



МАТЕРИАЛЫ МЕЖДУНАРОДНОЙ ЗАОЧНОЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ

**ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ
И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ**

Новосибирск, 2013 г.

УДК 61
ББК 5
Т33

Т33 «Теоретические и практические аспекты современной медицины»: материалы международной заочной научно-практической конференции. (8 апреля 2013 г.) — Новосибирск: Изд. «СибАК», 2013. — 96 с.

ISBN 978-5-4379-0259-2

Сборник трудов международной заочной научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты современной медицины» отражает результаты научных исследований, проведенных представителями различных школ и направлений современной медицины.

Данное издание будет полезно аспирантам, студентам, исследователям в области практической медицины и всем интересующимся актуальным состоянием и тенденциями развития медицины.

Рецензенты:

- канд. мед. наук Ахипова Людмила Юрьевна;
- канд. мед. наук Волков Владимир Петрович;
- д-р мед. наук, профессор Стратулат Петр Михайлович.

ББК 5

ISBN 978-5-4379-0259-2

Оглавление

Секция 1. Клиническая медицина	5
1.1. Акушерство и гинекологи	5
ФЕТУИН В — ФАКТОР ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ОКОЛОПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК Загородняя Александра Сергеевна	5
1.2. Психиатрия	9
ПРИЧИНЫ ЕСТЕСТВЕННОЙ СМЕРТИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ Волков Владимир Петрович	9
1.3. Педиатрия	19
СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ, КОТОРЫЕ НУЖДАЮТСЯ В ПРОВЕДЕНИИ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ Сливинская-Курчак Кристина Богдановна	19
АРИЛ-ГИДРОКАРБОНОВЫЙ РЕЦЕПТОР И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА Швецов Ярослав Дмитриевич	25
1.4. Онкология	31
МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ МАСТОПАТИИ Лебединцева Елена Анатольевна Енина Ольга Вячеславовна	31
1.5. Урология	36
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В МОЧЕ БОЛЬНЫХ С ЛЕЙКОПЛАКИЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ХРОНИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ЦИСТИТОМ Руденко Адель Викторовна Корнилина Елена Михайловна Бардин Андрей Владимирович Старосила Дарья Борисовна	36
1.6. Гастроэнтерология	49
ИЗУЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СЕЛЕНА СЫВОРОТКИ КРОВИ У МУЖЧИН С АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ Буюкова Нина Геннадьевна Рудь Стелла Самуиловна	49

Секция 2. Профилактическая медицина	54
2.1. Общественное здоровье и здравоохранение	54
ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ИЗМЕНЕНИЙ РЕСУРСНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ И ОБЪЕМОВ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ДНЕВНЫХ СТАЦИОНАРОВ НЕГОСУДАРСТВЕННЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ МЕДИЦИНСКОГО КОМПЛЕКСА ОАО «РЖД» В ПЕРИОД 2002—2011 ГГ.) Евстропов Андрей Владимирович	54
2.2. Медицина труда	65
ИЗМЕНЕНИЯ В СОСТОЯНИИ ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У РАБОТНИЦ ОБОГАТИТЕЛЬНОЙ ФАБРИКИ НА ОСНОВЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ Лозовая Елена Валентиновна Гайнуллина Махмуза Калимовна Масягутова Ляля Марселевна Каримова Лилия Казымовна	65
Секция 3. Фармацевтические науки	71
3.1. Фармацевтическая химия, фармакогнозия	71
ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ L-ТИРОКСИНА И ТРИЙОДТИРОНИНА Доме Сергей Владимирович	71
Секция 4. Медикобиологические науки	77
4.1. Фармакология, клиническая фармакология	77
ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО И НЕФРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО И ЕГО КОМПЛЕКСА ВКЛЮЧЕНИЯ С 2-ГИДРОКСИПРОПИЛ-В-ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ Доркина Елена Григорьевна Потапова Анна Александровна Щербакова Лариса Ивановна Сергеева Елена Олеговна	77
4.2. Химиотерапия и антибиотики	91
ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ PSEUDOMONAS AERUGINOSA К АНТИБИОТИКАМ Шелякова Ольга Александровна Серегина Наталья Владимировна	91

СЕКЦИЯ 1.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

1.1. АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИ

ФЕТУИН В — ФАКТОР ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ОКОЛОПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

Загородняя Александра Сергеевна

канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1

НМУ им. А.А. Богомольца,

г. Киев, Украина

E-mail: gyner2007@gmail.com

Введение.

Преждевременные роды (ПР) — основной фактор перинатальной смертности и заболеваемости. Частота ПР в Украине существенно возросла с введением с 1.01.2007 новых критериев живорожденности, когда недоношенным новорожденным стал плод гестации по завершению 22 недели. Вместе с ростом частоты ПР приобрели актуальность проблемы ведения экстремально ПР — родов между 22 и 27 неделями, а также выхаживания недоношенных с массой тела менее 1 кг.

ПР могут быть вызванными как преждевременной сократительной активностью матки без нарушения целостности плодного пузыря [1], так и преждевременным разрывом последнего с развитием воспалительного процесса и эндогенной стимуляцией схваток. Несмотря на внедрение новых токолитиков, антибактериальных препаратов, технологий хирургического лечения частота ПР остается стабильной. Многочисленные посвященные проблеме исследования не предоставляют информации о патогенезе преждевременной родовой деятельности.

Среди возможных патогенетических и прогностических факторов рассматривают снижение концентрации эстриола, которую можно

обнаружить при исследовании слюны, недостаток эндогенного прогестерона, очаги хронического или острого воспалительного процесса, состояние врожденной или приобретенной тромбофилии [2].

Однако, согласно статистическим данным, до 30 % всех ПР инициированы преждевременным разрывом околоплодных оболочек (ПРПО), при чем при экстремально недоношенной беременности доля ПРПО достигает 90—92 %.

При таких обстоятельствах обратило на себя внимание исследователей сообщение L. Shook (2012) о роли фетуина В как причины преждевременного разрыва плодных оболочек.

Фетуин В (β -2-гликопротеин) относится к плазменным протеинам, секретируется в печени и выполняет функцию транспорта кальция. Название белка происходит от слова *fetus* — плод, так как его концентрация у плодов значительно выше, чем концентрации альбумина, т. е. именно этот протеин формирует основной онкотический потенциал плазмы крови плода. У взрослых соотношение белков является обратным.

Главная роль фетуина В заключается в регуляции кальциевого обмена, а именно в угнетении отложения минерала в стенках сосудов и других тканях [4]. Так, в культурах мышечной ткани с заблокированным геном, отвечающим за синтез фетуина, при условии кормления их богатой кальцием пищей, развиваются явления эктопической кальцификации внутренних органов [5].

Целью исследования стало изучение концентрации фетуина В в околоплодных водах рожениц с доношенными и недоношенными беременностями и разным временем разрыва околоплодных оболочек.

В исследование включено 62 роженицы в I периоде родов, госпитализированных в Перинатальный центр г. Киева. Участницы исследования были разделены на 3 группы: I группа — 21 роженица в I периоде родов со сроком гестации менее 34 недель и преждевременным разрывом плодных оболочек. Все роженицы I группы имели длительность безводного промежутка не менее 24 часов до начала I периода родов. II группу образовали 20 рожениц со сроком гестации менее 34 недель, началом активной фазы I периода родов, который был зарегистрирован при целом плодном пузыре. В III группу включена 21 роженица с доношенной беременностью и целым на момент госпитализации в родильный зал плодным пузырем.

Изучена концентрация фетуина В в околоплодных водах и в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Околоплодные воды для исследования забирали во время госпитализации пациенток в I первой группе и сразу после разрыва плодных оболочек

во II и III группах, после чего замораживали. В то же время у пациенток набирали 5 мл венозной крови, которую после 2-часового отстаивания кровь центрифугировали, а полученную сыворотку замораживали.

Также проведена световая микроскопия образцов амниотических оболочек 5 рожениц из каждой группы. Для этого изготовлены срезы, которые были окрашены гематоксилином и эозином, что позволило исследовать микроструктуру, дистрофические расстройства, главным образом — отложения кальцинатов. Из каждой оболочки изготавливали по 10 образцов. В каждой группе подсчитывали количество образцов с выявленными кальцинатами.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью критерия Стьюдента с уровнем надёжности 95 %.

Результаты и обсуждение.

При анализе концентрации фетуина в околоплодных водах выяснено, что в случаях преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности концентрация данного фактора значительно ниже, чем в группах рожениц со своевременным излитием околоплодных вод. Так, в первой группе концентрация указанного фактора колебалась в пределах $0,199 \pm 0,045$ г\л, во II группе — $0,207 \pm 0,034$ г\л и в III группе — $0,219 \pm 0,29$ г\л (разница между I и остальными группами статистически достоверна). В то же время, концентрация фетуина в сыворотке крови также отличалась между группами — в I группе среднее значение $0,450 \pm 0,049$ г\л, во II — $0,570 \pm 0,038$ г\л, и в III — $0,620 \pm 0,076$ г\л ($p \leq 0,05$ при сравнении I и III групп). Таким образом, преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности сопровождается сниженной концентрацией фетуина В как в околоплодных водах, так и в сыворотке крови.

Результатом пониженной концентрации фетуина в околоплодных водах можно считать высокое количество образцов с выявленными кальцинатами в I группе (84 %). При сравнении данного показателя с II (48 %) и III (64 %) различие статистически значимы.

Закключение.

Таким образом, снижение содержания фетуина В в околоплодных водах и в сыворотке крови является фактором риска преждевременного разрыва околоплодных оболочек. Одним из возможных патогенетических механизмов такого действия можно считать развитие воспаления, при котором наблюдается угнетение синтеза указанного фактора, описанное E.Duczа (2012). Кроме того, так как синтез протеина является генетически детерминированным (описан полимор-

физм отвечающих за него генов), можно предположить наследственную предрасположенность к преждевременному разрыву плодных оболочек, как у матери, так и у плода.

Список литературы:

1. Beverly A. Preterm Labour: Diagnosis and treatment //American family phisicain — 2004. — V. 2. — P. 14—34.
2. Ducza E., Seres A., Buhimschi C. Possible roles of aquaporins and fetuin B in preterm delivery in rats // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2012. — Suppl. — P. 37.
3. Jahnen-Dechent W., Schafer C., Ketteler M. Mineral chaperones: a role for fetuin A and osteopontin in the inhibition and regression of pathologic calcification // J. Molec. Med. — 2008. — V. 86. — P. 379—389.
4. Ross M., Edem R. Prerterm labour // Int. J. Ginaecol. Obstetrics. — 2008. — V. 82. — P. 127—135.
5. Shook L., Dulay A., Buhimshi I. Fetuin-mediated aggregation of amniotic fluid proteins into calcifying nanoparticles and preterm premature rupture of membranes //Am. J. Obstet. Gynecol. — 2012. — V. 1. — P. 34—35.
6. Stenvinkel P., Qureshi W., Axelsson J. Low fetuis levels are associated with cardiovascular death: impact of variations in the gene encoding fetuin. // Kidney Int. — 2005. — V. 6—7. — P. 2383—92.

1.2. ПСИХИАТРИЯ

ПРИЧИНЫ ЕСТЕСТВЕННОЙ СМЕРТИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Волков Владимир Петрович

*канд. мед. наук, зав. патологоанатомическим отделением,
ГКУЗ «Областная клиническая психиатрическая больница № 1
им. М.П. Литвинова»,*

г. Тверь

E-mail: patowolf@yandex.ru

При шизофрении наблюдается избыточная смертность по сравнению с популяцией в целом [14, 15, 18, 21, 24—29], что обусловлено как довольно частыми насильственными (суицид, убийства, несчастные случаи), так и естественными причинами [15, 22]. Среди последних в подавляющем большинстве случаев фигурируют интеркуррентные соматические заболевания [1, 4, 9, 11, 19]. Поэтому с практической точки зрения изучение причин смерти больных шизофренией от различных соматических болезней представляется важным [1, 4].

Эта проблема приобретает особое значение в связи с широким применением современных методов активной терапии как психической, так и соматической патологии, что обуславливает развитие процессов лекарственного патоморфоза [1, 11] и танатоморфоза [4]. Так, представляет значительный интерес проследить влияние длительного приёма нейролептических препаратов на соматическое состояние и причины смерти больных шизофренией. При этом важен анализ секционного материала [1, 4, 19], позволяющий провести клинко-морфологические параллели и детализировать причины смерти по нозологии, что отсутствует в большинстве исследований (главным образом, зарубежных), проведенных с помощью эпидемиологических методов [14—16, 22 23, 25, 27, 28].

Цель настоящей работы — изучение причин смерти при шизофрении с учётом влияния побочных эффектов длительной нейролептической терапии.

Материал и методы

Изучены статистически (компьютерная программа «Statistica 6,0», уровень значимости различий 95 % и более — $p \leq 0,05$) протоколы

вскрытий 81 умершего больного шизофренией (мужчин — 56, женщин — 25) в ГКУЗ Тверской области ОКПБ № 1 им. М.П. Литвинова за 5 лет (2008—2012 гг.). Проведено сравнение полученных результатов с аналогичными данными за предшествующий период [4].

Результаты и обсуждение

Как показало проведённое исследование, продолжительность жизни при шизофрении в исследованном периоде практически не изменилась. Так, в этом отрезке времени число больных шизофренией, умерших в возрасте старше 50 лет (67,9 %) существенно не отличается от аналогичного показателя за предыдущие 20 лет (65,9 %) [4]. При этом 60,5 % пациентов умерли в возрастном интервале 41—60 лет, а 25,9 % были старше 60 лет. Заметно, хотя статистически недостоверно, участились смертельные исходы у молодых больных (до 30 лет) — с 2,7 % [5] до 7,4 %. Гендерные различия также сохранились на прежнем уровне — соотношение умерших мужчин и женщин составило примерно 2:1 (69,1 % и 30,9 % соответственно).

Сведения о частоте различных причин смерти при шизофрении приведены в таблице.

Ниже более подробно проанализированы наиболее значимые группы заболеваний, приводящих к смерти больных шизофренией: туберкулёз лёгких (ТЛ); неспецифическая легочная патология (пневмония и хроническая обструктивная болезнь лёгких — ХОБЛ); злокачественные новообразования; сердечно-сосудистые заболевания.

Туберкулёз лёгких

По сравнению с более ранним периодом [4] частота ТЛ резко и статистически значимо сократилась — 20,8 % до 8,6 %. Следует также отметить, что в 2011—12 гг. летальных исходов от ТЛ не наблюдалось.

Таблица 1.

Естественные причины смерти больных шизофренией [%]

Причина смерти	Годы					Всего
	2008	2009	2010	2011	2012	
Туберкулёз лёгких	13,3	5,3	22,2	0	0	8,6
Болезни органов дыхания	13,3	10,5	0	0	8,3	6,2
Новообразования	13,3	10,5	11,1	11,8	16,7	12,4
Болезни системы кровообращения	40,1	63,1	61,1	76,4	50	59,2
Злокачественный нейролептический с-м	6,7	5,3	5,6	0	25	7,4
Прочие заболевания	13,3	5,3	0	11,8	0	6,2

Контингент умерших от ТЛ больных стал существенно «постарел» — возраст 5 из 7 скончавшихся превышал 50 лет. При этом ТЛ в нашем материале наблюдался исключительно у мужчин.

Значительно реже наблюдались остро текущие инфильтративные формы заболевания, резистентные к специфическому медикаментозному лечению — 3 случая. В 1 случае диагностирован диссеминированный туберкулёз. От хронически текущего фиброзно-кавернозного туберкулёза, осложнённого развитием лёгочного сердца и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), умерли 3 больных.

Таким образом, можно констатировать, что в изученном пятилетии выявилась положительная динамика в отношении значения ТЛ как причины смерти при шизофрении. Это можно объяснить как улучшением качества лечебной работы специализированных фтизиатрических отделений, так и серьёзными успехами в ранней диагностике ТЛ у психически больных, а также комплексом проведённых в больнице организационно-профилактических мероприятий.

Неспецифическая легочная патология

Несколько улучшилась по сравнению с предшествующими годами и ситуация по неспецифической лёгочной патологии. После 2009 года пневмония как основное заболевание (основная причина смерти) больных шизофренией на аутопсии не встречалась. Вместе с тем, сохраняется высокая частота пневмонии как смертельного осложнения (непосредственной причины смерти) при кардиальной патологии. Так, из 48 пациентов, умерших от заболеваний системы органов кровообращения, пневмония явилась непосредственной причиной смерти у 23 (47,9 %).

Частота ХОБЛ с развитием лёгочного сердца и прогрессирующей ХСН, осталась на прежнем уровне. Этот факт подтверждает предположение, высказанное нами ранее [3, 4, 5], о том, что развитие ХОБЛ у психически больных, получающих нейролептическую терапию, прямо связано с аллергизирующим действием антипсихотиков (в частности, фенотиазинов) и продуктов их распада, выделяемых через лёгкие, на слизистую оболочку дыхательных путей. Это приводит к возникновению у части таких пациентов хронического обструктивного бронхита аллергической природы с последующим формированием клинко-морфологической картины ХОБЛ.

Злокачественные новообразования

В последнее время наблюдается тенденция, хотя статистически незначительная, к некоторому росту частоты развития опухолей у больных шизофренией (12,4 % против 6,9 % в 1998—2007 гг. [4]). В подавляющем большинстве злокачественные новообразования

наблюдались у пациентов старше 45 лет. Соотношение мужчин и женщин — 7:3.

Половину случаев составляют опухоли органов дыхания (лёгкого — 4, гортани — 1). Эти данные находят своё подтверждение в литературе [1, 4, 12, 17, 19, 20]. В частности, D. Lichtermann с соавторами (2001) [20] обнаружили, что половина избыточных случаев онкопатологии при шизофрении относится к раку легких, а среди данного контингента больных самый высокий риск заболевания раком гортани.

Сложилось мнение, согласно которому высокая частота рака лёгких у больных шизофренией связана с избыточным курением, выявляемым у них практически вдвое чаще, чем в популяции [12, 20]. Вместе с тем, поведенческий фактор, обусловленный особенностями течения заболевания и влияющий на образ жизни больного [12], в том числе, на его вредные привычки существовал всегда. Причём до «эры психофармакотерапии» этот фактор мог проявляться в значительно большей степени, чем в настоящее время. Однако наши предыдущие исследования [3, 4] показывают, что рак лёгких стал регистрироваться в секционном материале лишь с 1976 года, то есть ровно через 20 лет после начала применения нейролептиков в нашей больнице. Этот факт согласуется с исследованием A. Hussar от 1966 года [19], которое является одним из первых по данной проблеме [12].

Есть все основания полагать, что в канцерогенезе при раке лёгких у больных шизофренией немаловажную роль играет (так же, как при ХОБЛ) побочное действие нейролептических препаратов и продуктов их распада, выделяющихся в виде паров через легкие. Таким образом, нейролептики обладают определённым канцерогенным действием на органы дыхания в связи с особенностями метаболизма и выведения из организма [4].

В единичных наблюдениях выявлены другие локализации рака (пищевод, поджелудочная железа, шейка матки).

Болезни системы кровообращения

По сравнению с предшествующим десятилетием за период исследования отмечен выраженный (на 13,8 %) и статистически значимый рост частоты сердечнососудистой патологии среди причин смерти при шизофрении. Хотя, в целом, значительную роль в этом процессе, несомненно, играет увеличение продолжительности жизни больных, это не может быть единственным объяснением наблюдающегося явления. Тем более что, как уже отмечено выше, существенных

сдвигов в возрастном составе изученного контингента умерших не обнаружено.

Вместе с тем, существует и другая причина указанного феномена. Речь идёт о побочном кардиотоксическом действии нейролептических препаратов, составляющих основу лекарственной терапии шизофрении [10].

В нашем материале болезни системы органов кровообращения представлены четырьмя группами заболеваний: 1) острый инфаркт миокарда (ОИМ); 2) хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС); 3) нейролептическая кардиомиопатия (НКМП); 4) острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Следует отметить, что уже с 1998 года не регистрируются как причина смерти при шизофрении ревматические поражения сердца [4].

ОИМ вызвал летальный исход у 2 пациентов, что составляет 2,5 % по отношению к числу всех умерших больных шизофренией. Хотя эти цифры значительно меньше, чем в предыдущее десятилетие, колебания данного показателя не выходят за пределы случайных. Оба наблюдения касались мужчин 53 и 56 лет.

Напротив, частота ХИБС (в более современной терминологической трактовке — ишемической кардиомиопатии [2]) демонстрирует статистически достоверное снижение — с 30,1 % в 1998—2007 годах до 18,5 % в последние 5 лет. Среди 15 пациентов с шизофренией, скончавшихся от ХИБС, мужчин было 7, женщин — 8. Их возраст — от 52 до 80 лет, причём 6 были старше 70 лет.

У 13 умерших обнаружен диффузный атеросклеротический кардиосклероз, у 2 — очаговый постинфарктный. Чаще всего (8 наблюдений) летальный исход наступал от гипостатической пневмонии на фоне ХСН; 3 больных умерли от прогрессирования ХСН; в 4 случаях наблюдалась аритмогенная внезапная сердечная смерть (ВСС).

По нашим данным, на первый план в структуре летальной кардиальной патологии в изученном контингенте пациентов выступает НКМП, обусловленная побочным кардиотоксическим действием антипсихотических препаратов [6] и относящаяся к группе вторичных (метаболических) дилатационных кардиомиопатий [7, 13].

Это ятрогенное заболевание зарегистрировано более чем у половины (56,3 %) больных шизофренией, умерших от болезней органов кровообращения, и в 1/3 (33,3 %) всех аутопсий при шизофрении. Напомним, что в предыдущие 10 лет величина последнего показателя составила 6,5 % [4]. Разница приведённых значений статистически достоверна.

Такой существенный рост частоты НКМП может быть обусловлен как улучшением диагностики последней, в том числе, секционной, так и учащением проявлений побочного кардиотоксического действия антипсихотических препаратов, всё шире использующихся в фармакотерапии шизофрении.

В нашем материале среди 27 умерших больных шизофренией, у которых на аутопсии выявлена НКМП, было 19 мужчин и 8 женщин в возрасте от 32 до 73 лет. При этом 4 мужчины были моложе 40 лет, а 2 — старше 70. Чаще всего (13 случаев) возраст умерших находился в интервале 51—60 лет.

Непосредственными причинами смерти больных шизофренией при развитии у них НКМП констатированы следующие: аритмогенная ВСС и прогрессирование ХСН — по 8 случаев, гипостатическая пневмония на фоне ХСН — 11. Таким образом, из 27 пациентов с НКМП 8 умерли внезапно в латентной стадии заболевания, 19 — в манифестной. Этот факт заслуживает внимания, свидетельствуя о сравнительно доброкачественном течении патологии, что даёт время для ранней диагностики этого осложнения антипсихотической терапии и проведения его адекватного корректирующего лечения.

ОНМК как причина смерти при шизофрении наблюдалось нами у 4 больных (по двое мужчин и женщин в возрасте от 48 до 70 лет), что составляет 4,9 % и статистически не отличается от аналогичного показателя прошлых лет.

В 3 случаях это был инфаркт мозга, в 1 — субарахноидальное кровоизлияние. Непосредственной причиной смерти у 3 больных послужила гипостатическая пневмония, у 1 — отёк и дислокация мозга.

Злокачественный нейролептический синдром

На этой ятрогенной патологии, осложняющей антипсихотическую терапию шизофрении, следует остановиться особо.

В нашем материале таких наблюдений 6, что составляет 7,4 % от всех смертей при шизофрении. Как показал наш ретроспективный анализ [8], в прошлые годы это патология также встречалась, но в силу недостаточного опыта в её дифференциальной диагностике и определённых трудностей организационного порядка практически не диагностировалась.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), осложнивший течение шизофрении при антипсихотической терапии, в нашем материале наблюдался одинаково часто среди мужчин и женщин (по 3 пациента). Их возраст на момент смерти был от 17 до 64 лет, причём 4 умерших были моложе 30 лет.

