylia; арахно- + греч. daktylos палец; паучья кисть)
4. Варикоцеле — варикозное расширение вен яичка и семенного канатика
5. Долихосигма — dolichosigma; греч. dolichos длинный + анат. [colon] sigmoideum сигмовидная ободочная кишка) — аномалия развития сигмовидной кишки, характеризующаяся ее удлинением.
6. Долихостеномелия (dolichostenomelia; долихо-длинный + греч. Stenos- узкий + melos часть тела, конечность) диспропорционально длинный размер конечностей диагностируется при измерении длины сегментов туловища
7. Долихоцефалия (dolichocephalia; долихо- + греч. kephalē голова; син.: длинноголовость, долихоцефалия)
8. Миоз (miosis; греч. meiosis — уменьшение, убыль) — сужение зрачка (диаметр менее 2,5 мм).
9. Ретрогнатия — (retrognathia; ретро- + греч. gnathos челюсть) сдвиг верхней челюсти назад при ее нормальных размерах.
10. Рубцы атрофические — плоские, мягкие, малоподвижные в результате атрофии клетчатки под ними. Кожа рубца истончена, не выступает над здоровой кожей.
11. Спондилолистез — смещение позвонков относительно друг друга
12. Стрии атрофические — растяжки на коже, возникшие в результате истончения и утраты эластичности ее внутренних слоев и разрушении пучков коллагеновых волокон
13. Трабекула нормальная — мышечный тяж, плотно примыкающий к эндокарду желудочка
14. Трабекула аномальная — мышечный или фиброзно-мышечный тяж, не плотно примыкающий к эндокарду желудочка или соединяющий стенку желудочка с межжелудочковой перегородкой
15. Трахеобронхиальная дискинезия — повышенная подвижность стенок трахеи и бронхов: расширение при вдохе и сужение просвета на выдохе
16. Трахеобронхомалиция — (tracheobronchomalacia) диффузное или очаговое размягчение хрящей трахеи и бронхов связанное с врожденными морфологическими дефектами хрящевого и соединительно-тканного каркаса трахеи и бронхов
17. Трахеобронхомегалия — (синдром Мунье-Куна) представляет собой врожденное чрезмерное расширение трахеи и крупных бронхов
18. Хорда левого желудочка истинная — фиброзный тяж, соединяющий папиллярную мышцу со створкой клапана
19. Хорда левого желудочка ложная — фиброзно-мышечный или фиброзный тяж, соединяющий папиллярные мышцы между собой или со стенкой желудочка или межжелудочковой перегородкой
20. Эпикантус — поперечная кожная складка около внутреннего угла глаза, обычно двусторонняя.
21. Энофтальм — (от греч. en — в, внутри и ophthalmos — глаз), глубокое положение глазного яблока в глазнице.

Подготовила Ефремова О.А.

Полный текст рекомендаций читайте на сайте www.cardiosite.ru

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Адрес: 308007, г. Белгород, ул. Студенческая, 14 (общ. №3, 1 эт.)

Тел.: (4722) 30-18-79, 30-13-74

Руководитель: Григоренко Александр Петрович

НИЛ профилактической и восстановительной медицины БелГУ была создана решением Ученого Совета БелГУ 30 января 2006 г. Целью создания лаборатории является научно-исследовательская работа, подготовка высокопрофессиональных педагогических и врачебных кадров, хозрасчетная деятельность.

Научно-исследовательскими направлениями лаборатории являются:

- разработка вопросов этиологии, патогенеза, профилактики и безмедикаментозного лечения хронических неинфекционных болезней человека (диабет II типа, атеросклероз, гипертоническая болезнь, ИБС, ожирение и др.);
- разработка принципов и методов донозологической диагностики и оздоровительно-реабилитационных мероприятий у пациентов с риском возникновения сосудистых заболеваний головного мозга;
- изучение механизмов старения и разработка оздоровительно-реабилитационных программ по увеличению продолжительности жизни человека;
- разработка вопросов оценки уровня здоровья здоровых людей, мониторинга уровня здоровья, создания базы данных уровня здоровья школьников, студентов и сотрудников БелГУ, разработка паспортов здоровья и оздоровительно-реабилитационных программ;
- разработка вопросов оптимизации диагностики синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей.

