РЕДАКЦИЯ

Главный редактор
Салдан Игорь Петрович
доктор медицинских наук, профессор
Заместитель главного редактора
Жариков Александр Юрьевич
доктор биологических наук, профессор
Редактор-организатор
Киселев Валерий Иванович
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Выпускающий редактор
Широкоступ Сергей Васильевич
кандидат медицинских наук, доцент
Научные редакторы
Шойхет Яков Нахманович
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Брюханов Валерий Михайлович
доктор медицинских наук, профессор
Колядо Владимир Борисович
доктор медицинских наук, профессор
Лукьяненко Наталья Валентиновна
доктор медицинских наук, профессор
Редакционная коллегия
Брико Николай Иванович
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Воевода Михаил Иванович
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Дыгай Александр Михайлович
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Злобин Владимир Игоревич
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Лобзин Юрий Владимирович
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Онищенко Геннадий Григорьевич
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Полушин Юрий Сергеевич
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Рахманин Юрий Анатольевич
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Ответственный за перевод
Широкова Валерия Олеговна
Корректор
Буянкина Татьяна Викторовна

Editor-in-chief
Saldan Igor Petrovich
Doctor of Medical Sciences, Professor
Deputy editor-in-chief
Zharikov Aleksandr Yuryevich
Doctor of Biological Sciences, Professor
Organizing editor
Kiselev Valery Ivanovich
corresponding member of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor
Executive editor
Shirokostup Sergei Vasilyevich
Candidate of Medical Sciences, Associate professor
Scientific editors
Shoikhet Yakov Nahmanovich
Corresponding member of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor
Bryukhanov Valery Mikhailovich
Doctor of Medical Sciences, Professor
Kolyado Vladimir Borisovich
Doctor of Medical Sciences, Professor
Lukyanenko Natalya Valentinovna
Doctor of Medical Sciences, Professor
Editorial board
Briko Nikolai Ivanovich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor
Voeyvoda Mikhail Ivanovich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor
Dygai Aleksandr Mikhailovich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor
Zlobin Vladimir Igorevich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor
Lobzin Yury Vladimirovich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor
Onishchenko Gennady Grigoryevich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor
Polushin Yury Sergeyevich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor
Rakhmanin Yury Anatolyevich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor
Responsible for translation
Shirokova Valeriya Olegovna
Proof-reader
Buyankina Tatyana Viktorovna

Адрес редакции:
656038, РФ, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, 40, кабинет 220
Телефон: +7(3852) 566869
Email: bmn@agmu.ru www.bmn.asmu.ru
Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС 77 – 69379 от 06 апреля 2017 г., выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
Русскоязычная версия ISSN 2541-8475
Англоязычная версия ISSN 2542-1336
Учредитель и издатель
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России)
656038, РФ, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, 40
www.asmu.ru

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов публикаций. Воспроизведение опубликованных материалов в каком-либо виде без письменного разрешения редакции не допускается. При перепечатке ссылка на издание обязательна. Материалы, помеченные знаком «R», публикуются на правах рекламы. За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.

Отпечатано в ООО «АЗБУКА».
656049, РФ, Алтайский край, Барнаул, ул. Мерзликина, 10.
Формат 60x90 1/8. Усл. печ. л. 10.
Заказ 457. Тираж 500 экземпляров.
Цена свободная.

СОДЕРЖАНИЕ

Науки о здоровье

Оценка риска для здоровья населения от химического загрязнения атмосферного воздуха по результатам социально-гигиенического мониторинга в Алтайском крае
Пащенко И.Г., Ушаков А.А., Катунина А.С. 3

Выделение групп риска инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи среди больных со злокачественными новообразованиями на фоне химиотерапевтического и радиотерапевтического лечения в Алтайском крае
Нешатаев А.Н., Лукьяненко Н.В., Лазарев А.Ф., Лукьяненко Н.Я. 6

Оценка пищевого поведения учащихся Москвы и Алтайского края, а также роли семьи и школы в формировании культуры питания
Горелова Ж.Ю., Филиппова С.П., Соловьева Ю.В., Плац-Колдобенко А.Н., Летучая Т.А., Салдан И.П., Жукова О.В. 11