ЗНС развивался после применения следующих антипсихотиков и их сочетаний: аминазин, галоперидол — 2 случая; аминазин, галоперидол, трифтазин — 1; аминазин, галоперидол, сероквель-пролонг — 1; трифтазин — 1; модитен-депо — 1. Срок от начала приёма нейролептических препаратов до манифестации заболевания — от 14 дней до 8,5 месяцев.

Клиническая картина у всех больных проявлялась классической триадой: экстрапирамидная симптоматика, вегетативные сдвиги (в том числе, лихорадка), психические нарушения.

Непосредственной причиной смерти при ЗНС явились: гипостатическая пневмония — 3 случая, острая сердечная недостаточность — 2, острая почечная недостаточность — 1.

Прочие причины смерти больных шизофренией

Среди прочих причин смерти при шизофрении, выявленных у 5 умерших больных (6,2 %), фигурировали следующие: сепсис, неспецифический язвенный колит с перитонитом, хронический пиелонефрит с почечной недостаточностью, алкогольный цирроз печени, алкогольный делирий.

Заключение

Результаты нашего исследования причин смерти при шизофрении на протяжении последних 5 лет выявили определённые сдвиги изучаемых показателей по сравнению с предыдущими годами.

Выявилась положительная динамика в отношении значения лёгочной патологии в танатогенезе. Это касается как ТЛ, так и острой неспецифической пневмонии как основного заболевания. Вместе с тем, сохраняется высокая частота пневмонии как смертельного осложнения (непосредственной причины смерти) при кардиальной патологии у больных шизофренией.

Не отмечено изменений в частоте ХОБЛ, а также рака органов дыхания (лёгких и гортани), составляющих половину случаев онкопатологии у страдающих шизофренией, в чём, на наш взгляд, немаловажную роль играет побочное действие нейролептических препаратов. Есть все основания полагать, что нейролептики обладают определённым аллергизирующим и канцерогенным действием на органы дыхания в связи с особенностями собственного метаболизма и выведения из организма.

По сравнению с предшествующим десятилетием отмечен выраженный и достоверный рост доли сердечно-сосудистой патологии среди причин смерти при шизофрении. При этом частота ХИБС резко снизилась, а на первый план в структуре летальной кардиальной патологии выступает НКМП, обусловленная побочным кардиоток-

сическим действием нейролептических препаратов, составляющих основу лекарственного лечения шизофрении.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), осложнивший течение шизофрении при её антипсихотической терапии, в нашем материале наблюдался в 7,4 % всех летальных исходов.

Таким образом, разнообразные побочные эффекты нейролептических препаратов, проявляющиеся в ходе длительного психофармакологического лечения шизофрении, серьёзно влияют на механизм смерти (танатогенез) и вызывают изменения структуры смертности (танатоморфоз) при данном заболевании.

Список литературы:

1. Айзенштейн Ф.А. Некоторые вопросы соматической заболеваемости и причин смерти при шизофрении // Патологическая анатомия и некоторые вопросы танатогенеза шизофрении / под ред. В.А. Ромасенко. — М.: Медицина, 1972. — Гл. VI. — С. 119—193.
2. Бойцов С.А., Глухов А.А., Ильинский И.М. Ишемическая кардиомиопатия (обзор литературы) // Вест. транспл. и искусств. органов. — 1999. — 2(99). — с. 39—44.
3. Волков В.П. Патоморфология органов дыхания как причина смерти при шизофрении // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2009. — № 6. — С. 24—27.
4. Волков В.П. Соматическая патология и причины смерти при шизофрении. // Журн. неврол. психиат. — 2009. — Т. 109, № 5. — С. 14—19.
5. Волков В.П. Нейролептическая болезнь // Актуальная внутренняя медицина: теоретические проблемы и практические задачи: коллективная научная монография / под ред. В.П. Волкова. — Новосибирск: Сибирская ассоциация консультантов, 2012. — Гл. 4. — С. 85—118.
6. Волков В.П. Нейролептическая кардиомиопатия // Фармакотерапия: новые перспективы и проблемы: коллективная научная монография / под ред. В.П. Волкова и Р.И. Захарова. — Новосибирск: Сибирская ассоциация консультантов, 2012. — Гл. 3. — С. 65—84.
7. Волков В.П. Электрокардиографические проявления нейролептической кардиомиопатии у больных шизофренией на этапах её морфогенеза // Верхневолжский мед. журн. — 2012. — Т. 10, № 1. — С. 13—16.
8. Волков В.П. Ятрогенные нейропсихосоматические синдромы. — Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012. — 381 с.
9. Гусева Л.Я. Смертность и причины смерти больных шизофренией: автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 1969. — 17 с.
10. Джонс П.Б., Бакли П.Ф. Шизофрения: клин. рук-во / пер с англ. / под общ. ред. проф. С.Н. Мосолова. М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 192 с.

11. Кушелев В.П., Соколова А.П. О причинах смерти при шизофрении // Вопросы клиники и современной терапии психических заболеваний. — М., 1968. — С. 171—172.
12. Мясникова Л.К. Заболеваемость раком среди больных шизофренией (обзор литературы) // Псих. расстройства в общ. мед. — 2012. — № 2. — С. 36—45.
13. Терещенко С.Н., Джаиани Н.А. Дилатационная кардиомиопатия сегодня // Серд. недост. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 58—60.
14. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis // D.J. Psychiatry. — 1997. — V. 171. — P. 502—508.
15. Brown S., Inskip H., Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia // Br.J. Psychiatry. — 2000. — V. 177. — P. 212—217.
16. Bushe C.J., Taylor M., Haukka J. Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint // J. Psychopharmacol. — 2010. — V. 24, № 11 (Suppl 4). — P. 17—25.
17. Guo J.J. Schizophrenia associated with increased risk of colon cancer but reduced risk of respiratory cancer // Evid. Based. Ment. Health. — 2008. — V. 11, № 3. — P. 93.
18. Harris E.C., Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis // D.J. Psychiatry. — 1997. — V. 170. — P. 205—228.
19. Hussar A.E. Leading causes of death in institutionalized chronic schizophrenic patients: a study of 1275 autopsy protocols // J. Nerv. Ment. Dis. — 1966. — V. 142. — P. 45—58.
20. Incidence of cancer among persons with schizophrenia and their relatives / Lichtermann D., Ekelund J., Pukkala E. [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. — 2001. — V. 58. — P. 573—578.
21. Laursen T.M., Nordentoft M. Heart disease treatment and mortality in schizophrenia and bipolar disorder changes in the danish population between 1994 and 2006 // J. Psych. Res. — 2011. — V. 45. — P. 29—35.
22. Lawrence D., Kisely S., Pais J. The epidemiology of excess mortality in people with mental illness // Can. J. Psychiatry. — 2010. — V. 55, № 12. — P. 752—759.
23. Mortality among persons with schizophrenia in Sweden: an epidemiological study / Fors B.M., Isacson D., Binge-fors K. [et al.] // Nord. J. Psychiatry. — 2007. — V. 61. — P. 252—259.
24. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm County, Sweden / Ösby U., Correia N., Brandt L. [et al.] // Schizophr. Res. — 2000. — V. 45, № 1—2. — P. 21—28.
25. Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: an Olmsted County, Minnesota cohort: 1950—2005 / Capasso R.M., Lineberry T.W., Bostwick J.M. [et al.] // Schizophr. Res. — 2008. — V. 98, № 1—3. — P. 287—294.

26. Neuroleptics and mortality in schizophrenia: prospective analysis of deaths in a French cohort of schizophrenic patients / Montout C., Casadebaig F., Lagnaoui R. [et al.] // *Schizophr. Res.* — 2002. — V. 57. — P. 147—156.
27. Saha S., Chant D., McGrath J. A Systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2007. — V. 64. — P. 1123—1131.
28. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder / Laursen T.M., Munk-Olsen T., Agerbo E. [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2009. — V. 66. — P. 713—720.
29. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study) / Tiihonen J., Lonnqvist J., Wahlbeck K. [et al.] // *Lancet.* — 2009. — V. 374. — P. 620—627.

1.3. ПЕДИАТРИЯ

СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ, КОТОРЫЕ НУЖДАЮТСЯ В ПРОВЕДЕНИИ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

Сливинская-Курчак Кристина Богдановна

педиатр ГДКБ,

г. Львов, Украина

E-mail: ucpink@yandex.ru

Вступление. В период перехода новорожденного к самостоятельному дыханию наблюдается повышенная активность окислительно-восстановительных процессов. «Окислительный стресс» стимулирует образование активных форм кислорода в первые дни жизни, сопровождается усилением перекисного окисления липидов (ПОЛ) и соответствующей активацией антиоксидантной защиты (АОЗ). При влиянии гипоксии, развития синдрома дыхательных расстройств, потребности использования высоких концентраций кислорода во время проведения реанимации усиление ПОЛ не влечет адекватной активации АОЗ у новорожденных, повышая риск возникновения различных патологических состояний у данной группы пациентов [5, с. 42], [2, с. 16]. У новорожденных выделяют заболевания, связанные с повышенной активацией ПОЛ: бронхолегочная дисплазия, некротический энтероколит, ретинопатия [7, с. 162].

ПОЛ считается одной из наиболее изученных форм свободно-радикального поражения [2, с. 17]. К продуктам ПОЛ относят: гидроперекиси липидов, диеновые конъюгаты, перекисные радикалы, малонового диальдегида, шиффосомы [4, с. 143]. Известно, что спонтанная активность ПОЛ возрастает с уменьшением гестационного возраста [2, с. 21].

Известно, что активность ПОЛ зависит от интенсивности воспалительного процесса. Изучение показателей оксидативного стресса, возникающего в результате дисбаланса между ПОЛ и АОЗ, позволяет раскрыть патогенез патологических процессов, оценить степень риска их возникновения, прогнозировать особенности течения

заболевания. Устранение оксидативного стресса помогает повышать эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий.

Целью работы было изучить состояние системы перекисного окисления липидов у новорожденных с дыхательными расстройствами (пневмония, респираторный дистресс-синдром, синдром аспирации мекония, транзиторное тахипноэ, асфиксия) на ИВЛ в режиме SIMV + PS (синхронизированной перемежающейся вентиляции легких с поддержкой давлением) и на nCPAP (постоянный положительный диск в дыхательных путях через назальные канюли), оценить их диагностическое и прогностическое значение.

Материалы и методы исследования. Показатели ПОЛ (ТБК-активные продукты, гидроперекиси липидов, диеновые конъюгаты) и АОЗ (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидазы, витамин А, витамин Е) изучено в крови 40 новорожденных, которые находились на респираторной поддержке по поводу дыхательных расстройств в отделении реанимации новорожденных Львовской городской детской клинической больницы. Новорожденные были разделены на 2 группы: 1-я — 27 детей, находившихся на ИВЛ в режиме SIMV + PS, 2-я — 13 детей — на nCPAP. Обе группы существенно не отличались по среднему гестационным возрастом и массой тела при рождении ($35,5 \pm 0,82$ недели против $35,9 \pm 1,01$ недель, $p > 0,1$; $2556,7 \pm 212,97$ г против $2801,5 \pm 269,58$ г соответственно, $p > 0,1$). У детей первой группы средняя оценка по шкале Апгар на 1 минуте составляла $5,1 \pm 0,34$ баллов, на пятой минуте — $6,4 \pm 0,21$ балла. 17 детей (62,96 %) родились от беременностей с осложненным течением (угроза прерывания, багатовидья, маловидья, преэклампсия, токсикоз I-й половины беременности, эпизоды острых и обострения хронических инфекционных заболеваний). В 18 случаях (66,7 %) роды также проходили с осложнениями (преждевременное отхождение околоплодных вод, дистресс плода, слабость родовой деятельности, тугое обвитие пуповиной вокруг шеи, отслойка плаценты, маточное кровотечение). Кроме того, в 18 случаях (66,7 %) роды проведены путем кесарева сечения. 17 новорожденных (62,96 %) требовали проведения реанимационных мероприятий в родильном зале.

У детей второй группы средняя оценка по шкале Апгар на 1 минуте составляла $6,2 \pm 0,46$ баллов, на пятой минуте — $7,0 \pm 0,29$ баллов. 4 детей (14,8 %) родились от беременностей с осложненным течением (угроза прерывания, эпизоды острых инфекционных заболеваний, багатовидья). В 4 случаях (14,8 %) роды проходили с осложнениями (кровотечение вследствие предлежания плацентам, тугое обвитие пуповиной вокруг шеи, отслойка плаценты). В 6 случаях (46,2 %) было

проведено Кесарево сечение, причем 5 роженицам — повторный. 4 новорожденных (14,8 %) требовали проведения реанимационных мероприятий в родильном зале.

На 1-е сутки жизни состояние всех детей было оценено как тяжелое за счет нарастающей дыхательной недостаточности или неврологической симптоматики. Все дети нуждались в респираторной поддержке и интенсивной терапии, в связи с чем были переведены в отделение реанимации новорожденных МДКЛ.

Нозологическая структура выявленной у новорожденных патологии отражена в таблице 1.

Таблица 1.

Структура выявленной у новорожденных патологии

Диагноз	Новорожденные на ИВЛ в режиме SIMV+PS (N=27)		Новонарожденные на nCPAP (N=13)	
	Количество случаев	Доля в общей структуре, %	Количество случаев	Доля в общей структуре, %
РДС	12	44,4 %	6	46,2 %
Пневмония	7	25,9 %	4	30,8 %
Асфиксия	8	29,6 %	2	15,4 %
Транзиторное тахипное	—	—	1	7,7 %

В исследование не вошли дети с хирургической патологией, врожденными пороками, гемолитической болезнью новорожденных, TORCH-инфекциями, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей и от женщин больных сифилисом.

Пациентам проводили синхронизированную вентиляцию легких с помощью аппаратов: VIP "BIRD" VIP "Newport", VIP "Inspiration", а nCPAP — с помощью аппарата Infant Flow. Детям обеих групп респираторная терапия была начата на 1-е сутки жизни.

Состояние процессов ПОЛ определяли на основании содержания ТБК-активных продуктов методом Коробейникова [3, с. 8—9]; диеновых конъюгатов — по методу Стальной [6, с. 63—64], гидроперекисей липидов — по методу Мирончик [1, с. 3]. Венозную кровь на исследование забирали на 2—3-и сутки респираторной терапии.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Microsoft Excel 2010. Значение представлены в среднеарифметических числах (M), стандартных погрешностях среднего (m), n-объем выборки. Разницу между группами оценивали

с использованием Стьюдента (t-критерий) в условиях нормального распределения. При наличии распределения, который отличается от нормального, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). Все показатели считали достоверными при $p < 0,05$. Определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение. Сравнительные показатели ПОЛ в крови новорожденных на ИВЛ в режиме SIMV / PS (группа 1) и на nCPAP (группа 2) представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Показатели ПОЛ в крови новорожденных на 2—3 сутки респираторной поддержки ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (N=27)	Группа 2 (N=13)	P _{1,2}
ТБК-активные продукты, Нмоль/мл	2,57±0,11	1,84±0,17	P < 0,01
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	21,30±0,48	14,77±0,46	P < 0,01
Гидроперекиси липидов, Од480/мл	2,27±0,15	1,7±0,09	P ≤ 0,01

Полученные результаты демонстрируют активацию системы ПОЛ у новорожденных на ИВЛ в режиме SIMV/PS. Так, уровень ТБК-активных продуктов, гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов превышает соответствующие показатели у детей на nCPAP в 1,4 раза. По данным литературы, накопление ГПЛ свидетельствует об активном течение начальных стадий цепного окисления липидов. Они быстро разрушаются и их концентрация на поздних стадиях свободнорадикального окисления невысока. В свою очередь, повышение МДА свидетельствует о длительном патологический процесс, который не теряет своей остроты [5, с. 123].

У 9 (33,3 %) из 27 новорожденных на ИВЛ в режиме SIMV / PS в 9 (33,3 %) возникли осложнения, среди которых: пневмония — у 7 детей (25,9 %), ретинопатия — у 1 ребенка (3,7 %), пневмоторакс — у 1 ребенка (3,7 %), ВЖК — у 1 ребенка (3,7 %), перивентрикулярная лейкомаляция — у 1 ребенка (3,7 %). Кроме того, 2 новорожденных умерли 4 сутки ИВЛ (1 ребенок с асфиксией 1 ребенок с врожденной пневмонией). Известно, что ретинопатия, перивентрикулярная лейкомаляция, а также бронхолегочная дисплазия и некротический энтероколит относятся к заболеваниям, связанным с повышенной активацией ПОЛ. Кроме того, оксиданты активируют

ядерный фактор к-B (NFkB), который в свою очередь влияет на гены, ответственные за синтез TNF α , IL 8 и других провоспалительных цитокинов [6, с. 124]. Устойчивое локальное воспаление в легких, проявляется повышением уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови новорожденных на ИВЛ вероятно является фактором риска развития осложнений, в частности вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Проведен также анализ исходных параметров вентиляции легких у новорожденных, данные которого отражены в таблице 3.

Таблица 3.

**Начальные параметры вентиляции легких у новорожденных
(M \pm m)**

Показатель	Группа 1 N=27	Группа 2 N=13	P _{1,2}
Средняя продолжительность вентиляции легких, суток	6,37 \pm 0,87	3,62 \pm 0,41	P < 0,05
Максимальная концентрация кислорода в первые сутки, FiO ₂ , FiO ₂	53,37 \pm 5,48	30,38 \pm 2,53	P < 0,05
Среднее пиковое давление на вдохе, PIP, см H ₂ O	18,63 \pm 0,63	–	
Среднее пиковое давление на выдохе, РЕЕР, см H ₂ O	4,85 \pm 0,10	4,77 \pm 0,12	P > 0,05
Среднее пиковое давление в дыхательных путях, MAP, см H ₂ O	8,17 \pm 0,35	–	–

Дети на вентиляции легких в режиме SIMV / PS нуждались в более длительной респираторной поддержке и высоких концентрациях кислорода (p < 0,05).

Проведен также анализ связи начальных параметров ИВЛ у новорожденных на вентиляции в режиме SIMV/PS с показателями ПОЛ. При анализе параметров вентиляции установлено, что высокие концентрации кислорода (> 50 %, r1), высокий пиковое давление на вдохе (r2) и соответственно среднее давление в дыхательных путях (r3) ассоциируются с активацией синтеза продуктов ПОЛ, в частности: ТБК-активных продуктов (r1 = 0,49, p < 0,01; r2 = 0,81, p < 0,01; r3 = 0,75, p < 0,01), диеновых конъюгатов (r2 = 0,53, p < 0, 01), гидроперекисей липидов (r1 = 0,40, p < 0,01; r2 = 0,43, p < 0,01; r3 = 0,41, p < 0,05).

Выводы.

1. У новорожденных, требующих проведения ИВЛ в режиме SIMV/PS отмечается более выраженная активация ПОЛ, чем у новорожденных на nCPAP.

2. Повышенное образование продуктов ПОЛ вероятно через активацию провоспалительных цитокинов создает условия для развития устойчивого локального воспаления в легких у новорожденных на ИВЛ с повышением риска развития осложнений, в частности вентилятор-ассоциированной пневмонии.

3. Высокие концентрации кислорода (> 50 %), высокий пиковое давление на вдохе и соответственно среднее давление в дыхательных путях ассоциируются с активацией ПОЛ у новорожденных на ИВЛ.

Список литературы:

1. А.с. 1084681 СССР, МКИ G 01 № 33/48. Способ определения гидроперекисей липидов в биологических тканях / В.В. Мироник (СССР). — № 3468369/28-13; заявл. 08.07.82; опубл. 07.04.84, Бюл. № 13.
2. Добрянский Д.А. Перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита и легочное поражение у новорожденных детей // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 6. — С. 15—21.
3. Коробейникова С.Н. Модификация определения ПОЛ в реакции с ТБК // Лаб. дело. — 1989. — № 7. — С. 8—9.
4. Нагорная Н.В. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки // Здоровье ребенка. — 2010. — № 2(23). — с. 140—145.
5. Состояние оксидантно-прооксидантного системы у здоровых новорожденных в периоде ранней неонатальной адаптации / Л.И. Шевченко, Т.К. Знаменская, К.В. Розова [и др.]. // Перинатология и педиатрия. — 2008. — № 2 (34). — С. 42—43.
6. Стальная И.Д. Современные методы в биохимии. — М.: Медицина. — 1977. — С. 63—64.
7. Lee W. Jennifer Future applications of antioxidants in premature infants // Curr. Opin. Pediatr. Author manuscript. — 2011. — № 23(2). — P. 161—166.

АРИЛ-ГИДРОКАРБОНОВЫЙ РЕЦЕПТОР И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

Швецов Ярослав Дмитриевич

*аспирант кафедры биологии, медицинской генетики и экологии
Курский Государственный Медицинский Университет,
г. Курск*

Email: shvecov.miogu@rambler.ru

Актуальность данной темы обусловлена тем, что в развитие врожденных пороков сердца значимую роль играет сигнальный каскад арил-гидрокарбонowego рецептора. Известно о роли АНР не только в ответе на интоксикацию ксенобиотиков и их детоксикацию, но и участие в процессах пролиферации и дифференциации клеток.

Индукция экспрессии генов ферментов метаболизма ксенобиотиков в ответ на химическое воздействие можно найти у большинства организмов. У позвоночных арил-гидрокарбонový рецептор (AhR) является одним из нескольких химических, лиганд-зависимых внутриклеточных рецепторов, которые стимулируют транскрипцию генов в ответ на воздействие ксенобиотиков. Способность связывать и быть активированным целым рядом структурно различных химических веществ позволяет предположить, что AhR содержит довольно беспорядочные сайты связывания лигандов. Помимо синтетических и химических веществ окружающей среды были также выявлены многочисленные естественные и эндогенные лиганды. Загрязнители окружающей среды, такие, как НАНs и негалогенизированные ПАУ, представляют собой наиболее широко охарактеризованные классы AhR-лигандов. Хотя многочисленные гены регулируются арил-гидрокарбонovým рецептором, лучше изучены ферменты метаболизма ксенобиотиков, такие как белки группы цитохромов. Индукция семейства СYP-белков является ответом, который в виде каскада реакций участвует в начальных этапах детоксикации у большинства видов. Текущая модель AhR действий представлена на рисунке 1.

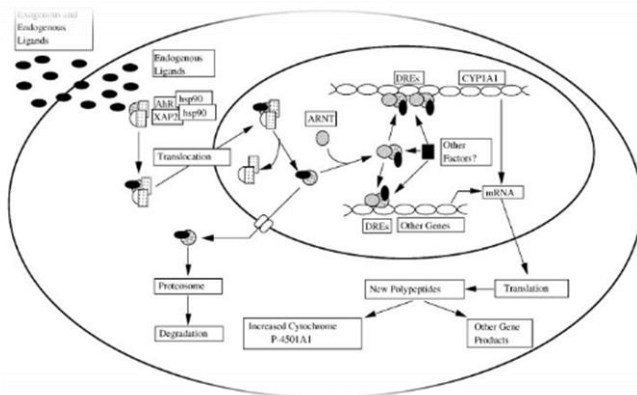


Рисунок 1. Молекулярный механизм активации экспрессии генов и действие арил-гидрокарбонowego рецептора

Химическое вещество, поступая в цитоплазму быстро делящейся клетки, с высоким аффинитетом связывается с цитозольным AhR, который существует как мультипептидный комплекс, содержащий две молекулы шаперона белка hsp90 (белок теплового шока 90 кДа), X-связанного белка 2 [XAP2] и недавно идентифицированный 23-кДа ко-шаперон белок, именуемый p23. После связывания лиганда, AhR проходит ряд конформационных изменений, приводя к перемещению комплекса в ядро. Отсоединение лиганда AhR с его последующей димеризацией с соответствующим ядерным белком Arnt преобразует AhR, чтобы достичь высокого аффинитета связывания с ДНК. AHR-ARNT гетеродимер связывает AHR, диоксин, или элемент ответа на действие ксенобиотиков (AhRE) последовательность 5-TNGCGTG-3, расположенную в промоторной области генов-мишеней AHR, коактиваторов и белков хроматина, которые являются важными компонентами в транскрипционной индукции генов AHR цепи. Связывание гетеромерного лиганда AhR/Arnt комплекса специфичного сайта связывания ДНК, DRE, запускают каскад белков семейства цитохромов и других AhR-зависимых генов, стимулируя их транскрипцию. Присутствие AhR и AhR-сигнальных каскадов в спектре разнообразных видов тканей, типов клеток в сочетании с его способностью действовать как лиганд-зависимый транскрипционный фактор, свидетельствует о том, что многие токсические и биологические эффекты лигандов AhR в результате дифференциального изменения

экспрессии генов в восприимчивых клетках играют важную роль в морфогенезе ткани [3, с. 309].