Научные исследования, педагогическая и хозрасчетная деятельность проводятся на базе диагностического отдела НИЛ профилактической и восстановительной медицины, расположенной по адресу: ул. Студенческая, 14, общ. №3 БелГУ, тел: 30-18-79, 30-13-74.

В настоящий момент на базе НИЛ выполняются следующие научные проекты:

1. «Значимость транскраниальной магнитной стимуляции и когнитивных вызванных потенциалов Р300 в диагностике синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей». Подготовлена к защите кандидатская диссертация соискателем – врачом функциональной диагностики «МУЗ городская детская поликлиника № 4» Пироговой Е.А. Создан диагностический алгоритм синдрома, осуществляется процесс внедрения в ЛПУ г. Белгорода и области.

2. «Зависимость возникновения вегетативной дисфункции у школьников и студентов младших курсов от уровня их соматического здоровья». Выполняется кандидатская диссертация соискателем – клиническим ординатором Волковым Д.А. Доказана взаимосвязь между низким уровнем здоровья студентов и частотой возникновения у них вегетативной дисфункции. Принята к печати статья в журнал из перечня

ВАК. Создается комплекс оздоровительно-реабилитационных мероприятий для коррекции вегетативной дисфункции.

3. «Динамика медико-социальных показателей у пациентов с сосудистой патологией на фоне комплекса проводимых мероприятий: организационных, диагностических и оздоровительно-реабилитационных». Выполняется кандидатская диссертация соискателем – главным врачом областного центра восстановительной медицины и реабилитации Свергузовым А.М. Оптимизирован оздоровительно-реабилитационный комплекс. Осуществляется набор материала.

4. «Разработка и реализация принципов и методов охраны и укрепления здоровья в БелГУ». Проект выполняется профессором Григоренко А.П. Разработан диагностический и оздоровительно-реабилитационный комплекс по профилактике осложнений инсультов и инфарктов миокарда у лиц среднего и пожилого возраста. Разработан лечебный комплекс по замедлению старения и увеличению продолжительности жизни. Осуществляются дальнейшие исследования, а также процесс апробации и внедрения методик в практику.

5. «Прегаивидарная профилактика акушерских и перинатальных осложнений у женщин с метаболическими нарушениями». Выполняется кандидатская диссертация аспирантом кафедры акушерства и гинекологии Ивановой А.Ю.

Подготовка профессиональных, педагогических и врачебных кадров

В 2008 году для преподавателей БелГУ на базе НИЛ было организовано и проведено 2 цикла: цикл усовершенствования по специальности «Рефлексотерапия» и цикл профессиональной переподготовки по специальности «Мануальная терапия». На базе НИЛ в 2008 -2009 году для врачей области и преподавателей БелГУ осуществлялась профессиональная переподготовка по специальности «Восстановительная медицина», а также подготовка врачей интернов и клинических ординаторов.

Хозрасчетная деятельность в НИЛ осуществляется в соответствии с имеющимися в БелГУ лицензиями на врачебную деятельность.

Подготовил Григоренко А.П.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Бабий Л.Н.** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения инфаркта миокарда и восстановительного лечения Национального научного центра «Институт кардиологии им. акад. М.Д.Стражеско», г. Киев
- Григоренко А.П.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней и восстановительной медицины Белгородского государственного университета
- Григоренко П.А.** – врач функциональной диагностики Негосударственного учреждения здравоохранения «Отделенческая больница на станции Белгород» ОАО «РЖД», г. Белгород
- Губарев Ю.Д.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и восстановительной медицины Белгородского государственного университета
- Ефремова О.А.** – доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №2 Белгородского государственного университета
- Жернакова Н.И.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №2, декан медицинского факультета Белгородского государственного университета
- Золотарев К.Д.** – врач функциональной диагностики научно-исследовательской лаборатории профилактической и восстановительной медицины Белгородского государственного университета
- Казаринова Н.В.** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, г. Новосибирск
- Каменев В.Ф.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 Белгородского государственного университета
- Камышникова Л.А.** – врач-терапевт муниципальной городской клинической больницы № 1, г. Белгород
- Кривецкий В.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней, директор медицинского колледжа Белгородского государственного университета
- Колесников А.М.** – клинический ординатор института последипломного медицинского образования Белгородского государственного университета
- Мезенцев Ю.А.** – аспирант кафедры патологии Белгородского государственного университета
- Павлова Т.В.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологии Белгородского государственного университета, заведующая лабораторией «Экоморфология» кафедры патологии медицинского факультета Белгородского государственного университета
- Павлова Л.А.** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нервных болезней, старший научный сотрудник лаборатории «Экоморфология» кафедры патологии медицинского факультета Белгородского государственного университета