Клинические наблюдения эффективности универсального гигиенического средства при повреждениях кожи
Шперлинг Н.В., Шперлинг И.А. 15

Оценка риска для здоровья населения Алтайского края от химического загрязнения питьевой воды
Губарева Т.И., Ла А.Ю., Капаева Ю.А., Скрипкина Л.А., Солдатова Н.Е. 19

Современная эпидемиологическая ситуация по бактериальным менингитам на территории Алтайского края
Козянова Ю.А., Сафьянова Т.В., Шабанова С.В. 22

Фундаментальная медицина

Фармакологическая модуляция экспрессии внутрипочечных ингибиторов кристаллизации и маркеров оксидативного стресса нефроцитов при экспериментальной мочекаменной болезни
Жариков А.Ю., Якушев Н.Н. 25

Сравнительная оценка антиоксидантной и прооксидантной активностей препарата гистохром в экспериментах *in vitro* и *in vivo*
Талалаева О.С., Зверев Я.Ф., Замятина С.В. 30

Возможность применения экстракта трутовика лиственничного при терапии токсического гепатита
Мазко О.Н., Макарова О.Г., Дворникова Л.Г., Пашков А.П. 36

Изучение полисахаридного комплекса хатьмы тюрингенской травы, произрастающей на территории Алтайского края
Федосеева Л.М., Мызникова О.А. 39

Клиническая медицина

К вопросу о рациональной терапии урогенитального хламидиоза
Малова И.О., Сидорова И.А. 43

Лабораторная диагностика клещевых инфекций с природной очаговостью (клещевой риккетсиоз, иксодовый клещевой боррелиоз)
Бесхлебова О.В., Гранитов В.М., Дедков В.Г. 50

Ферментные препараты в терапии склероатрофического лихена наружных половых органов у женщин
Кондратьева Ю.С., Филинова С.О. 56

Оптимизация этапа примерки цельнокерамических реставраций в стоматологии
Грохотов И. О., Убраев Р. Е. 61

Акушерские аспекты формирования гипоксически-ишемических поражений ЦНС у доношенных маловесных новорожденных
Н.С. Долгова, С. Д. Яворская, Л.П. Ананьина, Е.В. Поженко 64

Рецепция эндометрия и некоторые иммуно-гистохимические параметры при хроническом эндометрите на фоне лечения экстрактом ортилии однобокой
Скоропацкая О.А., Фадеева Н.И., Яворская С.Д., Таранина Т.С. 68

Адаптогенное действие продуктов пантового оленеводства на состояние системы гемостаза у крыс при сверхпороговой физической нагрузке
Блажко А.А., Шахматов И.И., Киселев В.И., Жариков А.Ю. 72

Изменения системы гемостаза в цикле ЭКО и их влияние на эффективность процедуры
Момот А.П., Молчанова И.В., Цывкина Л.П. 77

Требования к публикациям в научном журнале «Бюллетень медицинской науки» 82

УДК 613.31:543.3:351.77 (571.15)

ОЦЕНКА РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ОТ ХИМИЧЕСКОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА В АЛТАЙСКОМ КРАЕ

Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Алтайскому краю, г. Барнаул

Пащенко И.Г., Ушаков А.А., Катунина А.С.

Представлен материал о состоянии здоровья, санитарно-гигиенических условиях проживания населения Алтайского края. По результатам лабораторных исследований проводимых в рамках социально-гигиенического мониторинга: выполнен анализ данных состояния атмосферного воздуха населённых мест в крае; выделены ведущие химические вещества, загрязняющие атмосферный воздух в населённых пунктах края, которые могли повлиять на здоровье проживающего в них населения; дана характеристика и оценка риска для здоровья населения края.
***Ключевые слова**: состояние здоровья, атмосферный воздух населённых мест, население под воздействием, химические вещества, канцерогенный, неканцерогенный риск для здоровья населения.*