Арил-гидрокарбонный рецептор (AHR) является лиганд-активированным транскрипционным фактором, который опосредует индукцию CYP1 семейства цитохрома P450 и ряда ферментов II фазы детоксикации, принадлежит к семейству белков, характеризующихся наличием basic helix-loop-helix/PER-ARNT-SIM (PAS) области. Хотя индукция этих генов лучше всего характеризует AHR функции, он не объясняет разнообразие опосредованных эффектов. Активация арил-гидрокарбонного рецептора в ответ на TCDD и других агонистов ксенобиотиков непосредственно затрагивает несколько метаболических путей, ведущих к идентификации многих AHR-направленных эффектов диоксина, участвующих в регуляции сигнальных факторов роста, клеточного цикла пролиферации, дифференциация и апоптоза.

Исследования с целью определения механизмов, ответственных за развитие ВПС в результате воздействия TCDD в эмбриональном развитии является очень важным для профилактики сердечно-сосудистой патологии, причина которой — влияние факторов окружающей среды на генотип. Помимо своей роли посредника производить оценку ксенобиотической токсичности, важная роль AHR в ряде биологических процессов только начинает признаваться, связывая свои гены-мишени в сигнальных путях и играя основополагающую роль в регуляции клеточного цикла. Сигнальный путь арил-гидрокарбонного рецептора играет важную роль в контроле баланса между процессами пролиферации клеток, способствует инициации, промоции и прогрессии патологического процесса, в конечном счете, приводит к существенным изменениям экспрессии генов. Клапанный стеноз и синдром гипоплазии левых отделов сердца являются наиболее распространенными формами врожденных дефектов в организме человека, выявляемых у восьми новорожденных на каждые 1000 живорождений и составляющие 25—30 % от всех случаев человека врожденных пороков сердца. В целом эти ВПС являются основной причиной неонатальной и младенческой смертности и одной из основных причин сердечной недостаточности у взрослых, тем самым показывая связь сердечно-сосудистых заболеваний плода и взрослого. Интересно, что 10% больных с гипоплазией левых отделов сердца имеют другие врожденные дефекты. Основные факторы риска развития врожденных пороков сердца (ВПС) являются генотип и воздействие опасных химических веществ на организм матери во время беременности, но точный молекулярный механизм

остается неизвестным. С экологической точки зрения, хлорорганические соединения эпидемиологически связаны с ВПС. Дети, рожденные от матерей, живущих вблизи мусоросжигательных заводов, где происходит выброс сложных смесей диоксинов, фуранов, твердых частиц и тяжелых металлов демонстрировали более высокую частоту врожденных пороков сердца, не совместимых с жизнью. В ходе независимых исследований, заболеваемость синдромом гипоплазии левых отделов сердца эпидемиологически связаны (отношение шансов $\frac{1}{4}$ 3,0, $p < 0,005$) с воздействием галогенированных углеводов на материнский организм, диоксинов и полихлорированных бифенилов во время беременности [2, с. 1127]. Несмотря на убедительные генетические и эпидемиологические данные наше понимание механизмов, посредством которых диоксины оказывают кардиотоксический эффект в организме человека ограничен, и прямой причинно-следственной связи между врожденным пороком сердца плода и воздействием диоксинов еще предстоит выявить. Получение таких данных осложняется тем, что многие ВПС являются результатом спонтанных аборт или незамеченными выкидышами, которые не регистрируются в эпидемиологических исследованиях. Развивающаяся сердечно-сосудистая система является чувствительной мишенью для многих экологических загрязнителей, включая диоксины, диоксиноподобные полихлорированные дифенилы (ПХД) и некоторые пестициды, такие как метилпаратион. Лабораторные исследования продемонстрировали ряд биологических моделей для выявления возможных механизмов, которые опосредуют кардиотератогенез и установить чувствительности различных видов для прогнозирования потенциального риска для здоровья человека и окружающей среды. Исследования диоксинов и диоксин-подобных ПХБ показал, что эмбрионы млекопитающих характеризуются различными структурными изменениями сердечно-сосудистой системы в зависимости от индивидуальных моделей. Следует отметить, что во всех моделях диоксин-связанных кардиотератогений просматривается увеличение сердечно-сосудистого апоптоза и снижение пролиферации кардиомиоцитов. В настоящее время значительно возрос вклад генетики в развитие ВПС. Есть, по крайней мере, 15 различных типов врожденных пороков сердца, которые могут варьироваться по тяжести и анатомическим различиям, с возможностью незначительных дефектов выявляться только во взрослый период. Такой вариант предполагает потенциал для различных механизмов, характеризующихся взаимодействием окружающей среды и генотипа [4, с. 279]. Недавно обнаружено, что лечение дифферен-

циации эмбриональными стволовыми (ЭС) клетками с TCDD Nkx2.5 подавляет экспрессию генов и других сердечных маркеров, как следствие AHR активации [5, с. 460]. При исследовании экспрессии траекторий маркеров кардиомиоцитов во время ES-терапии, дифференцировки клеток в присутствии TCDD обнаружено, что TCDD угнетает выражение Nkx2.5 и кардиомиоцит-специфических генов, включая гены, кодирующие сердечный тропонин-Т и β -миозин тяжелой цепи, а также ингибирует образование характерного фенотипа дифференциации ЭС клеток. На основании данных иммунопреципитации хроматина, AHR был ключевым медиатором эффектов TCDD. Пороки развития сердца человека из-за факторов окружающей среды (органохлорированных соединений) или генетических (NKX2.5 мутации) причин могут быть выявлены в опыте и последующим развитием экспериментов *in vivo*. Ингибирование дифференцировки кардиомиоцитов является результатом взаимодействия между AHR, TCDD и NKX2.5 и может быть продемонстрировано в биологических моделях с целью изучения молекулярных механизмов развития патологического процесса. Репрессии Nkx2.5 с помощью TCDD-ассоциированной активации AHR характеризуют потерю функции в результате мутации или воздействия диоксида. Эта биологическая модель помогает определить регуляторный путь контроля управления Nkx2.5 функции, что детерминирует эмбриональную идентичность и прогресс дифференцировки сердечной ткани и как эти функции могут нарушиться вследствие активации AHR. Значительное количество генов помимо NKX2.5 играют важную и селективную роль в морфогенезе сердца, опираясь на сигнальные пути, которые регулируют эндотелиальную, гладкомышечную, сердечную и мезенхимальную клеточную пролиферацию и дифференцировку как в развивающемся, так и постнатальном сердце. Многие из этих генов являются компонентами сигнальных путей, таких как VEGF, NFATc1, BMP10, Notch, WNT/b-catenin, TGF- β и других, что перекрещивается с AHR-сигнальным путем [1, с. 256].

Исходя из проведенных исследований, можно с уверенностью говорить о том, что арил-гидрокарбонный рецептор пусть и косвенно, но оказывает значительное влияние на развитие врожденных пороков сердечно-сосудистой системы. Это обусловлено его способностью контролировать экспрессию генов системы детоксикации ксенобиотиков. Относительный вклад эффектов арил-гидрокарбонного рецептора в морфогенезе сердца является еще одной актуальной областью для научных исследований.

Список литературы:

1. Alvaro Puga Perspectives on the Potential Involvement of the Ah Receptor-Dioxin Axis in Cardiovascular Disease// *Toxicological sciences* 120(2), 2011. — P. 256—261.
2. Karen S Kuehl, Christopher A Loffredo Genetic and environmental influences on malformations of the cardiac outflow tract// *Expert Review of Cardiovascular Therapy* November 2005. Vol. 3. № 6. — P. 1125—1130.
3. Michael S. Denison and Scott R. Nagy Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemicals// *Pharmacol. Toxicol.* 2003. 43:309—334.
4. Phillip G. Kopf, Mary K. Walker Overview of Developmental Heart Defects by Dioxins, PCBs, and Pesticides// *Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews*, 27:4. — 2009. — P. 276—285.
5. Todd Heallen, Min Zhang, Jun Wang, Margarita Bonilla-Claudio, Ela Klysik, Randy L. Johnson, James F. Martin Hippo Pathway Inhibits Wnt Signaling to Restrain Cardiomyocyte Proliferation and Heart Size// *Science* 332 (6028): 458—461, 2011.

1.4. ОНКОЛОГИЯ

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ МАСТОПАТИИ

Лебединцева Елена Анатольевна

*канд. мед. наук,
доцент Северного государственного медицинского университета,
г. Архангельск
E-mail: Learh@mail.ru*

Енина Ольга Вячеславовна

*канд. мед. наук,
доцент Северного государственного медицинского университета,
г. Архангельск*

Проблема заболеваний молочных желез является одной из приоритетных в современной медицине. Так, в популяции нераковые заболевания молочных желез встречаются у 30—70 % женщин, а при одновременно имеющих место гинекологических заболеваниях их частота возрастает до 76—97,8 % [4, с. 40]. Мастопатия (по определению ВОЗ, 1984) — это фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся нарушением соотношений эпителиального и соединительно-тканного компонентов, широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы [2, с. 468]. Фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ) является доброкачественным заболеванием, однако в ряде случаев данная патология может явиться промежуточной стадией в развитии злокачественного процесса. Учитывая то, что при некоторых формах мастопатии могут встречаться предраковые изменения, выявление факторов риска и длительное наблюдение за этими пациентками, обеспечивающее раннее выявление и профилактику рака молочной железы, является крайне важным. В рамках комплексного исследования, с целью оценки возможных факторов риска развития патологии молочных желез проводилось анкетирование, в котором приняли участие 54 женщины, постоянно проживающие в Архангельской области, обратившиеся на маммологический прием в поликлинику

(средний возраст — 40,5 лет). Причиной обращения были жалобы на боли в молочных железах, разнообразного характера, чувство нагрубания и увеличения в объеме молочных желез, наличие в них уплотнений. Разделы анкеты включают социально-демографическую характеристику, данные анамнеза, показатели репродуктивного здоровья женщин.

По результатам опроса обнаружено, что в 52 % случаев первичное обращение к маммологу по поводу мастопатии наблюдается в возрасте до 35 лет. В целом, большая часть пациенток, имеющих ФКМ, представлена возрастным контингентом до 45 лет (83,5 %), то есть женщинами репродуктивного и трудоспособного возраста. 26 женщин (48 %) обратились к маммологу по поводу мастопатии впервые, у 52 % средний стаж болезни — 8 лет.

Анализ показателей репродуктивного здоровья женщин, имеющих ФКМ, показал, что, в среднем, начало менструальной функции наступает в 13,5 лет. В 83,3 % случаев менархе наступило в возрастной период 11—14 лет. Средняя продолжительность менструального цикла составляет 29 дней (от 21 до 50 дней), 66,7 % женщин имеют регулярный цикл, 33,3 % отмечают нарушение менструального цикла. Большинство женщин (68,5 %) начали половую жизнь в 17—22 лет; 44,5 % живут регулярной половой жизнью; 22,2 % имели опыт использования гормональной контрацепции.

Из числа женщин, имеющих ФКМ, у 68,5 % обследованных было 1—3 родов, при этом более 31,5 % не рожали. Среди всех рожавших женщин 59,5 % имели 1 роды, 35 % — 2 родов, 5,5 % — 3 родов. У половины (52,7 %) женщин продолжительность грудного вскармливания составила 1—6 месяцев (при этом менее 3 месяцев — у 41,7 %), 30,5 % женщин кормили грудью от 6 до 12 месяцев и 16,8 % — больше года, у 9,3 % в анамнезе мастит.

Искусственное прерывание беременности прерывает пролиферативные процессы в молочных железах, что может явиться пусковым моментом для формирования диффузных и узловых мастопатий. Искусственные аборты в анамнезе отмечены у 30 (55 %) женщин, у 13 (24 %) — выкидыши.

Нарушение нейрогуморальной составляющей репродуктивного цикла ведет к активации пролиферативных процессов в гормонально-зависимых органах, в том числе и в тканях молочных желез. Клиническая практика подтверждает то, что большинство больных с гинекологическими заболеваниями страдают теми или иными заболеваниями молочных желез. При этом наиболее высокую группу риска тяжелой патологии молочных желез составляют женщины

с гиперпластическими заболеваниями половых органов [4, с. 38]. Исследование показало, что больше половины женщин с мастопатией (63 %) страдают патологией репродуктивной сферы: нарушение менструального цикла (33,3 %), миома матки (18,5 %), киста яичников (16,7 %), эндометриоз (16,7 %), воспалительные заболевания яичников (13 %) и матки (11,1 %). Высокая частота сочетания указанных заболеваний свидетельствует о едином генезе и синхронном развитии патологических процессов в молочной железе и половых органах. Среди другой соматической патологии более часто отмечаются заболевания щитовидной железы (у 18,5 %) и сахарный диабет (у 16,7 %). Около 40 % женщин указывают на наличие опухолевой патологии у близких родственников.

Одним из факторов, провоцирующих мастопатию, является стресс, который присутствует в жизни каждой женщины (неудовлетворенность семейным положением, а также своим положением в обществе, бытовые конфликты, конфликтные ситуации на работе, психические стрессы и др.) и сопровождается функциональными нарушениями нейроэндокринной системы [3]. Большинство женщин с ФКМ имеют конфликтные и стрессорные ситуации: 66,6 % отметили эпизод острого стресса, а 48 % подвержены хроническому стрессорному влиянию. Среди женщин с ФКМ только 13 % курят (стаж курения — 13,7 лет).

Часто причинные факторы, находясь в сложной взаимосвязи, образуют общий неблагоприятный фон. Сложность оценки совокупности причинных факторов диктует необходимость регулярного проведения комплексного обследования (самоосмотр молочных желез, маммография, консультация маммолога) практически для каждой женщины. Из 54 опрошенных только 5 женщин (9 %) регулярно проводят самообследование молочных желез. Только 46,4 % женщин проходят систематическое лечение по поводу мастопатии (курсы витаминотерапии, мастодион, маммоклам), 20 % женщин периодически используют прожестожель, 15 % отдают предпочтение народным средствам (фитосборы, бальзамы).

Также нас интересовало отношение пациенток к болезни: женщинам было предложено оценить уровень значимости заболевания по 10-балльной шкале и обозначить вопросы и проблемы, касающиеся заболевания, которые волнуют их в наибольшей степени. Анализ результатов опроса показывает, что женщины крайне обеспокоены наличием у них мастопатии (средний балл — 9,5). Наибольшую тревожность и озабоченность женщины высказали в отношении вопроса о возможной трансформации мастопатии в рак молочной

железы. Около половины лечившихся женщин (52 %) отметили проблему неэффективности лечебных воздействий (сохранение болевого синдрома).

Мастопатия — полиэтиологическое заболевание, обусловленное генетическими и этиологическими факторами, а также условиями жизни пациенток. Поскольку особенности развития доброкачественных заболеваний и рака молочных желез во многом совпадают, этиологические факторы и патогенетические механизмы, факторы риска их развития также во многом идентичны. Следует остановиться на так называемых факторах риска, знание которых может помочь в прогнозировании возникновения рака молочной железы и формирования групп риска. Обращает на себя внимание тот факт, что большинство факторов риска рака молочной железы одновременно являются причинами мастопатии. Основные факторы риска рака молочной железы делятся сегодня на группы: генетические (наличие рака молочной железы у кровных родственников); репродуктивные (раннее менархе — до 11 лет, поздняя менопауза — после 55 лет, отсутствие беременностей, бесплодие, поздние первые роды — после 30 лет, небольшое число беременностей и родов (1—2), маленький период кормления грудью — до 5 месяцев, искусственные и самопроизвольные аборты; гормональные и обменные (избыточная выработка эстрогенов и пролактина, сниженная выработка гормонов щитовидной железы, нарушения менструального цикла, воспаления придатков, кисты яичников, эндометриоз, ожирение, болезни печени, заместительная гормональная терапия; использование оральных контрацептивов более 10 лет); средовые факторы (воздействие ионизирующей радиации и химических канцерогенов, хронический стресс, избыточное потребление алкоголя, жиров, животных белков; недостаточное потребление овощей и фруктов, пищевых волокон) [1, 3].

Можно сделать вывод, что состояние молочных желез есть зеркало социального, психического и физического здоровья женщины. В настоящее время выявлены условия, способствующие возникновению и развитию заболеваний молочных желез, что позволяет выделить контингент женщин с повышенным риском развития мастопатии и рака молочной железы. В лечении мастопатии необходим комплексный подход, динамическое сопровождение со стороны маммолога, гинеколога, эндокринолога и психотерапевта, мероприятия, направленные на устранение и коррекцию факторов риска развития рака молочной железы.

Список литературы:

1. Беспалов В.Г. Лечение мастопатии и первичная профилактика рака молочной железы//Лечащий врач. — 2007. — № 5. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://www.lvrach.ru/2007/05/4535216/> (дата обращения 1.04.2013).
2. Летягин В.П. Мастопатия // Русский медицинский журнал. — 2000. — Т. 8. — № 11. — С. 468—472.
3. Мустафин Ч.К. Комплексная диагностика и лечение диффузной мастопатии// Лечащий врач. — 2011. — № 11. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://www.lvrach.ru/2011/11/15435297/> (дата обращения 1.04.2013).
4. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Зубкин В.И. и др. Нераковые заболевания молочных желез и гинекологические заболевания // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. — 2006. — № 2. — С. 34—42.

1.5. УРОЛОГИЯ

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В МОЧЕ БОЛЬНЫХ С ЛЕЙКОПЛАКИЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ХРОНИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ЦИСТИТОМ

Руденко Аделя Викторовна

*д-р биол. наук, зав. лаб. микробиологии, вирусологии и микологии
ГУ «Ин-т урологии НАМНУ»,
г. Киев*

E-mail: miclab@mail.ru

Корнилина Елена Михайловна

*канд. биол. наук, ст. научн. сотр. лаб. микробиологии, вирусологии
и микологии ГУ «Ин-т урологии НАМНУ»,
г. Киев*

E-mail: ekornilina@rambler.ru

Бардин Андрей Владимирович

*канд. мед. наук, зав. III урологическим отделением
ГУ «Ин-т урологии НАМНУ»,
г. Киев*

Старосила Дарья Борисовна

*лаборант I категории лаб. микробиологии, вирусологии и микологии,
ГУ «Ин-т урологии НАМНУ»,
г. Киев*

Стойкая дизурия, уретральная или тазовая боль у женщин до сих пор остаются сложной диагностической и терапевтической проблемой. Каждая 4—5 женщина в той или иной форме страдает циститом, а 10 % больных — рецидивирующим циститом с дизурическими расстройствами разной степени выраженности. С каждым годом увеличивается количество больных с циститами, развитие которых вызывают как классические бактерии, чаще всего энтеробактерии, так и хламидии, микоплазмы, уреоплазмы [1]. Эти бактериальные возбудители способны вызывать острые

или хронические формы циститов, что сопровождается пролиферативными изменениями слизистой оболочки мочевого пузыря (МП) [4].

Что касается причин возникновения и развития лейкоплакии МП (ЛМП), то и в настоящее время отсутствует единая точка зрения. Считается, что среди причинных факторов развития лейкоплакии мочевого пузыря (ЛМП) может быть вирусная инфекция, особенно на фоне нарушений гормонального баланса [8]. За данными Ильинской Е.В. [2] наиболее значительная структурная реорганизация слизистой оболочки МП происходит при микоплазменной инфекции, а работами Раковской И.В. доказано, что даже незначительное изменение в антигенном составе мембран микоплазм может привести к существенному изменению их взаимоотношений с макроорганизмом и превращению их в агрессивные агенты [6].

Часто при выраженных морфологических изменениях слизистой оболочки МП, характерных для лейкоплакии, бактерии отсутствуют, то есть инфекционные возбудители вызывают повреждение уротелия и формирование метаплазии, а дальнейшая альтерация происходит уже независимо от инфекции [5].

В развитии ЛМП на фоне бактериальной флоры значительная роль уделяется местным повреждающим факторам, в связи с чем делаются попытки выяснить роль иммунной системы в нарушении системных и местных регуляторных механизмов. Так, у пациенток с микст-инфекциями выявлены изменения в системе клеточного иммунитета; при моноинфекциях нарушается функционирование системы нейтрофилов, что проявляется в их неспособности адекватно реагировать на возбудителя [3, с. 245]. Сниженный местный иммунитет может способствовать хронизации инфекционно-воспалительного процесса в мочевом пузыре.

При развитии лейкоплакии изменяются свойства слизистой оболочки, что приводит к нарушению ее защитных функций, т. е. участок лейкоплакии может способствовать адгезии и последующей колонизации бактериальной флоры. Ведущими в данном случае является вид возбудителя и особенности его взаимодействия как с иммунокомпетентными, так и эпителиальными клетками [11]. При контакте некоторых бактерий с эпителиальными клетками происходит стимуляция выработки медиаторов воспаления (цитокинов), а характер иммунного ответа определяется степенью выраженности воспалительной реакции и соотношением между про- и противовоспалительными факторами [9, 12].

Целью работы было изучение иммунологических показателей в моче у больных с ЛМП и с хроническим рецидивирующим циститом

(ХРЦ) и определение роли инфекционных возбудителей разного таксономического происхождения в развитии лейкоплакии и цистита.

Объект и методы исследования. Было обследовано 38 женщин с ЛМП (средний возраст $21,2 \pm 2,5$ лет) и 25 пациенток с ХРЦ ($39,4 \pm 2,1$ лет). Диагноз лейкоплакия был установлен при цистоскопии. Половина женщин с ЛМП в анамнезе имела ХРЦ. Контрольную группу составили 12 практически здоровых женщин. Жалобами больных были ускоренное, болезненное, режущее мочеиспускание малыми порциями с периодическим зудом, боли над лонем при переполнении мочевого пузыря и после его опорожнения, императивные позывы к мочеиспусканию, количество которых за сутки составляли от 5 до 25 раз.

Материалом для исследования была моча. По данным микробиологического, молекулярно-генетического и вирусологического исследования в моче больных с ЛМП и ХРЦ были обнаружены классические бактерии, соответственно, у 8 (21,0 %) и 9 (36,0 %) женщин; моликуты (*M.hominis* и *Ureaplasma spp.*) — у 8 (21,0 %) и 8 (32,0 %), классические бактерии вместе с моликутами — у 6 (15,8 %) и 2 (8,0 %) пациенток. У 16 (42,1 %) и 6 (24,0 %) больных с ЛМП и ХРЦ микроорганизмы не обнаружены.

В образцах мочи с помощью иммуноферментных тест-систем определяли уровень иммуноглобулинов А, М, G, лактоферрина (ЛФ) и секреторного иммуноглобулина А («Вектор-Бест», Россия); концентрацию С3-компонента комплемента («Полигност», Россия), секреторного компонента (SC) («Цитокин», Россия), уровень фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ)-10 («Procon», Россия) и ИЛ-15 (Invitrogen, Канада).

Статистическую обработку результатов исследования проводили непараметрическими методами (*U-критерий* Манна-Уитни) с использованием Microsoft Office Excel 2003 для Windows и STATISTIKA 6.0 [7]. Статистически значимыми считали отличия с $P < 0,05$. Для каждого показателя определяли медиану (*Me*), нижний и верхний квартили (25 % и 75 %).