- Павлов И.А.** – аспирант кафедры патологии, младший научный сотрудник лаборатории «Экоморфологии» кафедры патологии медицинского факультета Белгородского государственного университета
- Паначев С.В.** – врач отделения урологии Белгородского онкологического диспансера
- Погурельская Е.П.** – младший научный сотрудник отделения инфаркта миокарда и восстановительного лечения Национального научного центра «Институт кардиологии им. акад. М.Д.Стражеско», г. Киев
- Ромащенко О.В.** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры биохимии и фармакологии Белгородского государственного университета
- Следзевская И.К.** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения инфаркта миокарда и восстановительного лечения Национального научного центра «Институт кардиологии им. акад. М.Д.Стражеско», г. Киев
- Ткаченко К.Г.** – кандидат биологических наук, руководитель группы интродукции полезных растений и семеноведения Ботанического сада Ботанического института им. В.Л. Комарова РАН, г. Санкт-Петербург
- Чефранова Ж.Ю.** – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой нервных болезней и восстановительной медицины Белгородского государственного университета
- Чупахина Н.В.** – кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник Института экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока СО Россельхозакадемии, г. Новосибирск
- Шапошников А.А.** – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии и фармакологии Белгородского государственного университета
- Шеремет А.О.** – клинический ординатор института последипломного медицинского образования Белгородского государственного университета
- Шкиль Н.А.** – доктор ветеринарных наук, заместитель директора по науке Института экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока СО Россельхозакадемии, г. Новосибирск

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Уважаемые коллеги!

Продолжается прием статей для публикации в журнале «НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ Белгородского государственного университета» серии «Медицина. Фармация».

Материалы необходимо высылать в 2-х экземплярах:

- по адресу: Белгородский государственный университет. Медицинский факультет. Редакция серии журнала «Медицина. Фармация», ул. Победы, 85, г. Белгород, Россия, 308015;
- по e-mail: doctor_ol@bk.ru (тема в журнал «Научные ведомости БелГУ» серии «Медицина. Фармация»).

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; | } | <i>на русском и английском языках</i> |
| 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); | | |
| 5) внешняя рецензия доктора наук (для аспирантов и кандидатов наук); | } | <i>на русском языке</i> |
| 6) текст статьи; | | |
| 7) ссылки. | | |

Технические требования к оформлению текста

1. Текст набирается в Microsoft Word. Параметры страницы: 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 2-м 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 1-м экземпляре. Для иногородних авторов возможна пересылка статьи по электронной почте.

9. Представляемый материал должен являться оригинальным неопубликованным 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» ($P > 4$), «±» ($0,3 \pm 7$). 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 оформляться в соответствии с требованиями ВАК России и стандартов по оформлению выходных сведений изданий. 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.



Приложение 1. Оформление статьи

УДК 616.36

ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕДИАТОРЫ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ

А.В. ИВАНОВ¹⁾
Л.Н. ПЕТРОВ²⁾

¹⁾ *Белгородский
государственный
университет*

²⁾ *Городская больница №2,
г.Белгород*

e-mail: aybolit@bk.ru

В статье изложены данные о молекулярных нарушениях при стеатозе печени и к 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 больших 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, дислипотеидемия 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. IVANOV¹⁾
L.N. PETROV²⁾

¹⁾ *Belgorod
State
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 is regulated 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 Белгородского государственного университета

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Белгородский государственный университет

e-mail: aybolit@bk.ru, тел. 33-22-44

Приложение 2. Оформление таблиц

1. Каждая таблица должна быть пронумерована справа, должна иметь заголовок полужирным шрифтом, расположенный по центру сверху.
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.

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.