The article presents the data on the health status, sanitary-hygienic conditions of living of the Altai Krai population. According to the laboratory tests conducted in terms of social-hygienic monitoring: there was performed the analysis of data on the state of air in populated areas of the region; there were determined leading chemical substances polluting the air in populated areas of the region, which could have influenced the health of population; there was given the characteristic and evaluation of risk for the population health.
***Key words:** health status, air of populated areas, population under influence, chemical substances, cancerogenic, noncancerogenic risk for population health.*

Одной из ключевых задач социально-гигиенического мониторинга (далее – СГМ) как государственной системы наблюдения, анализа, оценки и прогноза состояния здоровья населения и среды обитания человека является выявление причинно-следственных связей между состоянием здоровья населения и воздействием факторов среды обитания человека на основе системного анализа и оценки риска для здоровья населения [1].

Применение методологии оценки риска здоровью позволяет в том числе: получать количественные характеристики ущерба здоровью от воздействия вредных факторов среды обитания человека; сравнивать и ранжировать различные по степени выраженности эффекты воздействия факторов среды обитания человека; идентифицировать наиболее подверженные неблагоприятному воздействию чувствительные и ранимые подгруппы населения [2].

Воздействие вредных факторов среды обитания человека приводит к снижению неспецифической резистентности, возникновению различного вида заболеваний, определяя сложные процессы длительного взаимодействия экзогенных и эндогенных факторов [5, 4].

Загрязнение атмосферы на территории населенных мест способствует росту числа детей с аллергическими заболеваниями, болезнями дыхательной системы. Влияние наиболее распространенного загрязнителя атмосферного воздуха – оксида углерода – на клетки организма человека выражается нарушением процессов тканевого дыхания, снижением потребления тканями кислорода [7]. При длительном вдыхании диоксида серы начальными признаками отравления являются вегетативно-сосудистая дисфункция, нейроциркуляторные расстройства в сочетании с поражением желудка и печени. Известно, что увеличение среднесуточной концентрации диоксида серы на каждые 10 мкг/м^3 приводит к росту общей смертности на 0,6%, смертности от болезней органов дыхания на 1,2%; смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 0,6% [3, 6]. По данным ВОЗ, при увеличении концентрации диоксида азота в атмосферном воздухе на 30 мкг/м^3 число детей в 5-12 лет с заболеваниями нижних дыхательных путей увеличивается на 20%. При неполном сгорании минерального топлива образуется сажа – частицы твердого углерода, на поверхности которого адсорбируется бенз(а) пирен, формальдегид, бензол. Поступая в организм человека, эти вещества способны вызывать образование злокачественных опухолей.

Цель исследования

Гигиенический анализ санитарно-гигиенических факторов среды проживания населения Алтайского края (далее – край), в частности атмосферного воздуха населенных мест, определение ведущих химических веществ, загрязня-

ющих атмосферный воздух, и оценка риска для здоровья населения края.

Объектами исследования явились муниципальные образования края (60 сельских и 10 городских), характеризующиеся показателями социально-экономического развития, уровня здоровья, гигиенического состояния среды обитания за период 2014-2016 гг. (далее – среднемноголетний период).

Материалы и методы

Материалами исследований служили базы данных федерального и регионального информационного фонда социально-гигиенического мониторинга (далее – ФИФ и РИФ СГМ) Управления Роспотребнадзора по Алтайскому краю (далее – Управление) за период 2014-2016 гг. по гигиеническим факторам среды обитания человека: атмосферного воздуха на постах наблюдения в населенных пунктах края по концентрации 26 загрязняющих веществ; 98 957 исследований атмосферного воздуха населенных мест; сведения об охране атмосферного воздуха предприятий (форма № 2-ТП (воздух) и тома ПДВ); состояние здоровья детей 0-14 лет, подростков 15-17 лет, взрослого населения 18 лет и старше.

Анализ данных проводился с помощью гигиенических и статистических методов, методологии оценки риска [2]. Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерных программ Статистика 6.0 и приложения Excel.

Оценены исследования атмосферного воздуха по 24 населенным пунктам. Исследования проводились на 44 постах наблюдения за атмосферным воздухом, в том числе: на стационарных постах наблюдения комплексной лаборатории мониторинга загрязнения окружающей среды и на маршрутных постах наблюдения ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Алтайском крае» (далее – ФБУЗ «ЦГиЭ в Алтайском крае») и его филиалов.