Результаты и их обсуждение. Определение содержания гуморальных факторов иммунитета было проведено в образцах мочи 63 больных с ЛМП и ХРЦ и 12 здоровых женщин и результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Показатели гуморального иммунитета в моче больных с ЛМП и ХРЦ

Показатели	Контрольная группа	Больные с ЛМП	Больные с ХРЦ
IgA, мкг/мл	1,75 1,0—2,25	2,42 1,25—3,9	2,50 1,45—5,0
IgM, мкг/мл	0,25 0—0,5	0,40 • 0—0,6	0,55 * 0,4—1,0
IgG, мкг/мл	0 0—2,0	0,50 0—4,0	0,90 0—6,0
sIgA, мкг/мл	0 0—0,15	0,50 * 0—1,5	0,75 * 0—1,52
SC, мкг/мл	0,16 0,04—0,3	0,16 0,04—0,38	0,26 0,12—0,38
C3, нг/мл	9,0 6,0—11,0	3,10 * • 1,0—5,4	9,0 3,8—42,0
Лактоферрин, нг/мл	0 0—1,0	2,20 * • 0—11,5	20,0 * 4,6—142,0
ФНО α , пг/мл	16,0 13,0—36,0	30,0 23,0—86,0	44,0 23,0—93,0
ИЛ-10, пг/мл	37,0 35,0—75,0	18,0 0—101,5	2,0 0—92,5
ИЛ-15, пг/мл	41,2 33,2—48,2	23,5 * 19,2—29,0	26,0 23,5—36,0

*Примечание: верхняя строчка — медиана, нижняя строчка — нижний и верхний квартили (25 %—75 %); * — достоверные отличия ($P < 0,05$) по сравнению с группой контроля; • — достоверные отличия ($P < 0,05$) по сравнению с больными с ХРЦ*

При сравнении полученных данных было установлено, что уровень IgA (по величине *Me*) был повышенным почти в одинаковой степени в обеих группах больных относительно контрольного показателя (рис. 1).

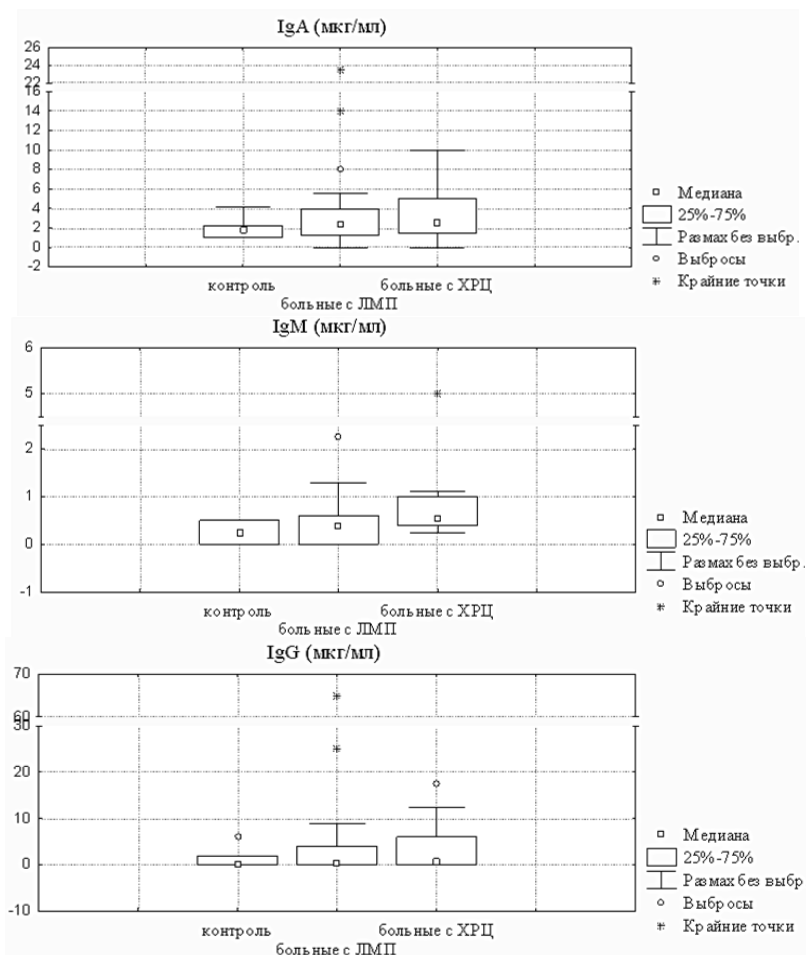


Рисунок 1. Уровень иммуноглобулинов А, М, G в моче больных с ЛМП и ХРЦ и здоровых доноров (контроль)

Одновременно наблюдалось увеличение концентрации IgG и IgM в моче больных с ХРЦ, при этом достоверная разница для IgM обнаружена как относительно доноров, так и больных с ЛМП. Наиболее важную роль в местном иммунитете играет секреторный иммуноглобулин А (sIgA), способный более эффективно нейтрализовать вирусы и бактериальные токсины. Секреторный IgA проявляет активность в биологических средах с высоким содержанием

протеолитических ферментов, а резистентность sIgA к действию протеолитических ферментов обусловлена секреторным компонентом. Медиана и квартильные величины для sIgA и SC у больных с ХРЦ были незначительно выше, чем у больных с ЛМП (рис. 2); уровень sIgA у больных обеих групп достоверно превышал контрольный показатель, при этом увеличения уровня секреторного компонента в моче больных с ЛМП не наблюдалось, что может свидетельствовать о недостаточной функции эпителиальных клеток, в которых происходит синтез SC.

Наиболее выраженные отличия обнаружены у больных с ЛМП относительно группы доноров и больных с ХРЦ при анализе содержания лактоферрина и С3-компонента комплемента (рис. 3). Существенный рост уровня ЛФ у пациенток с ХРЦ может быть обусловлен не только увеличением числа нейтрофилов, но и их интенсивной дегрануляцией, которая является следствием гиперактивации клеток веществами бактериального происхождения, активированными компонентами комплемента и их фрагментами, и свидетельствует о воспалении. Концентрация ЛФ как маркера активации нейтрофильных гранулоцитов может служить показателем остроты и степени выраженности воспалительных реакций. Снижение уровня С3-компонента комплемента у больных с ЛМП по сравнению с группой здоровых женщин и больных с ХРЦ свидетельствует об ингибции системы комплемента. Известно, что некоторые возбудители способны блокировать активацию системы комплемента: вирус простого герпеса содержит гликопротеин, который, соединяясь с С3b повышает нестабильность С3bBb-комплекса и тем самым замедляет классический и альтернативный пути активации комплемента; бактерии (стрептококки, кишечная палочка) содержат сиаловые кислоты, которые усиливают связывание фактора Н с фрагментом С3b.

Развитие локального воспаления в мочевыводящих путях под воздействием инфекционных факторов обусловлено альтерацией клеток. Типичной реакцией клетки на повреждение является дестабилизация цитоплазматической мембраны с выходом внутриклеточного содержания за ее пределы. В ответ на это происходит активация клеток мононуклеарно-фагоцитирующей системы с последующим выбросом пула медиаторов воспаления, синтезирующихся *de novo*, к которым относятся про- и противовоспалительные цитокины.

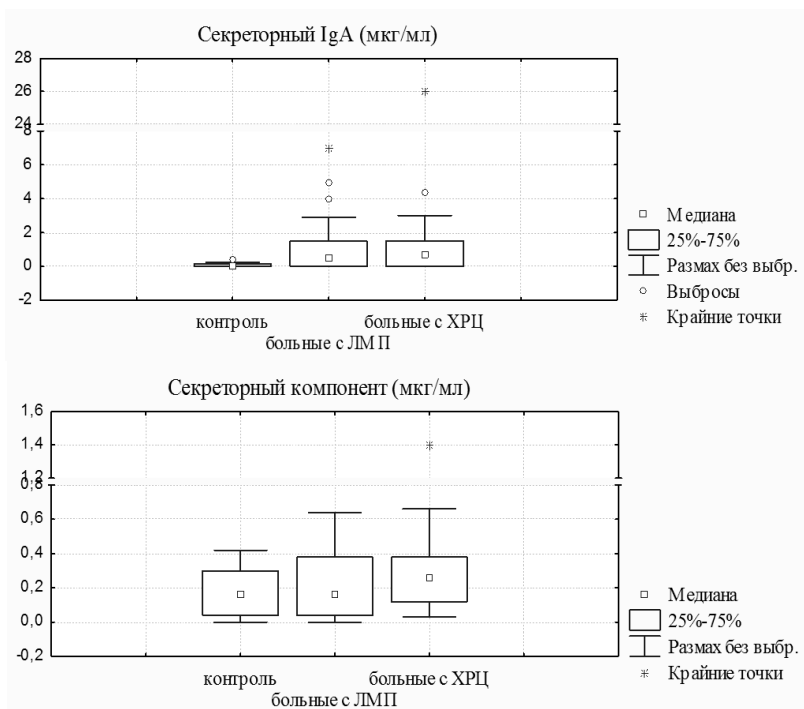


Рисунок 2. Уровень секреторного IgA и секреторного компонента в моче больных с ЛМП и ХРЦ и здоровых женщин (контроль)

В конечном итоге создаются благоприятные предпосылки для полного обезвреживания микроорганизмов в очаге воспаления. С другой стороны, нарушение динамического равновесия в системе взаимоконтролирующих факторов — провоспалительного (ФНО- α) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов — приводит к их накоплению и реализации деструктивных эффектов. У больных обеих групп наблюдался рост медианы для ФНО- α и снижение ее значения для ИЛ-10, при этом наибольший дисбаланс в системе цитокинов был обнаружен у больных с ХРЦ (рис. 4). Следовательно, развитие воспалительного процесса при хроническом цистите сопровождается нарастанием в моче провоспалительного цитокина в результате атаки, в первую очередь, бактериальными агентами эпителиального покрытия мочевого пузыря и активации локальных механизмов иммунной защиты слизистой оболочки от повреждения.

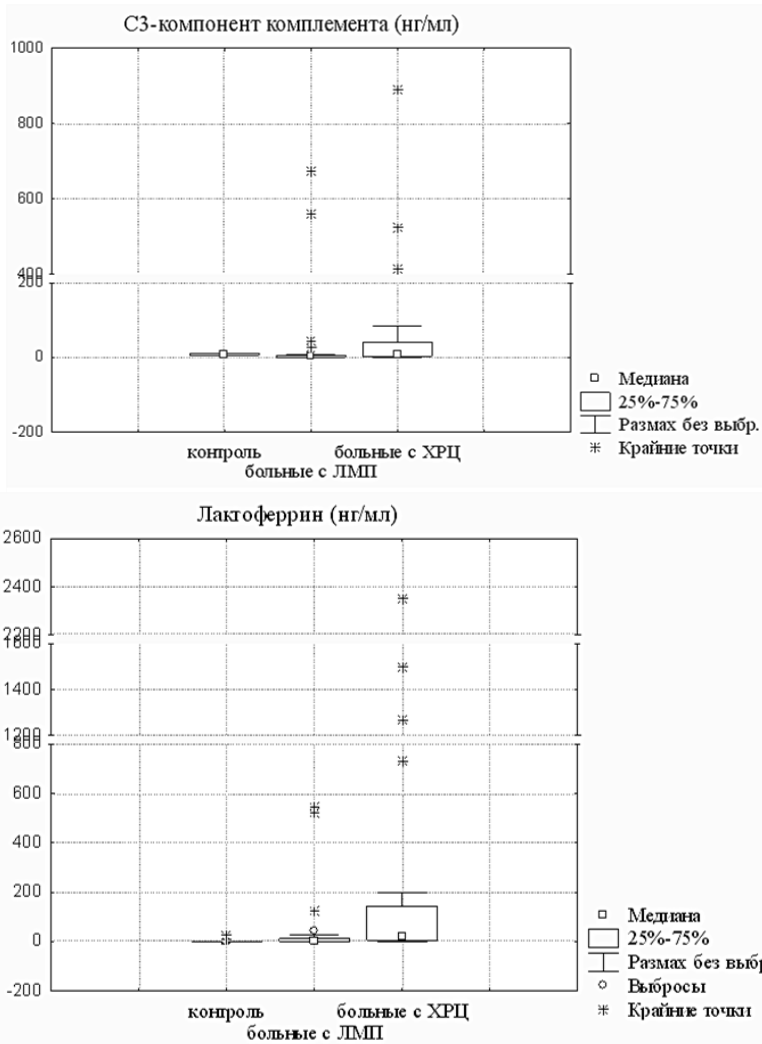
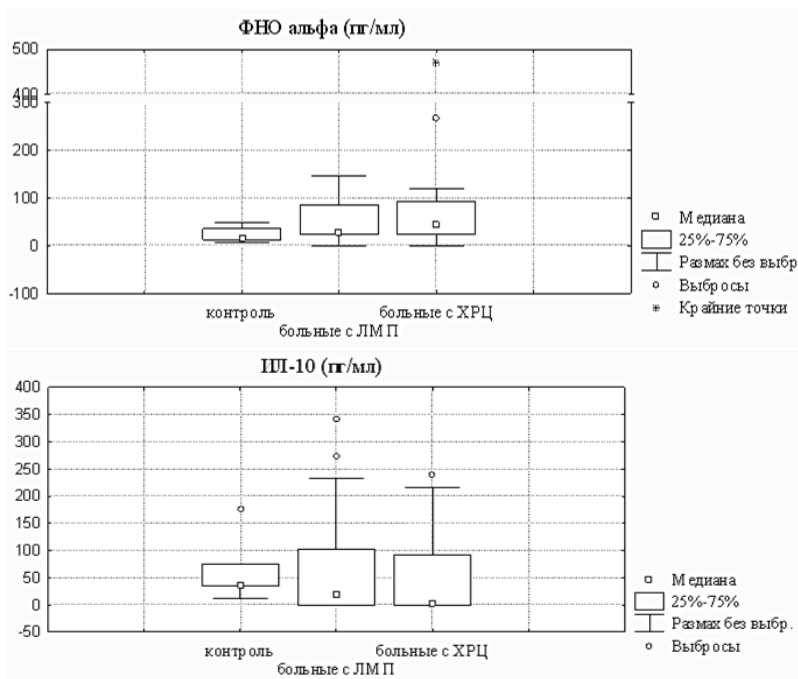


Рисунок 3. Содержание С3-компонента комплемента и лактоферрина в моче больных с ЛМП и ХРЦ и здоровых женщин (контроль)

Анализ содержания ИЛ-15 в моче выявил снижение величины Me , нижнего (25 %) и верхнего (75 %) квартилей у больных обеих групп по сравнению с контролем, статистическая разница установлена

только для больных с ЛМП (рис. 4). ИЛ-15 продуцируется макрофагами, моноцитами, эпителиальными клетками; принимает участие в регуляции активности природных киллеров, лимфокинактивированных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов, потому этот цитокин является важным для противоопухолевой защиты [10].

При детальном анализе результатов иммунологического исследования мочи в зависимости от выделенных возбудителей разного таксономического происхождения было показано, что наибольшая разница установлена для больных с ХРЦ: подгруппа больных, в моче которых обнаружены классические бактерии, имели наиболее повышенные величины *Me*, 25 % и 75 % для IgA, IgM, IgG, sIgA, SC, ЛФ, ФНО- α /ИЛ-10 по сравнению с аналогичными показателями группы контроля и больных, в моче которых обнаружены моликуты (табл. 2).



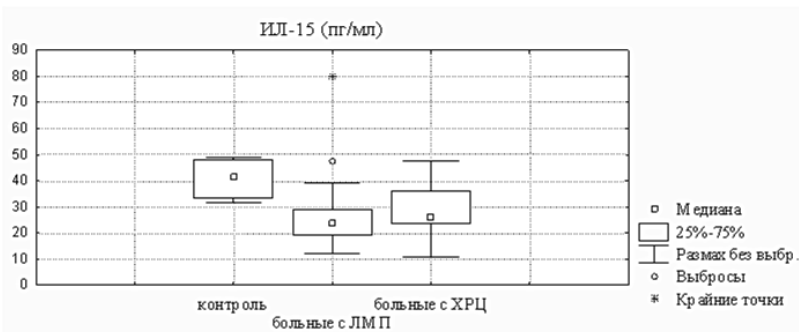


Рисунок 4. Содержание цитокинов в моче больных с ЛМП и ХРЦ и здоровых женщин (контроль)

При сравнении изучаемых показателей у больных с ЛМП в зависимости от обнаруженных в моче возбудителей существенной разницы не обнаружено; только у больных с бактериурией отмечено существенное увеличение величин Me , 25 % и 75 % для ФНО- α на фоне снижения этих показателей для ИЛ-10. Половина больных в данной подгруппе имели уровень sIgA менее 0,20 мкг/мл; а в подгруппе больных, у которых были выявлены в моче моликуты, величина медианы была выше (0,58 мкг/мл). У большинства больных с ЛМП, независимо от обнаруженных в моче возбудителей, уровень С3-компонента комплемента был значительно сниженным относительно контроля и больных с ХРЦ. Следовательно, наличие в моче микоплазм и уреаплазм не приводило к адекватной иммунологической перестройке со стороны слизистой оболочки мочевого пузыря даже у больных с хроническим воспалительным процессом в данном органе.

Больные с ХРЦ, в моче которых на момент забора материала не было обнаружено никаких возбудителей, по иммунологическим показателям похожи на больных, у которых воспалительный процесс в мочевом пузыре обусловлен бактериальной инфекцией. Состояние местного гуморального иммунитета в аналогичной подгруппе среди больных с ЛМП еще раз подтверждает мысль, что при лейкоплакии наблюдается слабый иммунологический ответ со стороны макроорганизма даже в присутствии бактерий.

Таблица 2.

Показатели гуморального иммунитета в моче у больных с ЛМП и ХРЦ в зависимости от таксономического происхождения обнаруженных возбудителей

Показатели	Контрольная группа Ме (25 %–75 %)	Больные с ЛМП / Больные с ХРЦ		
		микроорганизмы не выявлены (ч) n = 16 / 6	моликуты (м) n = 8 / 8	классические бактерии (б) n = 8 / 9
IgA, мкг/мл	1,75 (1,0–2,25)	<u>2,0 (1,2–3,5)</u> 5,0 (2,5–10,0) *	<u>2,0 (1,4–3,1)</u> 1,25 (0,5–1,55)	<u>3,2 (1,7–4,5)</u> 2,9 (1,5–6,0)
IgM, мкг/мл	0,25 (0–0,5)	<u>0,4 (0–0,72)</u> 0,75 (0,4–0,9) ●б	<u>0,4 (0–0,58)</u> 0,4 (0,4–0,4) ●б	<u>0,4 (0,18–0,62) ∇</u> 1,0 (0,72–1,08) *
IgG, мкг/мл	0 (0–2,0)	<u>0,75 (0–4,5)</u> 2,5 (1,05–10,0)	<u>0,25 (0–2,4)</u> 0 (0–0) ●ч	<u>0 (0–3,25)</u> 2,7 (0–9,2)
sIgA, мкг/мл	0 (0–0,15)	<u>0,45 (0–1,10) *</u> 0,88 (0,75–1,52) *	<u>0,58 (0–1,28)</u> 0,02 (0–0,65)	<u>0,20 (0–2,75)</u> 0,80 (0,19–2,0) *
SC, мкг/мл	0,16 (0,04–0,3)	<u>0,12 (0,04–0,32)</u> 0,24 (0,12–0,38)	<u>0,17 (0,06–0,35)</u> 0,11 (0,08–0,30) ●б,ч	<u>0,16 (0,01–0,43) ∇</u> 0,52 (0,26–0,54)
C3, нг/мл	9,0 (6,0–11,0)	<u>2,5 (0,9–5,8) * ∇</u> 31,5 (19,0–84,0) *	<u>2,0 (1,4–3,9) * ∇</u> 6,25 (2,5–11,6) ●ч	<u>3,2 (2,0–5,8) ∇</u> 10,0 (4,0–46,0)
ЛФ, нг/мл	0 (0–1,0)	<u>1,5 (0–11,5)</u> 6,5 (0–179,0)	<u>0,3 (0–9,6)</u> 9,5 (0,9–19,1) * ●б	<u>0 (0–9,0) ∇</u> 142,0 (30,0–1265,0) *
ФНОα, пг/мл	16,0 (13,0–36,0)	<u>27,0 (7,0–45,0)</u> 82,5 (44,0–193,5) *	<u>34,5 (26,0–101,5)</u> 25,8 (21,5–50,0)	<u>69,0 (45,5–107,5) * ●ч</u> 40,5 (23,5–96,5) *
ИЛ-10, пг/мл	37,0 (35,0–75,0)	<u>8,0 (0–126,5)</u> 4,0 (0–240,0)	<u>30,5 (0–107,5)</u> 75,0 (0–182,0)	<u>5,5 (0–42,5)</u> 0 (0–4,0) *
ИЛ-15, пг/мл	41,2 (33,2–48,2)	<u>22,5 (17,0–27,4) *</u> 30,0 (24,0–36,0)	<u>23,1 (20,9–37,5)</u> 29,0 (24,0–39,2)	<u>24,0 (21,8–29,4) *</u> 23,5 (23,1–28,0)

Примечание: числитель — медиана, (25 %–75 %) для больных с ЛМП; знаменатель — медиана, (25 %–75 %) для больных с ХРЦ; достоверные различия ($P < 0,05$) по сравнению с группой контроля (*), с больными с ХРЦ (∇) и при сравнении между собой больных одной группы (●)

Выводы.

1. Установлены достоверные отличия содержания секреторного IgA и лактоферрина в моче больных с ЛМП и ХРЦ относительно гриппы контроля, однако наибольшие отклонения выявлены у больных с ХРЦ.

2. В моче больных с ЛМП обнаружено существенное снижение уровня С3-компонента комплемента по сравнению с группой контроля и больными с ХРЦ, что свидетельствует об ингибции системы комплемента, преимущественно при наличии моликутов в моче.

3. Повышение концентрации иммуноглобулина М и G в моче больных с ХРЦ подтверждает факт наличия воспалительного процесса в слизистой оболочке мочевого пузыря.

4. В моче больных с ЛМП и ХРЦ установлено нарушение равновесия в системе взаимодействующих цитокинов — провоспалительного ФНО- α и противовоспалительного ИЛ-10, наиболее показательное — в группе больных с ХРЦ. Концентрация ИЛ-15 в моче была сниженной у больных обеих групп, но в большей мере у больных с ЛМП.

5. За результатами иммунологического исследования мочи в зависимости от обнаруженных в ней возбудителей наибольшие отклонения от контрольных показателей установлены для больных, в моче которых были обнаружены классические бактерии, и в первую очередь для женщин с ХРЦ. Наличие в моче моликутов у больных обеих групп не вызывало адекватной иммунологической реакции в ответ на воспалительный процесс, что свидетельствует о недостаточности мукозального иммунитета мочевого пузыря, возможно за счет их иммунодепрессивного действия.

Список литературы:

1. Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. Руководство для врачей. — М., 1999. — С. 127—162.
2. Ильинская Е.В. Клинико-лабораторные особенности лейкоплакии слизистой оболочки мочевого пузыря у женщин / В кн.: Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири. Материалы научно- практ. конф. — Красноярск, 2007. — С. 197—199.
3. Ильинская Е.В., Лебедева Р.Н. Лейкоплакия мочевого пузыря и иммунный статус пациенток / В кн.: Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний: Материалы межрегиональной научно-практ. конф. урологов Западной Сибири, Белокуриха, 2007. — С. 245.

4. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Роль урогенитальных инфекций в этиологии цистита и необструктивного пиелонефрита у женщин // Урология. — 2005. — № 3. — С. 63—66.
5. Особенности хронического цистита с лейкоплакическими изменениями слизистой оболочки мочевого пузыря / А.И. Неймарк, С.И. Васильченко, Е.В. Ильинская [и др.] // Военно-медицинский журнал. — 2007. — Т. 328, № 6. — С. 58—61.
6. Раковская И.В. Микоплазмы человека и микоплазменные инфекции (Лекция. Часть I) // Клин. лабор. диагностика. — 2005. — № 2. — С. 25—32.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTIKA. — М.: Медиа Сфера, 2002. — С. 109—111.
8. Семенюк А.А., Смирнов Д.С. Лейкоплакия мочевого пузыря у женщин: диагностика и лечение // Мед. вестник МВД. — 2006. — Т. 21, № 3. — С. 250—251.
9. Cytokine repertoire of epithelial cells lining the human urinary tract / L. Hang, B. Wullt, Z. Shen [et al.] // The Journal of Urology. — 1998. — Vol. 159. — P. 2185—2190.
10. Decreased interleukin-15 from activated cord versus adult peripheral blood mononuclear cells and the effect of interleukin-15 in upregulating antitumor immune activity and cytokine production in cord blood / J.X. Qian, S.M. Lee, Y. Suen [et al.] // *Blood*. — 1997. — Vol. 90, № 8. — P. 3106—3117.
11. Kagnoff M.F., Eckmann L. Epithelial cells as sensors for microbial infection // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 100. — P. 6—10.
12. Svanborg C., Godaly G., Hedlund M. Cytokine responses during mucosal infections: role in disease pathogenesis and host defence // *Curr. Opin. Microbiol.* — 1999. — № 2. — P. 99—105.