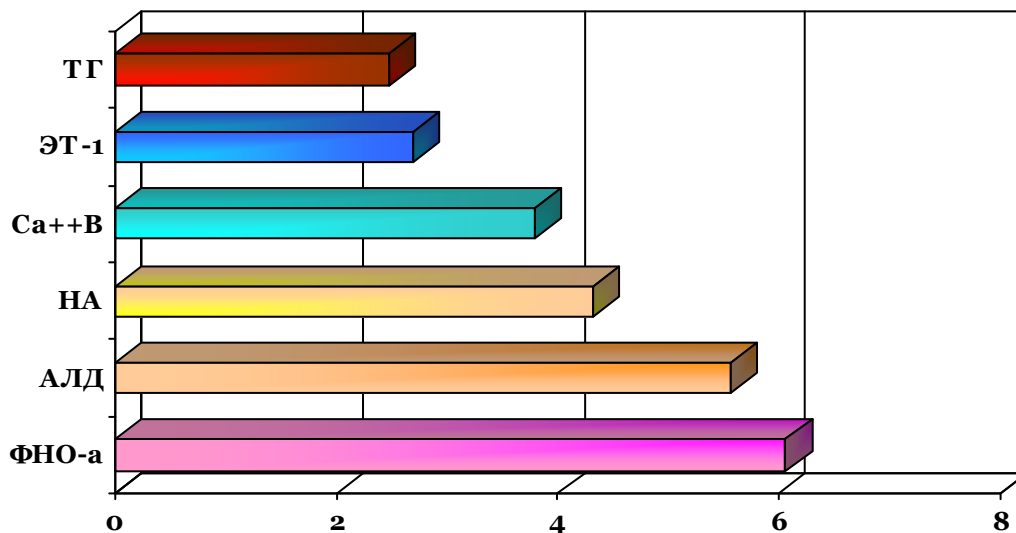


Рис. 1. Степень разницы значений гуморальных показателей между группами больных эксцентрической и концентрической ГЛЖ

2. Изображение графического объекта должно быть в виде рисунка или сгруппированных объектов.

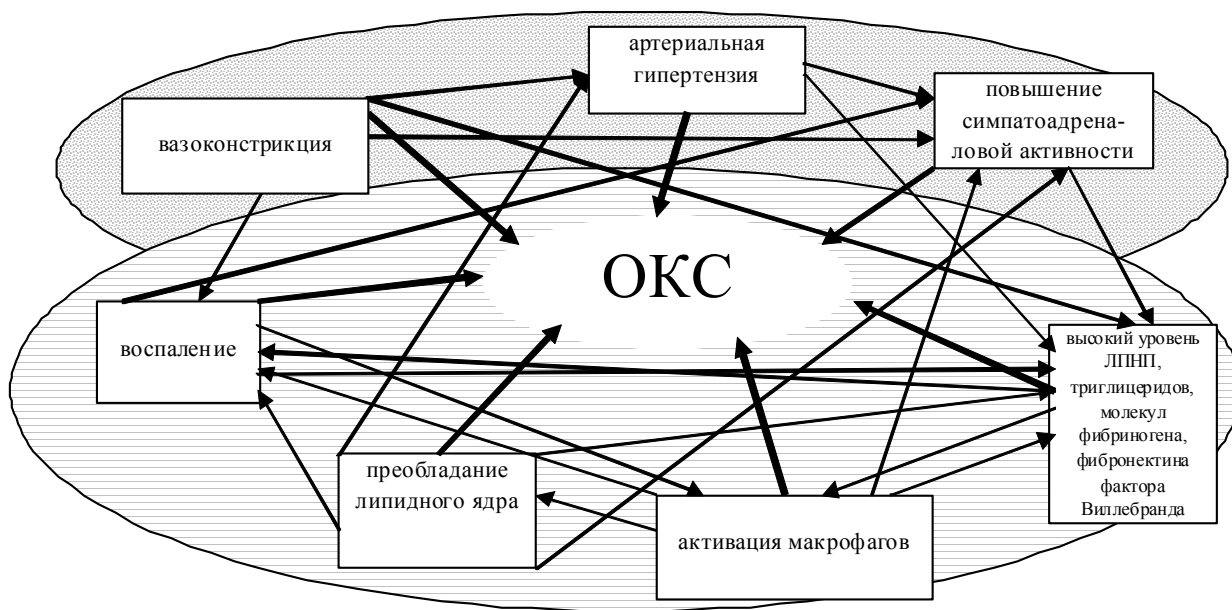


Рис 2. Факторы, способствующие развитию ОКС

Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления при- сланных статей. Статьи, отосланные авторам для доработки, должны снова поступить в редакцию не позднее, чем через 10 дней после получения. Воз- вращение статьи в более поздние сроки соответственно меняет и дату ее поступления в редакцию.