Для выбора приоритетных веществ использованы сведения об охране атмосферного воздуха предприятий (форма № 2-ТП (воздух) и тома ПДВ). Определен перечень приоритетных веществ, способных воздействовать на здоровье населения края: сера диоксид, азот (IV) оксид, марганец и его соединения, медь (II) оксид, бензин (нефтяной, малосернистый) / в пересчете на углерод /, нафталин, сероводород, пиридин, серная кислота, гидроцианид, проп-2-ен-1-аль, углерод черный, ксилол, азот (II) оксид, железо (II) оксид, барий и его соли, углерод оксид, формальдегид, свинец и его неорганические соединения, пыль неорганическая, содержащая двуокись кремния менее 20%, фенол, диВанадий пентоксид (пыль), гидрохлорид, угольная зола теплоэлектростанций, хром (+6), хлор, бензол, аммиак, азот (IV) оксид, бенз(а)пирен.

Проведена идентификация опасности выбросов вредных веществ в атмосферный воздух, рассчитаны коэффициенты канцерогенной опасности и индексы сравнительной опасности неканцерогенного действия, что позволило провести ранжирование веществ.

Проведена оценка риска неканцерогенного эффекта хронического воздействия для населения. Определена вероятность развития у населения неблагоприятных для здоровья эффектов – ожидаемое число ежегодных дополнительных случаев заболеваний (на 1 тысячу человек) в 11 городах и 13 сельских населенных пунктах края.

Результаты и обсуждение

Из 24 населенных пунктов, где проведена оценка канцерогенного риска, можно выделить: 8 населенных пунктов с ***предельно допустимым уровнем канцерогенного риска*** для здоровья населения (более 1 х 10^{-6}, но менее 1 х 10^{-4}); 13 населенных пунктов со ***средним уровнем канцерогенного риска*** для здоровья населения (более 1 х 10^{-4}, но менее 1 х 10^{-3}); 1 населенный пункт с ***высоким уровнем канцерогенного риска*** (равно или более 1 х 10^{-3}); 2 населенных пункта, на которых ***не контролировались канцерогенные загрязнители*** атмосферного воздуха населенных мест.

Изменение качества среды обитания человека ведет к снижению комфортности жизни населения, свидетельством чего являются медико-демографические показатели и приведенные уровни заболеваемости.

Отмечается превышение среднекраевых показателей *первичной заболеваемости* за 2014-2016 гг. (на 10 000 населения) среди:

1. Среди *всего населения* (более 13 788,5$^0/_{000}$) – в 3 городах и 15 сельских административных районах.

2. По классу *болезней органов дыхания* среди *всего населения* (более 3 757,1$^0/_{000}$) – в 3 городах и 14 сельских административных районах, в том числе по нозологическим формам: *хроническим и неуточненным бронхитом, эмфиземой* (50,2$^0/_{000}$) в 2 городах и 20 сельских административных районах; *астмой, астматическим статусом* (12,3$^0/_{000}$) в 4 городах и 32 сельских административных районах.

3. Среди *детей* (от 0 до 14 лет включительно) (более 18 125,2$^0/_{000}$) – в 4 городах и 12 сельских административных районах.

4. По классу *болезней органов дыхания* среди *детей* (от 0 до 14 лет) (более 11 848,0$^0/_{000}$) – в 3 городах и 8 сельских административных районах, в том числе по нозологическим формам: *хроническим и неуточненным бронхитом, эмфиземой* (более 0,4$^0/_{000}$) – в 1 городе и 8 сельских административных районах; *астмой, астматическим статусом* (более 15,4$^0/_{000}$) – в 4 городах и 8 сельских административных районах.

5. Среди *подростков* (от 15 до 17 лет включительно) (более 18 461,1$^0/_{000}$) – в 3 городах и 19 сельских административных районах.