1.6. ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

ИЗУЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СЕЛЕНА СЫВОРОТКИ КРОВИ У МУЖЧИН С АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Буякова Нина Геннадьевна

*аспирант Дальневосточного медицинского университета,
г. Хабаровск*

E-mail: isaeva_nina_gnn@mail.ru

Рудь Стелла Самуиловна

*д-р мед. наук,
профессор Дальневосточного медицинского университета,
г. Хабаровск*

Актуальность темы. Наиболее значимым механизмом развития алкогольной болезни печени (АБП) является гипоксия. В свою очередь одним из повреждающих факторов гепатоцитов на мембранном уровне является активация процессов пероксидного окисления липидов [1]. В противовес свободнорадикальным процессам в организме существует антиоксидантная система. Особое место в ней занимает система глутатиона, ключевыми компонентами которой являются селеносодержащие ферменты [2, 6].

В исследованиях Ю.Г. Ковальского и соавт. [3] у здоровых жителей г. Хабаровска и детей препубертатного возраста выявлен «субоптимальный статус» селена, характеризующийся уровнем его в сыворотке крови в пределах 70—90 мкг/л.

Основная масса предшествующих публикаций освещает вопросы, отражающие роль соединений селена в условиях вирусного поражения печени. Влияние дефицита селена на заболеваемость и характер течения острого алкогольного гепатита (АГ) на фоне алкогольной болезни печени не исследовано.

Целью настоящего исследования явилось изучение содержания селена и активности глутатионпероксидазы в сыворотке крови и их влияние на течение и тяжесть острого алкогольного гепатита у пациентов с алкогольной болезнью печени.

Материалы и методы. В условиях терапевтического отделения МУЗ «Городская клиническая больница № 11» г. Хабаровска были обследованы 38 мужчин в возрасте от 26 до 68 лет (средний возраст $57 \pm 2,65$ лет) с острым алкогольным гепатитом на фоне алкогольной болезни печени средней и тяжелой степени. После первичного клинико-лабораторного обследования все пациенты получали стандартную базисную терапию. Критерием исключения явились больные с хроническими вирусными гепатитами и декомпенсацией хронических заболеваний другой этиологии. Для определения тяжести алкогольного гепатита и выживаемости использовалась шкала оценки выживаемости — Glasgow alcoholic hepatitis score (GAHS).

Группу сравнения составили 30 мужчин в возрасте 20—50 лет без клинических проявлений патологии со стороны гепатобилиарной системы, среднесуточная доза принимаемого алкоголя которых менее 33 г в пересчете на 96 % спирт.

Уровень селена в сыворотке крови определялся флуориметрическим методом. В качестве критериев обеспеченности селеном были приняты следующие значения: <70 мкг/л — глубокая недостаточность, 70—90 мкг/л — легкая форма недостаточности, 90—115 мкг/л — субоптимальная обеспеченность, 115—130 мкг/л — оптимальная обеспеченность, более 130 мкг/л — обеспеченность выше физиологического оптимума [4, 5].

Повторное обследование больных проводилось через 30 дней (перед выпиской из стационара).

Результаты и обсуждение. Потребление алкоголя в контрольной группе составило $10,6 \pm 9,9$ г/день, обследуемой группе — $194,3 \pm 140,7$ г/день до лечения, за время пребывания в клинике пациенты не употребляли алкоголь.

У обследованных пациентов с острым алкогольным гепатитом на фоне алкогольной болезни печени установлено статистически значимое снижение селена сыворотки крови. Среднее содержанием селена в сыворотке крови составило $67,5 \pm 1,8$ мкг/л, что ниже оптимального значения (115—130 мкг/л). При этом у 34 (86,8 %) обследованных выявлена недостаточность селена различной степени, в том числе у 22 (57,9 %) — тяжелая (табл. 1)

Таблица 1.

Распределение пациентов с АБП с учетом обеспеченности селеном (Se) до лечения

Обеспеченность Se, мкг/л	Количество больных					
	Контрольная группа		Пациенты с АГ до лечения		Пациенты с АГ после лечения	
	абс	%	абс	%	абс	%
<70	1	3,3	22	57,9	11	28,9
70—90	12	40,0	12	31,6	11	26,3
90—115	12	40,0	3	7,9	14	36,8
115—130	3	10,0	1	2,6	3	7,9
>130	2	6,7	0	0	0	0
Итого	30	100	38	100	38	100

На фоне лечения алкогольного гепатита отмечалось улучшение обеспеченности селеном. Так, в исследуемой группе средний уровень селена увеличился с $67,6 \pm 1,8$ до $75,3 \pm 3,5$ мкг/л ($p < 0,05$), т. е. прирост составил $9,8 \pm 1,3$ %. Число больных с глубокой и легкой формами недостаточности селена уменьшилось с 34 до 22 (с 86,8 до 57,9 %), с субоптимальной обеспеченностью после лечения осталось только 36,8 %, при этом оптимальная обеспеченность была всего у 7,9 % обследованных, что говорит в пользу необходимости дополнительной диетической коррекции нарушений селенового статуса у больных с алкогольной болезнью печени.

Низкая концентрация в сыворотке крови селена у больных алкогольным гепатитом, вероятно, объясняется сочетанием неадекватного их алиментарного поступления вследствие регионального дефицита, а также истощения эндогенных запасов вследствие активации процессов перекисного окисления липидов в ткани печени. Следовательно, при активном воспалительном процессе у больных алкогольным гепатитом наблюдается высокая потребность в антиоксидантной защите, для чего происходит мобилизация микроэлемента, являющегося кофактором антиоксидантной системы [7].

Обнаружена сильная обратная корреляционная связь между содержанием селена и уровнем биохимических показателей гепатита, таких как аминотрансферазы, щелочная фосфатаза (ЩФ), общий билирубин и γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), что указывает на связь концентрации селена с активностью и остротой течения патологического процесса (табл. 2). После лечения острого алкогольного гепатита обратная корреляционная связь сохраняется.

Таблица 2.

Связь биохимических показателей у больных АГ и содержания Se

Показатель		Se, мкг/л			
		На момент поступления		После лечения	
		г	р	г	р
АЛТ, ед/л	На момент поступления	-0,91	<0,005	-0,81	<0,005
	После лечения	-0,85	<0,005	-0,76	<0,005
АСТ, ед/л	На момент поступления	-0,89	<0,005	-0,77	<0,005
	После лечения	-0,80	<0,005	-0,61	<0,005
ЩФ, ед/л	На момент поступления	-0,95	<0,005	-0,93	<0,005
	После лечения	-0,65	<0,005	-0,79	<0,005
Общий билирубин, ммоль/л	На момент поступления	-0,94	<0,005	-0,83	<0,005
	После лечения	-0,90	<0,005	-0,78	<0,005
ГГТП, ед/л	На момент поступления	-0,84	<0,005	-0,80	<0,005
	После лечения	-0,88	<0,005	-0,84	<0,05

Данные, представленные в таблице 3, свидетельствуют о прямой корреляционной связи между концентрацией селена в сыворотке крови и тяжестью заболевания по шкале GAHS. Также отмечена умеренная обратная корреляционная зависимость между длительностью анамнеза алкогольной болезни печени и концентрацией микроэлемента. Анализ показал, что самый низкий уровень селена сыворотки крови наблюдался при тяжелой форме алкогольного гепатита (61,4±2,5 мкг/л), несколько выше он был при среднетяжелой форме (75,8±4,3 мкг/л) и максимальным — в группе сравнения (99,4±5,1 мкг/л). Показатели у больных с тяжелым алкогольным гепатитом статистически достоверно отличались от таковых при среднетяжелой (p<0,05) форме заболевания.

Таблица 3.

Связь клинических характеристик пациентов с острым алкогольным гепатитом на фоне АБП

Сравниваемые параметры	Se, мкг/л	
	г	р
Острый алкогольный гепатит средней степени тяжести (GAHS <9) — концентрация микроэлементов	0,63	>0,05
Острый алкогольный гепатит тяжелой степени тяжести (GAHS >9) — концентрация микроэлементов	0,8	<0,05
Длительность анамнеза АБП — концентрация микроэлементов	-0,79	<0,05

Выводы:

1. У обследованных больных с острым алкогольным гепатитом на фоне алкогольной болезни печени установлено снижение содержания селена в сыворотке крови.

2. Концентрация селена в сыворотке крови косвенно отражает активность течения острого алкогольного гепатита и может служить малоинвазивным критерием оценки степени тяжести. Определение концентрации селена в сыворотке крови можно расценивать как прогностический.

3. На фоне лечения алкогольного гепатита отмечалось незначительное улучшение обеспеченности селеном, что может свидетельствовать о необходимости дополнительной диетической коррекции нарушений селенового статуса у больных с алкогольной болезнью печени.

Список литературы:

1. Венгеровский А.И., Батурина Н.О., Чучалин В.С., Саратиков А.С. Роль перекисного окисления липидов в механизме пролиферации фиброзной ткани печени при экспериментальном хроническом гепатите// Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1996. — № 2. — С. 37—39.
2. Глушков С.И. Нарушения системы глутатиона и их роль в патогенезе острых интоксикаций ксенобиотиками с различными механизмами токсического действия: дис. Д-ра мед. наук. — СПб., 2006. — 451 с.
3. Ковальский Ю.Г., Сенькевич О.А., Сиротина З.В. и др. Оценка обеспеченности селеном взрослого и детского населения г. Хабаровска // Дальневост. мед. журнал. — 2006. — № 3. — С. 29—30.
4. Тутельян В.А., Княжев В.А., Хотимченко С.А. и др. Селен в организме человека. Метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе. — М.: Изд-во РАМН, 2002. — 224 с.
5. Burk R.F, Hill K.E. Selenoprotein P: an extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis // Annu Rev Nutr. — 2005. — Vol. 25. — P. 215—35.
6. Forgiione Marc A., Cap A., Ronglih L. et al. Heterozygous cellular glutathione peroxidase deficiency in the mouse // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 1154—1158.
7. Stadtman T.C. Selenoprotein-tracing the role of a trace element in protein function // PLoS Biol. — 2005. — Vol. 3. — P. 421—422.

СЕКЦИЯ 2.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

2.1. ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ИЗМЕНЕНИЙ РЕСУРСНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ И ОБЪЕМОВ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ДНЕВНЫХ СТАЦИОНАРОВ НЕГОСУДАРСТВЕННЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ МЕДИЦИНСКОГО КОМПЛЕКСА ОАО «РЖД» В ПЕРИОД 2002—2011 ГГ.)

Евстропов Андрей Владимирович

*старший инспектор-врач отдела организационно-методической
работы Дирекции медицинского обеспечения-филиал ОАО «РЖД»,
г. Москва*

E-mail: doc_av2@mail.ru

Актуальность темы. В настоящее время стратегия социально-экономического развития страны и здравоохранения основывается на технологичности деятельности, ввиду чего на первый план выходят приоритеты внедрения ресурсосберегающих медицинских технологий, в том числе, относящихся к стационарозамещающим.

Известно, что ресурсные возможности медицинских учреждений в решении проблем здоровья населения России (как впрочем, и всего мирового сообщества) ограничены. В то же время доказано, что акционерные общества, общества с ограниченной ответственностью и кооперативы при низкой платежеспособности населения, несовершенной налоговой системе, административных ограничениях предпринимательства, неготовности медицинских учреждений к рыночным отношениям несостоятельны. Мало изученной остается деятельность других типов негосударственных медицинских организаций.

По своей значимости и размерам выделяются негосударственные учреждения здравоохранения (НУЗ), формирующие службу здравоохранения на железнодорожном транспорте.

В исторической перспективе железнодорожный комплекс имеет особое стратегическое значение для России, поскольку он является связующим звеном единой экономической системы и самым доступным транспортом для миллионов граждан. Без организации четкой, слаженной работы железнодорожного транспорта невозможна стабильная деятельность промышленных предприятий, своевременный подвоз жизненно важных грузов в самые отдаленные уголки страны. В системе железнодорожного транспорта занято в настоящее время 1 млн. 653 тыс. человек, что составляет более 2 % трудоспособного населения России [6]. В связи с этим, здравоохранение на железнодорожном транспорте рассматривается как важная составляющая жизнедеятельности и устойчивой работы отрасли, инструмент повышения эффективности производственной деятельности [5, 6]). Оно способно обеспечивать устойчивую работу железнодорожного транспорта и тем самым участвовать в решении вопросов, связанных с его модернизацией [3, 6]. По данным О.Ю. Атькова [1] и результатам сводного статистического отчета в 2011 г. в ОАО «Российские железные дороги» насчитывалось 235 ЛПУ (НУЗ), в т. ч. 118 больниц и 117 самостоятельных АПУ. В них работало 17717 врачей и 44215 средних медицинских работников, что составило, при сравнении со статистическими материалами системы Минздрава РФ, 3 % от всех медработников страны. В сети этих ЛПУ (НУЗ) имеются 36 больничных и 184 амбулаторно-поликлинических учреждений, (или имеющие структурные амбулаторные подразделения) располагающие дневными стационарами (на 933 койки и 4296 пациентомест соответственно). За год было пролечено 188130 пациентов, которые получали стационарозамещающую помощь в течение 1791614 дней.

Однако исследования, обобщающие опыт создания и функционирования в здравоохранении негосударственных организаций и комплексной оценки их деятельности, (в то числе и дневных стационаров обоих типов) единичны и не позволяют научно обосновать выводы о перспективах их развития. В связи с этим актуальность данной работы является достаточно высокой.

Материалы и методы исследования.

Исследование выполнено в Дирекции медицинского обеспечения — филиал ОАО РЖД. Основой для работы явились данные сводных статистических отчетов медицинских учреждений железнодорожного транспорта в течение 2002—2011 гг., выполненные по основным формам государственной статистической отчетности [1].

Предметом исследования являются результаты деятельности негосударственных учреждений здравоохранения железнодорожного транспорта по реализации ресурсосберегающих медицинских технологий лечебно-диагностического процесса, менеджмента функционирования медицинских учреждений, в первую очередь стационарозамещающих видов медицинской помощи. Медико-статистические и экономические показатели ресурсоемкости, объемов работы, оценка организационной и экономической деятельности негосударственной медицинской организации.

Результаты исследования.

Полученные результаты свидетельствуют, что число НУЗ имеющих ДС, и число п/мест и коек в дневных стационарах различного типа имеет разные тенденции развития (табл. 1). Так, число учреждений, имеющих ДС в амбулаторно-поликлинических подразделениях (или просто самостоятельных поликлиник) увеличилось за десятилетний период почти в 2 раза (109 в 2002 году и 184 НУЗа в 2011 году). Удельный вес их в общем количестве учреждений также вырос с 33,6 % до 79 %. То есть практически все учреждения оказывают стационарозамещающую помощь в амбулаторных условиях. Количество п/мест в ДС при АПУ также выросло более чем в 2 раза с 2032 в 2002 году до 4296 в 2011 году. Удельный вес числа п/мест от общего коечного фонда НУЗ вырос в 3,5 раза и составил 17 % в 2011 году

Таблица 1.

Число НУЗ имеющих ДС, и число п/мест и коек в дневных стационарах различного типа НУЗ ОАО «РЖД» в 2002—2011 гг.

Годы	Число НУЗ имеющих ДС при АПУ		Число НУЗ имеющих ДС при больницах		Число п/мест в ДС при АПУ		Число коек в ДС при больницах	
	абсол числа	уд вес	абсол числа	уд вес	абсол числа	уд вес	абсол числа	уд вес
2002	109	33,6	40	12,3	2032	4,9	895	2,2
2003	123	40,6	40	13,2	2399	6,1	1013	2,6
2004	131	44,7	46	15,7	2704	7,1	1284	3,4
2005	138	54,1	44	17,3	3166	8,8	1024	2,9
2006	144	56,5	54	21,2	3272	9,7	1351	4
2007	150	58,8	46	18	3560	11,3	1284	4,1
2008	168	65,9	41	16,1	4123	14,2	1204	4,2
2009	172	67,5	43	16,9	4213	15,5	1007	3,7
2010	181	71,5	39	15,4	4180	16,2	1040	4
2011	184	79	36	15,5	4296	17	933	3,7

Тенденции изменения ресурсов ДС при больничных учреждениях имеют несколько иную направленность. Число НУЗ имеющих ДС при больницах даже незначительно сократилось за исследуемый период с 40 в 2002 году до 36 в 2011 году. Число коек в них вернулось к исходному периоду (895 в 2002 году и соответственно 933 койки в 2011 году).

Для более наглядного представления динамики основного ресурса ДС (число п/мест и коек) нами был составлен график изменения их количества в коэффициентах наглядности (рис. 1) На нем четко видна тенденция развития обоих типов ДС НУЗ ОАО «РЖД». Отмечается более чем двукратный рост коечного фонда в ДС АПУ от исходного (211 % по сравнению с 2002 годом) и первоначальный достаточно динамичный рост числа коек в ДС больниц до 2006 года (151 процент от исходного уровня) с последующим возвращением к первоначальному цифрам (104 процента в 2011 году).

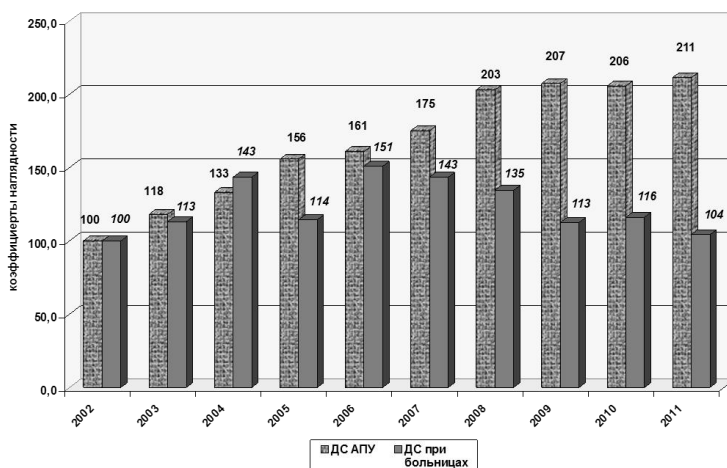


Рисунок 1. Число п/мест и коек в ДС обоих типов в коэффициентах наглядности в 2002—2011 гг.

В дальнейшем оценивалось число пролеченных больных и число дней оказания им стационарозамещающей помощи. Из представленных данных (табл. 2) можно сделать вывод о значительном росте количества пролеченных больных пролеченных в ДС при АПУ. Оно увеличилось практически в 3 раза с 56094 в 2002 году до 152612 пациентов в 2011 году. Число дней лечения в ДС АПУ

при оказании стационарозамещающей помощи в 2002 было 583569, а к 2011 составило уже 1485889 п/дней. Рассматривая структуру (удельный вес) числа пролеченных больных дней оказания им стационарозамещающей помощи в общем объеме всех видов стационарной помощи в НУЗ можно отметить его значительный рост: до 18,7 % и 17,9 % соответственно. Это свидетельствует о значимости роли ДС при АПУ.

Число больных пролеченных в ДС при больницах увеличилось незначительно с 22583 в 2002 году до 33518 в 2011 году. Количество дней лечения соответственно также выросло с 227906 до 305725 в 2011 году

Таблица 2.

Число пролеченных больных и дней лечения в дневных стационарах различного типа НУЗ ОАО «РЖД» в 2002—2011 гг.

Годы	Число больных пролеченных в ДС при АПУ		Число больных пролеченных в ДС при больницах		Число дней лечения в ДС при АПУ		Число дней лечения в ДС при больницах	
	абсол числа	уд вес	абсол числа	уд вес	абсол числа	уд вес	абсол числа	уд вес
2002	56094	5,4	22583	2,2	583569	4,2	227906	1,6
2003	69693	7,0	26445	2,6	754926	5,9	239473	1,9
2004	86925	8,5	34810	3,4	918215	7,4	340566	2,7
2005	102598	10,1	40548	4,0	1067586	9,1	340304	2,9
2006	107728	10,8	47470	4,7	1122710	10,0	409055	3,7
2007	115126	12,0	47339	4,9	1163208	11,2	409117	3,9
2008	130299	14,3	46570	5,1	1296459	13,4	412455	4,3
2009	144439	16,9	38769	4,5	1429316	15,9	330381	3,7
2010	148844	17,8	39020	4,7	1448394	16,7	333375	3,8
2011	152612	18,7	35518	4,3	1485889	17,9	305725	3,7

Число больных пролеченных в ДС при больницах увеличилось незначительно с 22583 в 2002 году до 33518 в 2011 году. Количество дней лечения соответственно также выросло с 227906 до 305725 в 2011 году.

Следующим этапом рассчитывались показатели обеспеченности населения стационарозамещающей помощью (табл. 3). Они включали в себя обеспеченность населения больничными койками в ДС, обеспеченность населения пациенто/местами в ДС при АПУ (в расчете на 10000 человек прикрепленного населения). Частота (уровень)

госпитализации в ДС в больничных учреждениях, частота (уровень) госпитализации в ДС при АПУ (в расчете на 100 человек населения).

Таблица 3.

Обеспеченность койками и п/местами на 10000 населения в дневных стационарах разного типа в НУЗ ОАО «РЖД» в 2002—2011 гг.

Годы	Всего			
	Абсолютные числа		Обеспеченность на 10000 человек населения	
	ДС при АПУ	ДС при больницах	ДС при АПУ	ДС при больницах
2002	2032	895	4,5	2,0
2003	2399	1013	5,4	2,3
2004	2704	1284	6,4	3,0
2005	3166	1024	7,8	2,5
2006	3272	1351	8,4	3,5
2007	3560	1284	9,7	3,5
2008	4123	1204	11,7	3,4
2009	4213	1007	12,5	3,0
2010	4180	1040	12,9	3,2
2011	4296	933	13,4	2,9

Обеспеченность пациенто-местами на 10000 прикрепленного населения в ДС при АПУ в 2002 г. составляла 4,5, а в 2011 г. — 13,4. Уровень госпитализации в ДС при АПУ на 100 человек прикрепленного населения вырос в 4 раза (с 1,2 в 2002 году до 4,8 в 2011 году). Одновременно выявлены противоположные тенденции в развитии СЗТ в ДС при больничных учреждениях. Обеспеченность на 10000 прикрепленного населения в 2002 г составила 2,0, а к 2011 году увеличилась всего до 2,9, несмотря на достаточно большое снижение количества прикрепленного контингента. Уровень госпитализации в ДС при АПУ на 100 человек вырос с 0,5 до 1,1. Данные тенденции свидетельствуют о правильности разработки подходов в развитии стационарозамещающих технологий, направленные в первую очередь на дальнейшее совершенствование ДС при АПУ.

Таблица 4.

Уровень госпитализации на 100 населения в дневные стационары разного типа в НУЗ ОАО «РЖД» в период 2002—2011 гг.

Годы	Всего			
	абсолютные числа		уровень госпитализации на 100 человек населения	
	ДС при АПУ	ДС при больницах	ДС при АПУ	ДС при больницах
2002	56094	22583	1,2	0,5
2003	69693	26445	1,6	0,6
2004	86925	34810	2,1	0,8
2005	102598	40548	2,5	1,0
2006	107728	47470	2,8	1,2
2007	115126	47339	3,1	1,3
2008	130299	46570	3,7	1,3
2009	144439	38769	4,3	1,2
2010	148844	39020	4,6	1,2
2011	152612	35518	4,8	1,1

Рассматривая ресурсы и объемы деятельности (обеспеченности) ДС НУЗ ОАО «РЖД» в сравнении с медицинскими учреждениями (организациями) министерства здравоохранения РФ (МЗ РФ) можно прийти к следующим выводам (табл. 5). Динамика и тенденции развития СЗТ в этих структурах аналогичны. Отмечается рост ресурсной базы ДС обоих типов с преимущественным увеличением ДС при АПУ и практически неизменными цифрами ДС в больницах. Так число п/мест в ЛПУ МЗ выросло со 154233 до 225384 в 2011 году. А количество коек в ДС больниц практически не изменилось (81087 в 2002 году и соответственно 83581 в 2011 году). Уровень обеспеченности населения в НУЗ растет более быстрыми и достиг уровня МЗ РФ (в 2002 году составлял только 50 процентов). Темпы роста числа пролеченных больных представлены на соответствующем графике (рис. 2).