6. По классу *болезней органов дыхания* среди *подростков* (от 15 до 17 лет включительно) (бо-

лее 8 812,0$^0/_{000}$) – в 3 городах и 22 сельских административных районах, в том числе по нозологическим формам: *хроническим и неуточненным бронхитом, эмфиземой* (более 7,8$^0/_{000}$) – в 1 городе и 6 сельских административных районах; *астмой, астматическим статусом* (более 12,5$^0/_{000}$) – в 4 городах и 12 сельских административных районах.

7. Среди *взрослых* (от 18 лет и старше) (более 9 229,0$^0/_{000}$) – в 2 городах и 7 сельских административных районах.

8. По классу *болезней органов дыхания* среди *взрослых* (от 18 лет и старше) (более 1 830,4$^0/_{000}$) – в 2 городах и в 11 сельских административных районах, в том числе по нозологическим формам: *хроническим и неуточненным бронхитом, эмфиземой* (более 62,4$^0/_{000}$) – в 2 городах и 20 сельских административных районах; *астмой, астматическим статусом* (более 11,6$^0/_{000}$) – в 3 городах и 38 сельских административных районах.

Также установлено превышение среднекраевых показателей в 2016 г.:

1. С *впервые в жизни установленным диагнозом злокачественных новообразований* среди *всего населения* (более 43,5 на 10 000 населения) отмечаются в 5 городах и 29 сельских административных районах (в 2015 – 44,9$^0/_{000}$; 2014 – 42,2$^0/_{000}$).

2. С *впервые в жизни установленным диагнозом злокачественных новообразований трахеи, бронхов, легкого* среди *всего населения* (более 5,2 на 10 000 населения) – в 3 городах и 36 сельских административных районах (2015 – 5,5$^0/_{000}$; 2014 – 4,9$^0/_{000}$).

Неопределенности при оценке риска

Неопределенность – это ситуация, обусловленная несовершенством знаний о параметрах и процессах, используемых для оценки риска [1]. В данном исследовании на этапе идентификации опасности неопределенность связана с возможной неточностью сведений о среднегодовых концентрациях загрязняющих веществ в атмосферном воздухе. На этапе анализа зависимости «доза-ответ» следует отметить неопределенности установления референтного уровня воздействия, переноса результатов эпидемиологических исследований на оцениваемую популяцию жителей края, степенью доказанности канцерогенного эффекта у человека и критических органов / систем и вредных эффектов.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ санитарно-эпидемиологических условий жизнедеятельности населения Алтайского края выявил: загрязнение атмосферного воздуха на территории городских и сельских поселений края характеризуется повышенным уровнем *неканцерогенного риска*, обусловленного диВанадием пентоксидом, углеродом черным, бензолом, формальдегидом – продуктами сжигания минерального топлива, а также оксидами меди, кадмия, бензола, формальдегида, углерода черного, содержащимися в выбросах предприятий.

Это свидетельствует об актуальности разработки гигиенических мероприятий не только на источниках загрязнения атмосферного воздуха, но и региональной планировке населенных мест, защите селитебных территорий от промышленных выбросов; требует разработки в рамках системы социально-гигиенического мониторинга специальных мероприятий по организации целенаправленных профилактических медицинских осмотров детского населения и диспансеризации взрослого населения для выявления лиц из групп повышенного риска экологически обусловленной заболеваемости.

Список литературы

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 2 февраля 2006 г. № 60 «Об утверждении положения о проведении социально-гигиенического мониторинга». Москва, 6 февраля 2006 г., № 0235.
2. *Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду* (Р 2.1.10.1920-04). М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004.
3. Маймулов В.Г., Пацюк Н. А., Баскович Г. А. Гигиеническая оценка влияния химического загрязнения окружающей среды мегаполиса на состояние здоровья детей. *Гигиена и санитария*. 2004; 1: 31.
4. Онищенко Г.Г. Оценка риска влияния факторов окружающей среды на здоровье в системе социально-гигиенического мониторинга. *Гигиена и санитария*. 2002; 6: 3-5.
5. Рахманин Ю.Л., Иванов С.И., Новиков С.М. и соавт. Актуальные проблемы комплексной гигиенической характеристики факторов городской среды и их воздействия на здоровье населения. *Гигиена и санитария*. 2007; 5: 5-6.
6. Румянцев Г.И., Димитриев Д.А. Методологические основы совершенствования мониторинга влияния антропогенных факторов окружающей среды на здоровье населения. *Гигиена и санитария*. 2001; 6: 3-5.
7. Тиунов Л. А., Кустов В.В. *Токсикология окиси углерода*. Москва, 1980.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Пащенко Ирина Геннадьевна, руководитель Управления Роспотребнадзора по Алтайскому краю, г. Барнаул.