Таблица 5.

Число мест в дневных стационарах в субъектах Российской Федерации в сравнении с НУЗ «ОАО РЖД» в период 2002—2011 гг.

Годы	Всего мест		В том числе				Обеспеченность на 10000 человек населения	
			при больничных учреждениях		при амбулаторно-поликлинических учреждениях			
	ЛПУ МЗ	НУЗ	ЛПУ МЗ	НУЗ	ЛПУ МЗ	НУЗ	ЛПУ МЗ	НУЗ
2002	154233	2927	81087	895	73136	2032	10,8	6,4
2003	178327	3412	86643	1013	91684	2399	12,5	7,7
2004	184806	3988	89321	1284	95485	2704	13,1	9,4
2005	198784	4190	92159	1024	106625	3166	14,0	10,3
2006	198404	4623	84115	1351	114289	3272	13,9	11,9
2007	206128	4844	82765	1284	123363	3560	14,5	13,2
2008	207611	5327	82499	1204	125112	4123	14,6	15,2
2009	211607	5220	82459	1007	129148	4213	14,9	15,5
2010	219960	5220	84206	1040	135584	4180	15,5	16,1
2011	225384	5229	83581	933	141803	4296	15,7	16,3

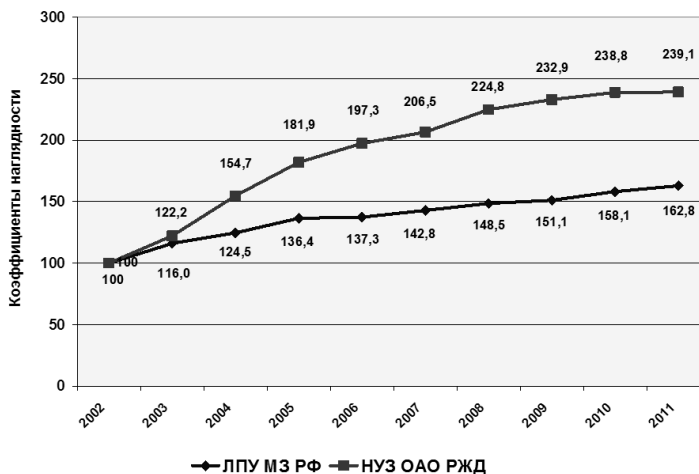


Рисунок 2. Число пролеченных больных в ДС субъектов Российской Федерации в сравнении с НУЗ «ОАО РЖД» в период 2002—2011 гг. в коэффициентах наглядности

Динамика уровня госпитализации в ДС обоих типов в сравнении с МЗ РФ выглядит следующим образом (рис. 3). Темпы этого показателя в НУЗ ОАО «РЖД» значительно опережают таковые в МЗ РФ. В 2002 году уровень госпитализации в ЛПУ был почти в 2 раза выше (2,9 и 1,7 соответственно), то в 2011 году в НУЗ он стал больше почти на 50 процентов (5,9 и 4,2 соответственно).

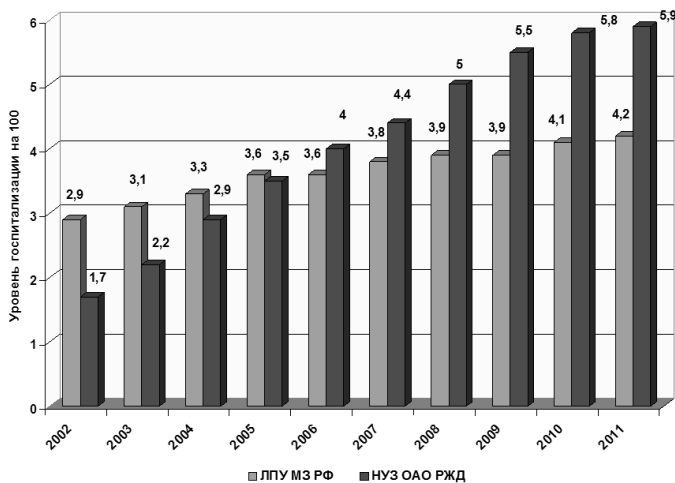


Рисунок 3. Уровень госпитализации на 100 человек населения в ДС субъектов Российской Федерации в сравнении с НУЗ «ОАО РЖД» в период 2002—2011 гг.

Выводы.

Важная роль при формировании оптимальной структуры организации дневных стационаров крупной сети негосударственных учреждений здравоохранения железнодорожного транспорта отводится подробному анализу деятельности дневных стационаров этих учреждений в динамике и в сравнении с лечебно-профилактическими учреждениями (медицинскими организациями) Министерства здравоохранения РФ.

Анализ основных показателей ресурсного обеспечения и структуры ДС НУЗ ОАО РЖД позволил выявить следующие закономерности: Основные тенденции в развитии стационарозамещающих видов в ДС в больницах и в ДС при АПУ существенно отличаются друг от друга. Общий рост объемов стационарозамещающих видов медицинской помощи, оказываемой населению

происходит на фоне ее сокращения в круглосуточных стационарах больничных учреждениях (достаточно резкого сокращения числа учреждений и коечного фонда в период 2002—2005 гг. и более плавного и постепенного в последующий период времени. Удельный вес стационарзамещающих видов медицинской помощи обоих типов (в первую очередь в ДС при АПУ) в общем объеме стационарной и стационарозамещающей медицинской помощи постоянно растет и на момент завершения исследования в 2011 году остается достаточно высоким. Такой показатель, как удельный вес числа пациенто-дней и койко-дней, проведенных в ДС обоих типов при оказании СЗТ помощи (а по рекомендациям ВОЗ именно он является одним из основных критериев эффективности применения ресурсосберегающих технологий) в 2011 году составил 21,5 процента от совокупного объема стационарной помощи.

При анализе деятельности ДС при АПУ выявлена интенсивно выраженная положительная динамика. Так, например 79 процентов НУЗ имеют функционирующие ДС в поликлиниках или поликлинических подразделениях (в 2002 году этот показатель был 33,6 %). Удельный вес пациенто-мест в них (от всего стационарного фонда) составляет 17 %. А в 2002 году он едва достигал 4,9 %. Обеспеченность пациенто-местами на 10000 прикрепленного населения в 2002 г. составляла 4,5, а в 2011 г. — 13,4. Уровень госпитализации в ДС при АПУ на 100 человек прикрепленного населения вырос в 4 раза (с 1,2 в 2002 году до 4,8 в 2011 году). Обеспеченность пациенто-местами на 10000 прикрепленного населения в 2002 г. составляла 4,5, а в 2011 г. — 13,4. Уровень госпитализации в ДС при АПУ на 100 человек прикрепленного населения вырос в 4 раза (с 1,2 в 2002 году до 4,8 в 2011 году). Данные тенденции свидетельствуют о правильности разработки подходов в развитии стационарзамещающих технологий.

Одновременно выявлены противоположные тенденции в развитии СЗТ в ДС при больничных учреждениях. В течение первых нескольких лет отмечается положительная динамика, стабилизация состояния, а в дальнейшем тенденция к стагнации показателей ресурсов и объемов деятельности. Число больничных учреждений, имеющих функционирующие ДС сократилось с 40 до 36. Число коек в них вернулось к исходному периоду (895 в 2002 году и соответственно 933 койки в 2011 году). Число пролеченных больных и проведенных ими дней лечения все же незначительно выросло: 22583 пациентов 227 906 дней лечения в 2002 году и 35518 больных и 305725 дней лечения в 2011. Обеспеченность на 10000 прикреп-

ленного населения в 2002 г составила 2,0, а к 2011 году увеличилась всего до 2,9, несмотря на достаточно большое снижение количества прикрепленного контингента. Уровень госпитализации в ДС при АПУ на 100 человек вырос с 0,5 до 1,1.

Ведомственные негосударственные учреждения здравоохранения (НУЗ медицинского комплекса ОАО «РЖД») по организационно-правовым основам своей деятельности имеют все возможности для дальнейшего развития стационарозамещающих форм оказания медицинской помощи, особенно перспективным представляется развитие и дальнейшее расширение ДС при АПУ.

Список литературы:

1. Анализ деятельности негосударственных учреждений здравоохранения ОАО «РЖД» в 2002—11 годах. — Департамент здравоохранения ОАО «РЖД». Служебная записка от 02 мая 2011 г. № ЦУВСЛ — 6/2.— М., 2011. С. 3 — 11.
2. Атьков О.Ю. Основные принципы развития отраслевого здравоохранения /О.Ю. Атьков //1-ый съезд врачей железнодорожного транспорта России: тезисы докл. М., 2004. — С. 3.
3. Концепция реформирования комплекса объектов здравоохранения ОАО «РЖД» на период 2010—2015 гг (ОАО «РЖД» департамент здравоохранения). — препринт. М., 2010. — С. 2—19.
4. Организация стационарозамещающих форм медицинской помощи населению: Методические рекомендации/ ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения. Утверждены Минздравсоцразвития РФ от 04. 11. 2002 № 2002/ 106. — С. 5.
5. Стратегия улучшения здоровья работников ОАО «РЖД» на период 2010—2015 гг. (ОАО «РЖД» департамент здравоохранения). — препринт. М., 2010. — С. 5—12.
6. Якунин В.И. Здравоохранение ОАО «РЖД» как система мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья железнодорожников, итоги и перспективы/ В.И. Якунин// 2-ой съезд врачей железнодорожного транспорта России: тез. докл. — М., 2008. С. 1—3.

2.2. МЕДИЦИНА ТРУДА

ИЗМЕНЕНИЯ В СОСТОЯНИИ ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У РАБОТНИЦ ОБОГАТИТЕЛЬНОЙ ФАБРИКИ НА ОСНОВЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ

Лозовая Елена Валентиновна

аспирант

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»,

г. Уфа

E-mail: lotus0511@mail.ru

Гайнуллина Махмуза Калимовна

д-р мед. наук,

ведущий научный сотрудник отдела охраны здоровья работающих,

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»,

г. Уфа

Масягутова Ляля Марселевна

канд. мед. наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией,

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»,

г. Уфа

E-mail: kdl.ufa@rambler.ru

Каримова Лилия Казымовна

д-р мед. наук, главный научный сотрудник

отдела гигиены и физиологии труда, профессор

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»

г. Уфа

Введение. Заболеваемость щитовидной железы у жителей Российской Федерации за последние 10 лет возросла вдвое. Выделяемые в кровь гормоны щитовидной железы контактируют практически с любой клеткой организма, но действуют только «на клетки-мишени», обладающие генетически детерминированной способностью узнавания отдельных химических веществ с помощью соответствующих рецепторов [2, с. 15]. Концепция о ключевой роли

йода в функциональной и структурной реорганизации щитовидной железы в настоящее время считается общепризнанной. Йод обладает высокой физиологической активностью и является обязательным структурным компонентом тиреотропного гормона и тиреоидных гормонов щитовидной железы. Дефицит данного микроэлемента приводит к иммунодефицитным состояниям, снижению основного обмена и увеличению развития опухолей. К хорошо изученным аспектам описываемой проблемы можно отнести роль йодного дефицита в нарушении функции щитовидной железы, включая данные о патогенетических механизмах на уровне тиреоидной ткани и гипоталамо-гипофизарной нейроэндокринной системы (ГГНС) [9, с. 47].

При воздействии внешних раздражителей, в частности, промышленных ядов на работающих, в обеспечении адаптации организма к окружающим условиям, поддержания гомеостаза важную роль играет эндокринная система. Она является наиболее чувствительной и активной системой в организме, отвечает потребностям, обеспечивающая регуляцию активности отдельных клеток и органов [6, с. 200]. Большинство производственных факторов физической и химической природы вызывает изменения функциональной деятельности щитовидной железы, которые носят неспецифический характер [1, с. 14—15]. Известно, что такие соли тяжелых металлов, как кобальта, марганца, свинца, кадмия, хрома, стронция, являются антагонистами йода в организме человека и при накоплении в результате трудового процесса могут вызывать отклонения в работе щитовидной железы и приводить к ее заболеваниям [7, с. 160].

Материалы и методы. Комплексные клинико-гигиенические, лабораторные исследования проведены у работниц обогатительной фабрики на крупнейшем горно-обогатительном комбинате, расположенном на Южном Урале, где добывается 70 % цинка и 30 % российской меди.

Изучены условия труда 407 работниц обогатительной фабрики (основная группа) и 128 женщин-работниц энергоцеха (контрольная группа). Обследованные нами группы были однородны по возрасту и стажу работы. На момент осмотра все обследованные были здоровы, активных жалоб не предъявляли, на учете у эндокринолога не состояли. Обследованные нами работницы основной группы заняты в следующих профессиях: дробильщик, машинист, аппаратчик, флотатор и др.

Исследование волос на содержание йода (референтные значения содержание йода 0,27—4,2 мкг/л) проводилось у 80 работниц методами атомно-эмиссионной масс-спектрометрии с индуктивно

связанной аргоновой плазмой (ИСП-МС и ИСП-АЭС) по методике, утвержденной МЗ и СР РФ (МУК 4.1.1482-03, МУК 4.1.1483-03).

Для оценки функционального состояния тиреоидной системы у 88 работниц основной группы и 82 — в контроле определяли уровень сывороточного свободного тироксина (св. T_4 , границы нормы для базального уровня составляют 10—23,2 пмоль/л), тиреотропного гормона (ТТГ, границы нормы — 0,23—3,4 мкМЕ/мл), содержание антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО, границы нормы — 0—30 ЕД/мл) и к тиреоглобулину (АТ-ТГ, границы нормы — менее 65 Ед/мл ЕД/мл) методом твердофазного иммуноферментного анализа в клинико-диагностической лаборатории ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека».

Полученные материалы обработаны с использованием общепринятых методов вариационной статистики с помощью пакета анализа программы Microsoft Excel. Вычислена средняя величина показателей, ошибка средней величины, стандартное отклонение. Достоверность установлена при помощи критерия Стьюдента.

Результаты. Гигиеническими исследованиями установлено, что условия труда на различных этапах технологического процесса неодинаковы. При дроблении руды на обслуживающий персонал воздействуют пыль сложного состава, производственный шум и технологическая вибрация. Рудничная пыль носит высокодисперсный характер, при этом частицы пыли диаметром более 5 мкм составляют более 90 % по их числу. Известно, что вредное действие пыли на организм работниц обуславливается не только количеством ее в воздухе рабочей зоны, но, что еще важнее, ее качественным составом. В связи с чем, был проведен анализ содержания в медно-сульфидных рудах диоксида кремния и других химических веществ. Анализ пыли позволил установить, что содержание в ней диоксида кремния составляет 3—4 %. Кроме того, в пробах пыли руды методом атомно-абсорбционной спектроскопией определены токсичные металлы — медь (26 мкг/м³), цинк (74 мкг/м³), кадмий (0,13 мкг/м³) и свинец (1,6 мкг/м³).

Операции, связанные с приготовлением растворов флотореагентов, могут быть источником загрязнения воздушной среды реагентных отделений и дозирочных площадок пылью сухих реагентов и парами жидких летучих реагентов: спиртов, фенола, скипидара, керосина, серной кислоты и др. Кроме того, водные растворы некоторых флотореагентов (цианистых солей, ксантогената и сернистого натрия) при определенных условиях (под влиянием влаги и углекислоты воздуха) разлагаются с выделением более токсичных

продуктов. Значительным пылеобразованием сопровождается операция загрузки кальцинированной соды и негашеной извести в растворные чаны. Следует также отметить, что у флотомашин обнаружены аэрозоли тяжелых металлов, превышающие ПДК в 2—3 раза.

Лабораторными исследованиями установлено, что содержание йода в волосах у работниц основной группы было в 3 раза меньше, чем в контрольной группе, соответственно — $0,4 \pm 0,06$ мкг/г и $1,2 \pm 0,26$ ($p < 0,05$), хотя эти значения не выходили за пределы референтных значений. Данный факт может указывать на воздействие токсических веществ обогатительной фабрики на организм женщин-работниц, приводящих к снижению усвоения йода в организме.

При изучении функционального состояния щитовидной железы в основной и контрольной группах отмечены, что уровень свободного тироксина (св. Т₄) не отличался в обеих группах (таблица 1).

Содержание тиреотропного гормона в основной группе было в 1,6 раза выше по сравнению с контролем, что может указывать на снижение функции щитовидной железы. Аутоантитела к тиреоидной пероксидазе в основной группе были выше референтных значений и достоверно различались с уровнем данных показателей в контрольной группе в 2,6 раза.

Таблица 1.

Уровень гормонов гипофиза и щитовидной железы, антител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину в сыворотке крови работниц обогатительной фабрики, $M \pm m$

Группы	Показатели			
	ТТГ, мкМЕ/мл	св.Т ₄ , пмоль/л	АТ ТПО, Ед/мл	АТ ТГ, Ед/мл
Основная	$2,4 \pm 0,2^*$	$12,25 \pm 2,71$	$64,34 \pm 6,4^*$	$16,16 \pm 3,4$
Контрольная	$1,5 \pm 0,1$	$14,4 \pm 1,4$	$24,8 \pm 4,5$	$13,2 \pm 2,2$

*Примечание: * — достоверность различий, $p < 0,05$*

Судя по среднему уровню содержания антител к тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови у обследуемых женщин, можно предположить об определенном проявлении аутоиммунного процесса в щитовидной железе работниц основной группы, имеющих контакт с токсичными веществами обогатительной фабрики по сравнению с контрольной группой, не имеющих такового контакта.

Уровень антител к тиреоглобулину в сыворотке крови укладывался в нормальные значения и не имел достоверных различий в исследованных группах женщин.

Обсуждение. Изменения функционального состояния тиреоидной системы у работниц обогатительной фабрики может быть обусловлено влиянием на них вредных условий труда, что может привести к дефициту и снижению усвоения йода в организме, что отмечали и другие авторы, изучавшие воздействие на данную систему токсических факторов окружающей и производственной среды. Хорошо изучена патогенетическая роль в развитии тиреоидной патологии избытка или дефицита таких микроэлементов как медь, цинк, свинец, кадмий, которые не только влияют на усвоение йода в организме, но и сами способны в той или иной степени влиять на работу щитовидной железы [8, с. 64—67]. При этом на начальных этапах возникает ее гиперфункция, которая в дальнейшем перерастает в гипофункцию вследствие истощения адаптационных механизмов [4, с. 225—227].

На этапах дробления и обогащения руды на работниц обогатительной фабрики воздействуют производственный шум, технологическая вибрация, флотореагенты и высокодисперсная рудничная пыль сложного состава, содержащий 3—4 % диоксида кремния, 26 мкг/м³ меди, 74 мкг/м³ цинка, 0,13 мкг/м³ кадмия и 1,6 мкг/м³ свинца. Общая оценка факторов рабочей среды и трудового процесса работниц обогатительной фабрики, согласно Р.2.2.2006-05 соответствует вредному классу условий труда (3.2) [3, с. 137].

Об участии биоэлементов в регуляции иммунобиологических реакций свидетельствуют высокая избирательная концентрация йода, кобальта, меди, цинка в иммунокомпетентных органах, а также прямые наблюдения об активирующем либо ингибирующем воздействии их биотических доз на синтез антител и реакции клеточного иммунитета [5, с. 14—17]. Таким образом, тяжелые металлы способны запускать аутоиммунный механизм.

У большинства работниц обогатительной фабрики имело место увеличение титра антител к ткани щитовидной железы, что указывало на активацию аутоиммунных процессов, что, может привести к развитию аутоиммунного тиреоидита и гипофункции щитовидной железы.

Закключение. У работниц обогатительной фабрики под воздействием вредных факторов рабочей среды и трудового процесса имеется риск возникновения патологии щитовидной железы.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»: развитие методологических подходов

к комплексному анализу состояния факторов риска среды обитания и сохранению здоровья населения России.

Список литературы:

1. Аухатова С.Н. Состояние щитовидной железы под воздействием токсикантов / С.Н. Аухатова, Ю.Ф. Ишбульдин, Н.Г. Фенченко // Современные вопросы ветеринарной медицины и биологии: Сборник научных трудов по материалам I Международной конференции посвященной 70-летию Башкирского Государственного Аграрного Университета. — Уфа, 21—22 ноября 2000. — С. 14—15.
2. Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Йододефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы // М., Адамант, 2002. — С. 15.
3. Гигиеническая оценка факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда: Руководство. Р.2.2.2006-05. — М.: Роспотребнадзор, 2005. — 137 с.
4. Ирмякова А.Р. Роль факторов рабочей среды в возникновении патологии щитовидной железы /А.Р. Ирмякова, О.В. Сивочалова // Профессия и здоровье: сб. материалов VIII Всерос. конгресса. — М., 2010. — С. 225—227.
5. Кадричева С.Г., Савченко А.А., Догадин С.А. Активность неспецифической эстеразы и α -глицерофосфатдегидрогеназы в лимфоцитах крови у больных аутоиммунным тиреоидитом // Проблемы эндокринологии. — 2003. — Т. 49. — № 3. — С. 14—17.
6. Кузьмина Л.П. Значение исследования гормонов щитовидной железы в профпатологии / Л.П. Кузьмина, Л.М. Безрукавникова // 1 Всерос. съезд профпатологов. — Тольятти, 2000. — с. 200.
7. Макотченко В.М., Сонкин И.С., Цюхно З.И. Эндокринная система при профессиональных заболеваниях. — Киев, 1985. — 160 с.
8. Нотова С.В., Барышева Е.С., Лебедев С.В. и др. М.Г. Влияние микроэлементов на морфофункциональные показатели щитовидной железы // Вестник Оренбургского государственного университета. — 2006. — № 2 (Биоэлементология). — С. 64—67.
9. Поздняк А.О. Роль экологических и производственных факторов в формировании патологии щитовидной железы в условиях йододефицитной местности // Автореф. док. мед. наук. — М., — 2002. — 47 с.

СЕКЦИЯ 3.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

3.1. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, ФАРМАКОГНОЗИЯ

ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ L-ТИРОКСИНА И ТРИЙОДТИРОНИНА

Доме Сергей Владимирович

соискатель, НГМУ,

г. Новосибирск

E-mail: dome_s@mail.ru

L-Тироксин и трийодтиронин — гормоны щитовидной железы. Как лекарственные средства они используются при заместительной терапии и коррекции патологических состояний. На сегодняшний день в контроле качества лекарственных препаратов, содержащих L-тироксин и трийодтиронин, для количественной оценки их содержания используется высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Этот метод обладает рядом недостатков, таких как длительность анализа, необходимость проведения предварительной пробоподготовки, использование ядовитых и токсичных растворителей, дороговизна используемого оборудования. Поэтому актуальной задачей является разработка новых, простых, более чувствительных и селективных методов анализа лекарственных препаратов. Практически отсутствует информация об использовании электрохимических методов как методов контроля в анализе качества гормонов щитовидной железы. Однако эти методы характеризуются экспрессностью, высокой чувствительностью, селективностью и малыми материальными затратами. В литературе имеются упоминания об использовании полярографии с ртутно-капающим электродом в анализе смеси тирокина и 3,5-дийодтирозина [2, с. 183], а также определения концентрации тирокина после хроматографической очистки и концентрирования [3].

Цель данной работы — разработка вольтамперометрической методики количественного определения L-тироксина и трийодтиронина.

Объекты исследования – субстанции лекарственных веществ:

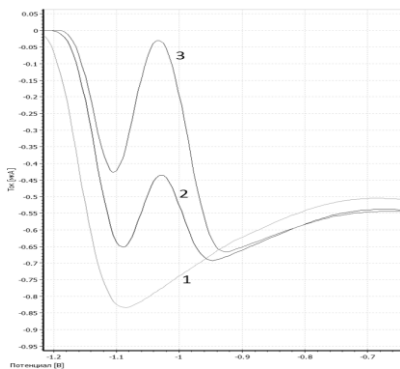
1. L-тироксина (Lot № T2376, фирма Sigma Aldrich);
2. L-трийодтиронина (Lot № T2877, фирма Sigma Aldrich).

Электрохимические исследования проводили на полуавтоматическом анализаторе ТА-4 (ООО «ТомьАналит», г. Томск). В качестве рабочего электрода использовали ртутно-пленочный, в качестве электрода сравнения — хлорсеребряный.

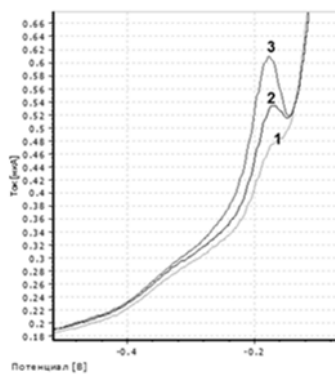
Статистическую обработку результатов проводили согласно ГФ XII [1, с. 198].

Определение оптимальных условий получения аналитического сигнала исследуемых веществ состояло из нескольких этапов, начальным из которых являлось выбор подходящего электрода и фоновый электролит. Выбор ртутно-пленочного электрода в качестве индикаторного обусловлен способностью органических соединений образовывать со ртутью устойчивые или малорастворимые соединения. Еще одним преимуществом такого электрода является возможность получения более четкого аналитического сигнала, служащего количественной характеристикой определяемого вещества, что повышает разрешающую способность метода.

В качестве фоновых электролитов исследовали растворы аммония нитрата, натрия и аммония фосфатов моно- и дивалентных; калия, кальция, лития хлоридов с добавлением кислот (разведенной серной, хлороводородной, винной), натрия гидрокарбоната, натрия и калия гидроксидов, боратные буферы с различным рН. Исходя из полученных результатов в качестве фонового электролита выбрали раствор аммония нитрата, так как на нем наблюдалась четкая волна восстановления трийодтиронина (рис. 1Б). Кроме того, данный раствор обеспечивал хорошую электропроводность, широкую рабочую область и необходимую площадь для обработки сигнала. Оптимальная концентрация раствора аммония нитрата составила 0,01 моль/л. Воспроизводимый аналитический сигнал L-тироксина получили при использовании боратного буфера с рН=10 (рис. 1А).



А

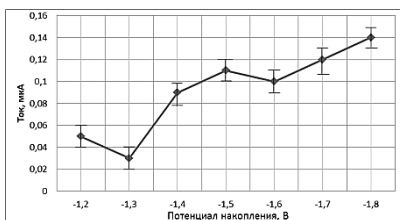


Б

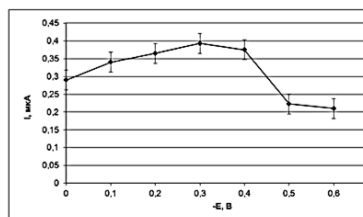
Рисунок 1. Вид вольтамперных кривых для раствора стандартного образца тироксина (А) и триодтиронина (Б)

На следующем этапе исследования определили оптимальные значения потенциала электролиза, времени электролиза, скорости развертки потенциала.

Экспериментальным путем установлено оптимальное значение потенциала накопления, составляющее — 1,8000 В для L-тироксина (рис. 2А) и — 0,3000 В для триодтиронина (рис. 2Б). Смещение этого значения в более положительную или более отрицательную область приводило к уменьшению величины регистрируемого тока.



А

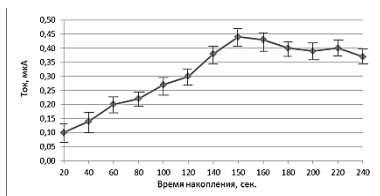


Б

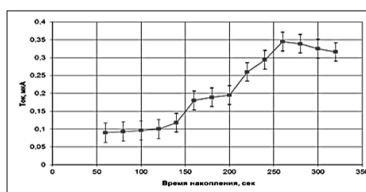
Рисунок 2. График зависимости высоты аналитического сигнала тироксина (А) и триодтиронина (Б) от потенциала накопления в модельном растворе

Длительность электролиза, установленная также экспериментальным путем, составила 150 сек для L-тироксина (рис. 3А) и 260 сек для триодтиронина (рис. 3Б). При уменьшении этого времени

происходит снижение чувствительности и увеличение ошибки определения, а при увеличении происходит снижение экспрессности и искажение формы пика аналитического сигнала.



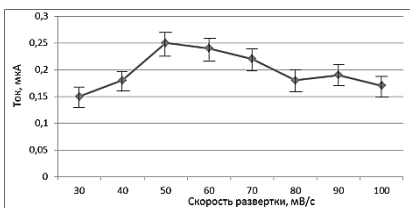
А



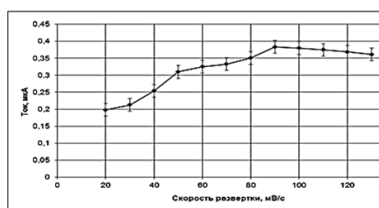
Б

Рисунок 3. График зависимости силы тока от времени накопления тироксина (А) и трийодтиронина (Б) в модельном растворе

Наряду с имеющимися параметрами, экспериментальным путем определена оптимальная скорость развертки потенциала, равная 50 мВ/с для L-тироксина (рис. 4А) и 90 мВ/с для трийодтиронина (рис. 4Б). При увеличении скорости происходило увеличение чувствительности, однако, вместе с этим возрастала и величина остаточного тока, что снижало разрешающую способность метода. При уменьшении скорости развертки потенциала уменьшалась чувствительность метода.



А



Б

Рисунок 4. График зависимости силы тока от скорости развертки тироксина (А) и трийодтиронина (Б) в модельном растворе

Таким образом, в результате проведенных исследований была установлена способность и подобраны рациональные условия концентрирования L-тироксина и трийодтиронина на поверхности ртутно-пленочного электрода, сопровождающиеся регистрацией сигнала вещества на вольтамперограмме.

С целью проверки воспроизводимости и правильности результатов определения тироксина по разработанной методике был проведен тест «введено – найдено» для семидесяти проб с концентрацией $2 \cdot 10^{-2}$; $2 \cdot 10^{-3}$; $2 \cdot 10^{-4}$; $2 \cdot 10^{-5}$; $2 \cdot 10^{-6}$; $2 \cdot 10^{-7}$ и $2 \cdot 10^{-8}$ мг/л, по десять проб для каждой. Полученные в ходе исследования результаты подвергли статистической обработке (табл. 1), которая показала, что относительная погрешность методики составляет не более 10% для диапазона концентраций $2 \cdot 10^{-7}$ — $2 \cdot 10^{-2}$ мг/л, что не превышает ошибку метода.

Таблица 1.

Метрологические характеристики методики количественного определения L-тироксина в модельных растворах (f, число степеней свободы — 9; P, доверительная вероятность — 95 %; t (P; S), критерий Стьюдента (табл.) — 2,26)

№ п/п	μ^*	\bar{d}^*	s^{2*}	s^*	$\Delta\bar{d}^*$	ε^*	t^*
1	$2 \cdot 10^{-7}$	$2,135 \cdot 10^{-7}$	$6,738 \cdot 10^{-16}$	$2,600 \cdot 10^{-8}$	$1,855 \cdot 10^{-8}$	8,689	1,644
2	$2 \cdot 10^{-6}$	$2,067 \cdot 10^{-6}$	$2,116 \cdot 10^{-14}$	$1,455 \cdot 10^{-7}$	$1,040 \cdot 10^{-7}$	5,029	1,457
3	$2 \cdot 10^{-5}$	$2,022 \cdot 10^{-5}$	$1,637 \cdot 10^{-12}$	$1,280 \cdot 10^{-6}$	$9,145 \cdot 10^{-7}$	4,523	0,544
4	$2 \cdot 10^{-4}$	$2,013 \cdot 10^{-4}$	$5,846 \cdot 10^{-11}$	$7,646 \cdot 10^{-6}$	$5,464 \cdot 10^{-6}$	2,714	0,538
5	$2 \cdot 10^{-3}$	$2,021 \cdot 10^{-3}$	$4,943 \cdot 10^{-9}$	$7,031 \cdot 10^{-5}$	$5,025 \cdot 10^{-5}$	2,48	0,945
6	$2 \cdot 10^{-2}$	$1,977 \cdot 10^{-2}$	$3,934 \cdot 10^{-7}$	$6,274 \cdot 10^{-4}$	$4,482 \cdot 10^{-4}$	2,267	1,160

*Примечание μ — истинное значение, \bar{d} — среднее значение, s^2 — дисперсия, s — стандартное отклонение, $\Delta\bar{d}$ — доверительный интервал, ε — ошибка, t — рассчитанный коэффициент Стьюдента

С целью проверки воспроизводимости результатов определения трийодтиронина по разработанной методике провели тест «введено-найдено» для пятидесяти проб с концентрацией 10; 1; 0,1; 0,01 и 0,001 мг/л (табл. 2), по десять проб для каждой. Полученные в ходе исследования результаты подвергли статистической обработке (табл. 2), которая показала, что относительная погрешность методики составляет не более 10 % для диапазона концентраций $2 \cdot 10^{-7}$ — $2 \cdot 10^{-2}$ мг/л, что не превышает ошибку метода.

Таблица 2.

Метрологические характеристики методики количественного определения трийодтиронина в модельных растворах (f, число степеней свободы — 9; P, доверительная вероятность — 95 %; t (P; S), критерий Стьюдента (табл.) — 2,26)

№ п/п	μ^*	$\bar{\sigma}^*$	s^{2*}	s^*	$\Delta\bar{\sigma}^*$	ε^*	t^*
1	10	9,9089	0,0452	0,2127	0,1521	1,5345	1,3540
2	1	0,9923	$6,2201 \cdot 10^{-4}$	0,0249	$1,7824 \cdot 10^{-2}$	1,7962	0,9763
3	0,1	0,0982	$3,088 \cdot 10^{-5}$	$5,5575 \cdot 10^{-3}$	$3,9718 \cdot 10^{-3}$	4,0438	1,0112
4	0,01	0,00974	$5,395 \cdot 10^{-7}$	$7,3449 \cdot 10^{-4}$	$5,2490 \cdot 10^{-4}$	5,3849	1,0849
5	0,001	0,00096	$7,8 \cdot 10^{-9}$	$8,8449 \cdot 10^{-5}$	$6,3213 \cdot 10^{-5}$	6,5641	1,3228

*Примечание μ — истинное значение, $\bar{\sigma}$ — среднее значение, s^2 — дисперсия, s — стандартное отклонение, $\Delta\bar{\sigma}$ — доверительный интервал, ε — ошибка, t — рассчитанный коэффициент Стьюдента

В результате проведенных исследований выявлена способность и подобраны оптимальные условия концентрирования L-тироксина и трийодтиронина в модельном растворе, что позволит в дальнейшем проводить технический анализ субстанций и контроль качества лекарственных препаратов.

Совмещение обеих методик для количественного определения L-тироксина и трийодтиронина в комбинированных препаратах или смесях сопряжено с определенными трудностями, связанными, прежде всего, с некоторыми сходствами в строении указанных веществ, и является частью отдельного глубокого исследования.

Список литературы:

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XII издание. — М.: Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2010. — Часть II. — 480 с.
2. Мискиджян С.П., Кравченко Л.П. Полярография лекарственных средств. Издательское объединение «Вища школа», 1976. — 232 с.
3. Hernandez L., Hernandez P. and Nieto O. Determination of Thyroxine in Urine by Cathodic Stripping Square-wave Voltammetry // Analyst. — 1994. — Vol. 119. — № 7. — P. 1579—1583.

СЕКЦИЯ 4.

МЕДИКОБИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

4.1. ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО И НЕФРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО И ЕГО КОМПЛЕКСА ВКЛЮЧЕНИЯ С 2-ГИДРОКСИПРОПИЛ-В-ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ

Доркина Елена Григорьевна

*д-р биол. наук, зав. кафедрой биохимии и микробиологии
ПМФИ — филиала ВолгГМУ, г. Пятигорск
E-mail: elenadorkina@yandex.ru*

Потапова Анна Александровна

*аспирант кафедры биохимии и микробиологии
ПМФИ — филиала ВолгГМУ, г. Пятигорск*

Щербакова Лариса Ивановна

*канд. фарм. наук, доцент кафедры неорганической химии
ПМФИ — филиала ВолгГМУ, г. Пятигорск*

Сергеева Елена Олеговна

*канд. фарм. наук, ст. препод. кафедры биохимии и микробиологии
ПМФИ — филиала ВолгГМУ, г. Пятигорск*

Шлемник байкальский (*Scutellaria baicalensis* Georgi) семейства яснотковых (*Lamiaceae* Lindl.) имеет монголо-даурско-маньчжурский тип ареала. В качестве сырья для медицинских целей используют корни шлемника байкальского. Общее содержание флавоноидных

соединений в корнях составляет более 10 %, представленных более 20 различными флавоноидами. Кроме флавоноидных соединений, в корнях найдены до 2,5 % дубильных веществ, а также смолы, эфирное масло [6, С. 77—84]. Препараты из корней шлемника байкальского широко используются в странах Азии как седативные, антигипертензивные, противовирусные и противовоспалительные средства [1, С. 25—26].

Основным препятствием на пути эффективного применения флавоноидов является их низкая биодоступность, обусловленная их низкой растворимостью, которая не позволяет достигать необходимого уровня всасывания препаратов из кишечника в кровотоки и в достаточном количестве доставляться к органам-мишеням. Повышение биодоступности флавоноидов является актуальной задачей, решение которой могло бы значительно увеличить их терапевтическую эффективность и расширить сферу медицинского применения [5, С. 8—14].

В качестве соединений улучшающих растворимость лекарственных веществ в мировой практике используются циклодекстрины — олигосахариды с гидрофильной внешней поверхностью. Благодаря такой молекулярной структуре, циклодекстрины обладают уникальной возможностью действовать как наноконтейнеры путем включения молекул лекарственных средств в свою внутреннюю полость [5, С. 8—14, 7, С. 1—11].

Целью нашего исследования явилось установление эффективной дозы и сравнительное изучение защитного действия сухого экстракта (СЭ) корней шлемника байкальского и его комплекса включения с 2-гидроксипропил-β-циклодекстрином (β-ГПЦД) при поражении печени и почек.

Сухой экстракт из корней шлемника байкальского содержит 95 % байкалина (рисунок 1).

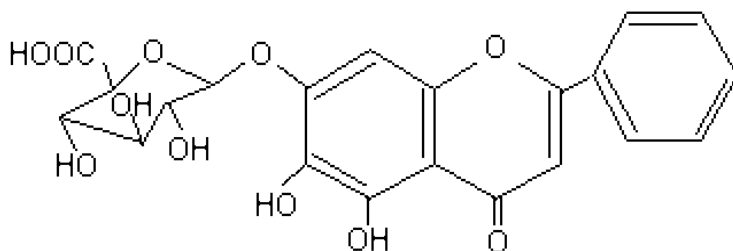


Рисунок 1. Структурная формула байкалина

Для приготовления раствора комплекса включения, сухой экстракт и 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин добавляли исходя из необходимого молярного соотношения компонентов (1:3), растворяли в воде при перемешивании в течение 30 минут, затем фильтровали.

Изучение гепатопротекторного и нефропротекторного действия проведено на 232 белых беспородных крысах-самках с исходной массой 200—230 г, находившихся на стационарном режиме вивария. Поражение почек вызывали путем однократного внутрибрюшинного введения хлорида ртути (II). СЭ вводили per os в дозах 50, 100, 300, 500 мг/кг; СЭ + ГПЦД вводили внутрибрюшинно вначале в тех же дозах, что и СЭ: 50, 100, 300, 500 мг/кг, а затем — в дозах 5, 15, 25, 50 мг/кг по СЭ, исходя из его содержания в комплексе включения (60 %). Исследуемые вещества вводили за 1 час до введения хлорида ртути (II) и затем еще в течение 5 дней (6 раз). Модель острого CCl_4 -гепатоза воспроизводили путем введения per os трехкратно через день 50 % раствора тетрахлорметана в дозе 0,3 мл / 100 г массы тела. СЭ вводили per os в дозах 50, 100, 300, 500 мг/кг; СЭ + ГПЦД вводили внутрибрюшинно в дозах 5, 15, 25, 50 мг/кг. Вещества вводили за 7 дней до введения CCl_4 и затем на фоне воспроизведения модели. В качестве патологического контроля служили животные, которые вместо исследуемых субстанций получали эквивалентное количество растворителя. Забой животных проводили путем декапитации под лёгким эфирным наркозом через сутки после последнего введения. Здоровым контролем служили интактные животные.

Эффективность действия оценивали по степени нормализации биохимических показателей — маркеров поражения печени и почек. В качестве маркера поражения почек использовали клиренс эндогенного креатинина, который рассчитывали исходя из концентрации креатинина в крови, в моче, объема мочи за данное время и время сбора мочи [2, С. 16—20, 4, С. 24—26].

Для оценки эффективности гепатозащитного действия определяли активности ферментов в сыворотке крови: аланинаминотрансферазы (АлАт) по методу Reitman S. и Frankel S., щелочной фосфатазы унифицированным методом по «конечной точке», содержание общего билирубина (ОБ) методом Йендрашика [3, С. 110—121, С. 249—251] с использованием наборов реактивов «Ольвекс Диагностикум». Количество триглицеридов в гомогенате печени (мкмоль/г) измеряли по Gottfrieds S.P., Rosenberg B. в модификации

Сентебовой [3, С. 223—224]. Статистическую обработку результатов проводили, используя t-критерий Стьюдента.

Для сравнения гепатозащитного и нефрозащитного действия рассчитывали коэффициенты гепато- и нефропротекции по формуле:

$$H = \left[1 - \left(\frac{O - N}{K - N} \right) \right] \cdot 100\%$$

где: H — коэффициент протекции;

O — значение показателя в опытных группах;

K — значение показателя у животных, получавших только токсикант;

N — значение показателя у интактных животных.

В результате проведенных исследований установлено, что СЭ при поражении почек хлоридом ртути (II) проявляет нефропротекторное действие, которое было наиболее выражено в дозе 300 мг/кг, по сравнению с дозами 50 и 100 мг/кг, что видно из данных, представленных в таблице 1.

При применении СЭ в дозе 300 мг/кг привело к достоверному снижению по сравнению с контролем содержания креатинина в моче на 41 % , в крови — на 82 %, объем мочи при этом увеличился на 379 % и достоверно не отличался от такового у интактных крыс. В результате клиренс эндогенного креатинина, отражающий скорость клубочковой фильтрации и очистительную способность почек, был увеличен по сравнению с нелечеными животными на 1594 %, что также достоверно не отличалось от значения данного показателя у крыс интактной группы.

При дальнейшем увеличении дозы СЭ до 500 мг/кг клиренс креатинина несколько уменьшился, хотя и в этом случае достоверно не отличался от здоровых животных. Содержание креатинина в крови снижалось в меньшей степени (–60 %) и объем мочи увеличивался менее выражено (+ 240 %).

Таблица 1.

Определение эффективной дозы сухого экстракта из шлемника байкальского при поражении почек хлоридом ртути у крыс

Показатели	Интактные n =6	Контроль: Хлорид ртути (II), 2 мг/кг + растворитель, n =7	СЭ, 50 мг/кг + хлорид ртути (II), n =6	СЭ, 100 мг/кг + хлорид ртути (II), n =8	СЭ, 300 мг/кг + хлорид ртути (II), n =8	СЭ, 500 мг/кг + хлорид ртути (II), n =8
Содержание креатинина в моче, мкмоль/л	933,54±177,52	1692,83±277,21 P _и <0,05 +81 %	1732,66±335,16 P _к >0,1 P _и >0,1	1707,05±101,03 P _к >0,1 P _и <0,01 +83 %	1002,89±126,09 P _к <0,05 -41 % P _и >0,1	1450,99±168,48 P _к >0,1 P _и <0,05 +55 %
Содержание креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	75,06 ±8,63	388,03±13,16 P _и <0,001 +417 %	256,84 ±26,14 P _к <0,01 -34% P _и <0,001 +242 %	139,38 ±23,99 P _к <0,001 -64% P _и <0,05 +86 %	68,90 ±3,09 P _к <0,001 -82% P _и >0,1	155,90 ±21,43 P _к <0,001 -60% P _и <0,01 +108 %
Объем мочи за 2 часа, мл/100 г	2,54 ±0,42	0,48 ±0,11 P _и <0,01 -81 %	0,81 ±0,40 P _к >0,1 P _и <0,05 -68 %	2,05 ±0,14 P _к <0,05 +327 % P _и >0,1	2,30 ±0,29 P _к <0,01 +379 % P _и >0,1	1,63 ±0,26 P _и <0,01 +240 % P _и >0,1
Клиренс креатинина, мкл/100 г/мин	12,93±2,14	0,96±0,17 P _и <0,01 -93 %	2,92 ±0,59 P _к <0,05 +204 % P _и <0,01 -77%	9,76 ±0,44 P _к <0,01 +917 % P _и >0,1	16,26 ±2,01 P _к <0,01 +1594 % P _и >0,1	7,84 ±1,32 P _к <0,01 +717 % P _и >0,1

Примечания: P_и — уровень достоверной разницы по отношению к интактным значениям; P_к — уровень достоверной разницы по отношению к контрольным значениям; n — количество животных в группе.

Таким образом, была выявлена наиболее эффективная доза СЭ при пероральном введении на модели поражения почек хлоридом ртути (II), которая равнялась 300 мг/кг, что подтвердили и рассчитанные коэффициенты нефропротекции (рисунок 2).

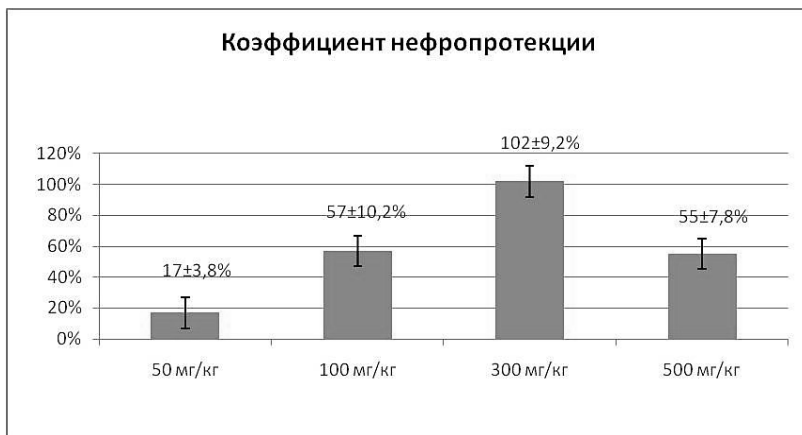


Рисунок 2. Значения коэффициента нефропротекции при введении различных доз сухого экстракта из илменника байкальского

На модели поражения печени CCl_4 установлено, что СЭ обладает также гепатозащитным действием, способствуя нормализации биохимических маркеров. Как и при поражении почек, наиболее эффективной дозой оказалась доза 300 мг/кг. При этом отмечалось достоверное по сравнению с контролем снижение АлАт на 42 %, снижение активности ЩФ на 69 %, содержание ОБ на 48 %, уровня триглицеридов в печени — на 54 %, что было, в основном, более выражено, как по сравнению с низкими дозами, так и по сравнению с высокой дозой — 500 мг/кг (таблица 2). Это четко видно и по коэффициенту гепатопротекции (рисунок 3).

Таблица 2.

**Определение эффективной дозы сухого экстракта из шлемника байкальского
при поражении печени СС1₄ у крыс**

Показатели	Экспериментальные группы					
	Интактные, n =8	Контроль: СС1 ₄ + растворитель, n =6	СЭ, 50 мг/кг + СС1 ₄ , n =3	СЭ, 100 мг/кг + СС1 ₄ , n =4	СЭ, 300 мг/кг + СС1 ₄ , n =7	СЭ, 500 мг/кг + СС1 ₄ , n =7
ОБ, мкмоль/л	12,8±1,79	54,7±4,51 P _n <0,001 +326 %	56,4±9,50 P _k >0,1 P _n <0,05 +340 %	37,4±4,72 P _k <0,01 -32 % P _n <0,05 +192 %	28,3±3,55 P _k <0,01 -48 % P _n <0,01 +120 %	33,5±3,43 P _k <0,01 -39 % P _n <0,001 +161 %
АлАт, мкмоль/с*л	0,16 ±0,01	1,16 ±0,09 P _n <0,001 +625 %	1,21 ±0,05 P _k >0,1 P _n <0,001 +656 %	1,08 ±0,19 P _k >0,1 P _n <0,05 +575 %	0,67 ±0,09 P _k <0,01 -42 % P _n <0,001 +319 %	0,78 ±0,08 P _k <0,001 -33 % P _n <0,001 +388 %
ЩФ, нмоль/с*л	608,4 ±29,92	2353,6 ±238,51 P _n <0,001 +287 %	2153,4 ±168,70 P _k >0,1 P _n <0,01 +254 %	1017,2 ±62,87 P _k <0,01 -57 % P _n <0,01 +67 %	734,2 ±44,77 P _k <0,01 -69 % P _n <0,001 +21 %	780,8 ±72,62 P _k <0,01 -67 % P _n >0,1
ТРГ печени, мкмоль/г	4,0 ±0,60	38,6±4,87 P _n <0,001 +866 %	36,0 ±5,34 P _k >0,1 P _n <0,05 +802 %	13,0±2,76 P _k <0,01 -66 % P _n <0,05 +226 %	17,9±0,46 P _k <0,05 -54 % P _n <0,01 +348 %	18,0 ±1,97 P _k <0,01 -53 % P _n <0,001 +352 %

Примечания: P_n — уровень достоверной разницы по отношению к интактным значениям; P_k — уровень достоверной разницы по отношению к контрольным значениям; n — количество животных в группе.

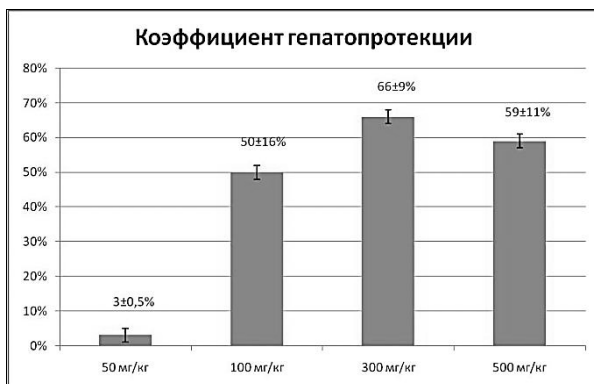


Рисунок 3. Значения коэффициента гепатопротекции при введении различных доз сухого экстракта из шлемника байкальского

При изучении нефропротекторного действия комплекса включения СЭ+ β-ГПЦД в дозах 50 и 100 мг/кг гибель животных в ходе эксперимента составила 4 из 8-ми и 5 из 8-ми животных соответственно, т. е. в последнем случае такая же, как и в контрольной группе (таблица 3). В группах, получавших изучаемый комплекс включения в дозах 300 и 500 мг/кг, погибли все животные.

Таблица 3.

Гибель животных на модели поражения почек хлоридом ртути при лечебном введении комплекса включения сухого экстракта из шлемника байкальского и β-ГПЦД в дозах 50—500 мг/кг

Число животных	Группы животных	Число погибших животных						
		1 день	2 день	3 день	4 день	5 день	6 день	Общ. число
8	Экстракт шлемника байкальского, 50 мг/кг + β-ГПЦД + хлорид ртути (II) 2 мг/кг					3	1	4
8	Экстракт шлемника байкальского, 100 мг/кг + β-ГПЦД + хлорид ртути (II) 2 мг/кг				1	2	2	5
8	Экстракт шлемника байкальского, 300 мг/кг + β-ГПЦД + хлорид ртути (II) 2 мг/кг			2	4	1	1	8

8	Экстракт шлемника байкальского 500 мг/кг + β -ГПЦД + хлорид ртути (II) 2 мг/кг			3	3	2		8
8	Контроль: β -ГПЦД + хлорид ртути (II) 2 мг/кг				1	2	2	5

Таблица 4.

Гибель животных при введении комплекса включения сухого экстракта из шлемника байкальского и β -ГПЦД в дозах 50—500 мг/кг

Число животных	Группы животных	Число погибших животных						
		1 день	2 день	3 день	4 день	5 день	6 день	Общ. число
8	Экстракт шлемника байкальского 50 мг/кг + β -ГПЦД					1	1	2
8	Экстракт шлемника байкальского 100 мг/кг + β -ГПЦД					1	2	3
8	Экстракт шлемника байкальского 300 мг/кг + β -ГПЦД				2	2	1	5
8	Экстракт шлемника байкальского 500 мг/кг + β -ГПЦД				3	2	1	6
8	β -ГПЦД							0

Гибель животных отмечалась при введении комплекса включения СЭ+ β -ГПЦД в дозах 50, 100, 300, 500 мг/кг и без токсиканта, вызывающего поражение почек, но в группе, получавшей только β -ГПЦД, все животные остались живы (таблица 4). Полученные данные указывали на необходимость снижения дозы СЭ при его внутрибрюшинном введении в виде комплекса с β -ГПЦД.

В дальнейшем изучение нефро-и гепатопротекторного действия комплекса включения СЭ + β -ГПЦД было проведено в дозах на порядок ниже тех, которые использовались при пероральном введении только СЭ, а именно — 5, 15 и 25 мг/кг.

Таблица 5.

Определение эффективной дозы комплекса включения сухого экстракта из шлемника байкальского и β -ГПЦД при поражении почек хлоридом ртути у крыс

Показатели	Интактные, n=3	Контроль: хлорид ртути (II), 2 мг/кг + β -ГПЦД, n=3	СЭ+ β -ГПЦД, 5 мг/кг + хлорид ртути (II), n=5	СЭ+ β -ГПЦД, 15 мг/кг + хлорид ртути (II), n=6	СЭ+ β -ГПЦД, 25 мг/кг + хлорид ртути (II), n=3
Содержание креатинина в моче, мкмоль/л	1827,4 \pm 320,80	3132,7 \pm 207,21 $P_n < 0,01$ +71 %	2145,9 \pm 147,77 $P_k < 0,01$ -31 % $P_n > 0,1$	2166,8 \pm 188,25 $P_k < 0,01$ -31 % $P_n > 0,1$	3315,5 \pm 203,89 $P_k > 0,1$ $P_n < 0,01$ +81 %
Содержание креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	60,3 \pm 9,50	464,9 \pm 36,25 $P_n < 0,01$ +66 9%	58,7 \pm 9,37 $P_k < 0,01$ -87 % $P_n > 0,1$	69,1 \pm 5,93 $P_k < 0,01$ -85 % $P_n > 0,1$	480,0 \pm 29,24 $P_k > 0,1$ $P_n < 0,01$ +696 %
Объем мочи за 2 часа, мл/100 г	2,5 \pm 0,29	0,5 \pm 0,11 $P_n < 0,05$ -80 %	1,3 \pm 0,12 $P_k < 0,01$ +160 % $P_n < 0,01$ -48 %	1,7 \pm 0,18 $P_k < 0,01$ +240 % $P_n > 0,1$	0,4 \pm 0,08 $P_k > 0,1$ $P_n < 0,01$ -84 %
Клиренс креатинина, мкл/100 г/мин	53,2 \pm 7,15	2,74 \pm 0,49 $P_n < 0,01$ -95 %	43,6 \pm 10,40 $P_k < 0,01$ +1530 % $P_n > 0,1$	45,2 \pm 5,90 $P_k < 0,01$ +1574 % $P_n > 0,1$	2,4 \pm 0,51 $P_k > 0,1$ $P_n < 0,01$ -95 %

Примечания: P_n — уровень достоверной разницы по отношению к интактным значениям; P_k — уровень достоверной разницы по отношению к контрольным значениям; n — количество животных в группе

Как видно из таблицы 5, наибольший эффект на модели поражения почек хлоридом ртути наблюдался при применении СЭ + β-ГПЦД в дозе 15 мг/кг, когда в наибольшей степени повышался по сравнению с контрольной группой животных клиренс креатинина (+1574 %), достигая интактного уровня. При повышении дозы до 25 мг/кг клиренс креатинина достоверно не отличался от группы патологического контроля. Коэффициент нефропротекции также был наибольшим при применении СЭ + β-ГПЦД в дозе 15 мг/кг (рисунок 4).

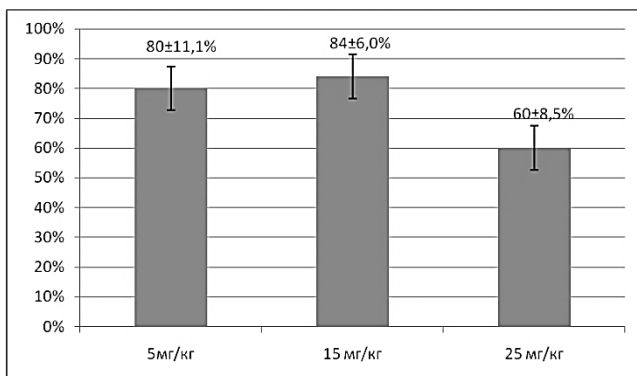


Рисунок 4. Значения коэффициента нефропротекции при введении различных доз комплекса включения СЭ+ β-ГПЦД

При изучении гепатозащитного действия СЭ + β-ГПЦД в дозах 5, 15 и 25 мг/кг наибольшая нормализация изученных биохимических, определяемых в качестве маркеров поражения печени, также отмечалась в случае введения комплекса включения в дозе 15 мг/кг, а именно достоверное снижение содержания триглицеридов в печени на 54 %, активности АлАт, ЩФ и содержания ОБ в сыворотке крови — на 27, 46 и 49 % соответственно (таблица 6). При повышении дозы до 25 мг/кг эти показатели уменьшались в меньшей степени — на 46 %, 27 %, 39 % и 46 % соответственно. При введении СЭ + β-ГПЦД в дозе 5 мг/кг содержание билирубина в крови достоверно не отличалось от патологического контроля, а содержание триглицеридов в печени и активности АлАт и ЩФ снижались лишь на 34 %, 22 % и 39 % соответственно. Коэффициент гепатопротекции оказался наиболее высоким у животных, получавших СЭ + β-ГПЦД в дозе 15 мг/кг (рисунок 5).

Таким образом, эффективная доза СЭ + β-ГПЦД как при испытании данного комплекса включения в качестве нефропротектора,

так и гепатопротектора оказалась равной 15 мг/кг, т. е. значительно ниже, чем при пероральном применении в аналогичных опытах по изучению СЭ, когда его эффективная доза составляла 300 мг/кг.

Таблица 6.

Определение эффективной дозы комплекса включения сухого экстракта из шлемника байкальского и β -ГПЩД при поражении печени CCl_4 у крыс

Экспериментальные группы	Показатели			
	ТРГ печени, мкмоль/г	АлАт, мкмоль/с*л	ЩФ, нмоль/с*л	ОБ, мкмоль/л
Интактные, n=5	6,4±0,58	0,18 ±0,03	856,0 ±84,35	13,4 ±1,31
Контроль: CCl_4+растворитель, n=4	40,38±3,84 $P_n < 0,01$ +531 %	1,23 ±0,06 $P_n < 0,01$ +589 %	2940,5 ±135,37 $P_n < 0,01$ +243 %	50,4 ±6,31 $P_n < 0,01$ +275 %
CCl_4 + β-ГПЩД, n=3	37,8±4,44 $P_k > 0,1$ $P_n < 0,05$ +491 %	1,20 ±0,11 $P_k > 0,1$ $P_n < 0,01$ +567 %	3429,1 ±370,08 $P_k > 0,1$ $P_n < 0,05$ +301 %	42,6 ±4,80 $P_k > 0,1$ $P_n < 0,05$ +217 %
CCl_4 + СЭ + β-ГПЩД, 5 мг/кг, n=5	26,82±2,27 $P_k < 0,05$ -34 % $P_n < 0,001$	0,97 ±0,03 $P_k < 0,01$ -22 % $P_n < 0,05$	1790,0 ±183,18 $P_k < 0,01$ -39 % $P_n < 0,01$	38,48 ±3,88 $P_k > 0,1$ $P_n < 0,01$
CCl_4 + СЭ + β-ГПЩД, 15 мг/кг, n=5	18,52±2,66 $P_k < 0,01$ -54 % $P_n < 0,01$	0,91 ±0,06 $P_k < 0,01$ -27 % $P_n < 0,01$	1590,0 ±222,20 $P_k < 0,01$ -46 % $P_n < 0,05$	25,65 ±1,67 $P_k < 0,05$ -49 % $P_n < 0,01$
CCl_4 + СЭ + β-ГПЩД, 25 мг/кг, n=4	21,76±2,59 $P_k < 0,05$ -46 % $P_n < 0,01$	0,93±0,09 $P_k < 0,01$ -27 % $P_n < 0,01$	1788,0±205,65 $P_k < 0,01$ -39 % $P_n < 0,01$	27,0±4,84 $P_k < 0,01$ -46 % $P_n < 0,01$

Примечания: P_n — уровень достоверной разницы по отношению к интактным значениям; P_k — уровень достоверной разницы по отношению к контрольным значениям; n — количество животных в группе

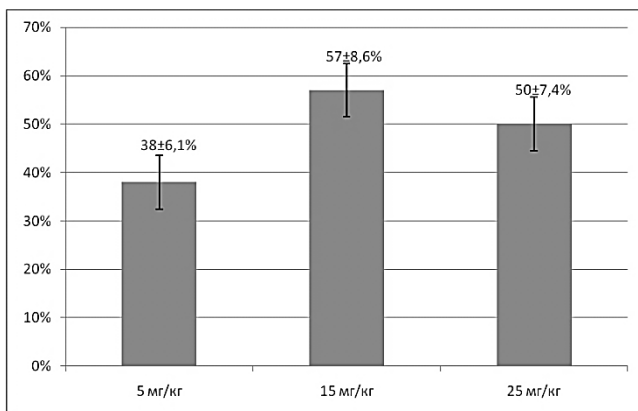


Рисунок 5. Значения коэффициента гепатопротекции при введении различных доз комплекса включения СЭ + β-ГПЦД

Итак, проведенные исследования показали, что СЭ, содержащий байкалин, обладает гепато- и нефропротекторным действием при пероральном применении и при внутривенном введении в виде комплекса с β-ГПЦД. Эффективные дозы составили 300 и 15 мг/кг соответственно, как при патологии печени, так и при патологии почек. Полученные результаты свидетельствуют о перспективе создания различных форм лекарственных препаратов из шлемника байкальского, обладающих комплексным действием и одновременно защищающих печень и почки, поскольку их тесная функциональная и анатомическая связь часто обуславливает их сочетанное повреждение, что наблюдается при использовании НПВС, антибиотиков, цитостатиков и др. Применение сухого экстракта в виде комплекса позволяет значительно снизить дозу препарата.

Список литературы:

1. Ажунова Т.А. Фитофармакокоррекция лекарственных гепатопатий // Практическая фитотерапия. — 2004. — № 3. — С. 25—26.
2. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г., Соколова А.В. Оценка почечной функции, степени поражения клубочкового аппарата и тубулоинтерстициальной ткани почек // Клиническая нефрология. — 2011. — № 6. — С. 16—20.
3. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск, 1982. — 368 с.
4. Кучук Э.Н., Висмонт Ф.И. Патологическая физиология почек. Минск, 2011. — 41 с.

5. Морина Е.А., Сульянов С.Н., Фельдман Н.Б. Получение наночастиц растительных биофлавоноидов рутина, кверцетина и силимарина // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. — 2011. — № 7. — С. 8—14.
6. Химический состав шлемника байкальского / Д.Н. Оленников [и др.] // Химия растительного сырья. — 2010. — № 2. — С. 77—84.
7. Loftsson T., Duchene D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. //Int. J. of Pharm. — 2007. — № 329. — P. 1—11.

4.2. ХИМИОТЕРАПИЯ И АНТИБИОТИКИ

ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ PSEUDOMONAS AERUGINOSA К АНТИБИОТИКАМ

Шелякова Ольга Александровна

*студент лечебного факультета медицинского института
Тульского государственного университета,
г. Тула*

E-mail: Helga010616@yandex.ru

Серегина Наталья Владимировна

*научный руководитель, канд. биол. наук,
доцент лечебного факультета медицинского института,
Тульского государственного университета,
г. Тула*

E-mail: seregina.79@mail.ru

Антимикробная терапия синегнойной инфекции представляет определенные сложности в связи с повсеместным распространением полирезистентных штаммов и их биологической особенностью активно формировать устойчивость к новым антибактериальным препаратам.

Именно грамотрицательные бактерии в последнее время стали определять микробиологическую картину современных стационаров [1].

Pseudomonas aeruginosa является условно-патогенным возбудителем со сравнительно невысокой патогенностью, но вместе с тем она является основным представителем нозокомиальной флоры и является причиной более чем 48 % внутрибольничных инфекций [2].

Необходимо отметить, что более 80 % нозокомиальных инфекций составляют хирургические, катетер-ассоциированные, вентилятор-ассоциированные инфекции и инфекции мочевых путей. *Pseudomonas aeruginosa* ухудшает прогноз больных, увеличивает длительность госпитализации и стоимость лечения, снижает эффективность антибактериальной терапии, способствует распространению в стационаре резистентных штаммов [3].

По данным исследования НИИ Антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздравсоцразвития России, в многопрофильных стационарах преобладают мультирезистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, половина которых демонстрирует резистентность ко всем основным антисинегнойным препаратам [2; 4].

Длительное время в терапии синегнойной инфекции использовали антисинегнойные пенициллины и аминогликозиды второго и третьего поколений (гентамицин, тобрамицин, амикацин). Сейчас резистентны к пиперациллину/тазобактаму 37,7 % изолятов, к пиперациллину 56,5 %. Нечувствительными к амикацину являются 6,3 % штаммов. Активность гентамицина считается самой низкой из всех исследованных антибиотиков (73,9 %). Резистентность к цефтазидиму наиболее часто связана с гиперпродукцией бета-лактамаз расширенного спектра [3].

Кроме этого, в отделениях формируются длительно циркулирующие клональные линии карбапенем-резистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, что диктует необходимость внедрения современной системы инфекционного контроля. Значимую роль в резистентности к карбапенемам и другим бета-лактамам играет продукция металл-бета-лактамаз.

Согласно данным многоцентрового исследования РОСНЕТ [2; 4], в 21 лечебно-профилактическом учреждении России частота резистентности к меропенему в России 3 %, что ниже, чем в других странах. Например, в Канаде 5,1—8 %, в странах Европы 10,2—26,3 %, Латинской Америке 23,4 %—26,2 %, в США 7,6—9,1 %. Но стоит учитывать вероятность сохранения чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* к цефтазидиму при назначении терапии пациентам с нозокомиальной синегнойной инфекцией. Наименьшая резистентность отмечается для имипенема, что служит основанием для уменьшения применения карбапенемов для эмпирической терапии внутрибольничных инфекций.

Ввиду того что для выполнения микробиологического исследования клинического материала обычно необходимо не менее 3 дней, стартовую терапию начинают эмпирически. Выбор препаратов для эмпирической терапии основывается на данных о структуре возбудителей, резистентности возбудителя в отделении, где находится пациент, локализации инфекции, а также от наличия сопутствующих или фоновых заболеваний. Поэтому выбирается препарат или комбинация препаратов с оптимальным спектром активности.

Препараты выбора для терапии инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, представлены в таблице 1 [2; 3; 4]:

Таблица 1.

Антисинегнойные препараты

Монотерапия	Комбинированная терапия	Альтернативные препараты	Комментарии
Цефтазидим Цефепим Ципрофлоксацин Имипенем Меропенем	Цефтазидим+ Аминогликозиды 2—3 поколений Цефепим+ Аминогликозиды 2—3 поколений Ципрофлоксацин (левофлоксацин)+ Аминогликозиды 2—3 поколений Имипенем (меропенем)+ Аминогликозиды 2—3 поколений.	Полимиксин	Рост резистентности в России к цефтазидиму (47,9 %), цефепиму (58,6 %), имипенему (39 %), меропенему(41,4 %), амикацину(41,6 %), гентамицину (74,7 %).

Карбапенемы считаются самым эффективным вариантом лечения инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*. Они обладают высокой активностью и устойчивы к действию большинства бета-лактамаз [2; 4; 5].

По данным израильских ученых из Тель-авивского медицинского центра [7], имипенем резистентные штаммы в основном имеют поликлональное происхождение, и резистентность главным образом обусловлена потерей порина, тогда как штаммы, продуцирующие карбапенемазы, были обнаружены в единичных случаях. Экстраполируя результаты на другие субъекты, авторы сделали вывод, что продуцирующие карбапенемазы возбудители встречаются редко, мероприятия инфекционного контроля гораздо более важны, чем применение антибиотиков.

Основной механизм устойчивости штаммов *Pseudomonas aeruginosa* к имипенему является утрата в результате мутации поринового белка OprD. Этот механизм не характерен для резистентности к меропенему, так как транспорт последнего внутрь клетки может осуществляться и через другие пориновые белки [4].

Резистентность к фторхинолонам связана с изменением свойств мишеней ДНК-гиразы, топоизомеразы IV и снижением чувствительности этих ферментов к фторхинолонам. Эти изменения определяют хромосомную природу лекарственной устойчивости и связаны

с мутациями по генам, кодирующим ферменты ДНК-гиразу и топоизомеразу IV. Мутации могут быть одно-, двух- и многоступенчатые. При многоступенчатых мутациях уровень устойчивости более высокий. Другая причина развития резистентности к фторхинолонам может быть связана с нарушением проницаемости внешней клеточной мембраны. Нарушение транспорта через пориновые каналы или нарушение проницаемости липополисахаридного слоя препятствует проникновению фторхинолонов в клетку. Имеет значение феномен «эффлюкса»-выброса, связанного с функцией транспортных белков клетки. Исследованиями последних лет установлено, что резистентность у большинства видов бактерий к фторхинолонам развивается медленно [6].

Таким образом, обобщая результаты исследований различных авторов, можно сделать вывод: антибактериальные препараты, активные в отношении синегнойной палочки, в порядке убывания активности в России распределяются следующим образом: меропенем> амикацин> цефтазидим> имипенем> ципрофлоксацин> пиперациллин/тазобактам> пиперациллин> гентамицин.

Список литературы:

1. Козлов Р.С. Держим оборону: антимикробные препараты и резистентность микроорганизмов // *proАНТИБИОТИК*, 2011. — № 1. — С. 11—14.
2. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.
3. Соловей Н.В., Карпов И.А. Проблема мультирезистентности синегнойной палочки в многопрофильном стационаре // *КМАХ*, 2012. — Т. 14. — № 2. — С. 49.
4. Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Стецюк О.У., Андреева А.С. Сравнительная активность антисинегнойных антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии России // *КМАХ*. — 2003. — Т. 5. — № 1. — с. 35—46.
5. Суборова Т.Н., Гончарова А.Е., Кузин А.А. Карбапенем-резистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa* в специализированном хирургическом стационаре по лечению тяжелых ранений и травм // *КМАХ*, 2012. — Т. 14. — № 2. — С. 50.
6. Фторхинолоны в клинической практике // под ред. В.И. Соколовой, В.А. Орлова. — М., 2010. — С. 10—11.
7. Carmeli Y., Shiri Rlarfeld L. The effects of 1 versus group 2 carbapenems on imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: an ecological study // *dmidjournal* 70: № 3, 2011. — P. 27—29.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

Материалы международной заочной научно-практической
конференции

8 апреля 2013 г.

В авторской редакции

Подписано в печать 12.04.13. Формат бумаги 60x84/16.
Бумага офсет №1. Гарнитура Times. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 6. Тираж 550 экз.

Издательство «СибАК»
630075, г. Новосибирск, Залесского 5/1, оф. 605
E-mail: mail@sibac.info

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленного
оригинал-макета в типографии «Allprint»
630004, г. Новосибирск, Вокзальная магистраль, 3