656056, г. Барнаул, ул. Максима Горького, д. 28.

Тел.: (3852) 242996.

E-mail: mail@22.rospotrebnadzor.ru

УДК 616.94:616-006-08-06(571.15)

ВЫДЕЛЕНИЕ ГРУПП РИСКА ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ СРЕДИ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО И РАДИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ В АЛТАЙСКОМ КРАЕ

[1]Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
[2]Алтайский краевой онкологический диспансер, г. Барнаул

Нешатаев А.Н.[1,2], Лукьяненко Н.В.[1], Лазарев А.Ф.[2], Лукьяненко Н.Я.[1]

В данной работе представлены результаты ретроспективного анализа заболеваемости и принципы выявления групп риска ИСМП среди пациентов со злокачественными новообразованиями, получавшими химиотерапевтическое лечение амбулаторно и в условиях стационара.
Ключевые слова: *группы риска, ИСМП, химиотерапевтическое лечение.*

The current article presents the results of retrospective analysis of incidence and principles of risk stratification of infections connected with healthcare delivery in patients with malignant neoplasms exposed to chemotherapeutic treatment outpatiently and inpatiently.
Key words: *risk groups, ICHD, chemotherapeutic treatment.*

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), поражают 5-10% пациентов, находящихся в стационарах, и занимают десятое место среди причин смертности населения. В России, по данным официальной статистики, ежегодно регистрируется около 30 тыс. случаев ИСМП (0,8 на 1000 пациентов). По данным международных и российских специалистов, в области ИСМП истинное число составляет не менее 2-2,5 млн человек. Некоторые группы пациентов особенно уязвимы: новорожденные дети, пожилые люди, пациенты с тяжелым течением основной патологии и множественными сопутствующими заболеваниями, пациенты, подвергающиеся агрессивным и инвазивным медицинским манипуляциям, трансплантации органов и т.п. В этих группах показатели заболеваемости ИСМП значительно выше.

Больные со злокачественными новообразованиями являются одной из групп риска ИСМП, в связи с тем, что на фоне химиотерапевтического и радиотерапевтического лечения происходит снижение иммунного ответа на воздействие различных этиологических факторов бактериальной и вирусной этиологии. По данным Гельфорд В.М. (2012 г.), основными клиническими формами ИСМП в отделениях онкологической службы являются синегнойный сепсис, острый респираторный дистресс, вентиляционно-ассоциированная пневмония. У данной группы больных отмечаются также отдаленные осложнения, после выписки из стационара, определяемые ИСМП вирусной, паразитарной и грибковой этиологии. По ее данным, микозы, преимущественно вызванные родом грибов Candida, поражают от 10 до 15% пациентов, подвергшихся химиотерапевтическому и радиотерапевтическому лечению.

Интенсивное развитие высокотехнологичных, инвазивных методов диагностики и лечения в сочетании с широким распространением микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью определяет необходимость непрерывного совершенствования систем надзора и контроля.

Пациенты с ИСМП находятся в стационаре в 2-3 раза дольше, чем аналогичные пациенты без признаков инфекции. В среднем на 10 дней задерживается их выписка, в 3-4 раза возрастает стоимость лечения и в 5-7 раз – риск летального исхода. Экономический ущерб, причиняемый ИСМП, значителен: в Российской Федерации эта цифра, по самым скромным подсчетам, может достигать 10-15 млрд рублей в год (для сравнения – ежегодный экономический ущерб от ИСМП в Европе составляет примерно 7 млрд евро, в США – 6,5 млрд долларов).

Эпидемиологические и экономические аспекты определяют более глубокое изучение эпидемиологических аспектов течения эпидемических процессов инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, среди больных со злокачественными новообразованиями на фоне химиотерапевтического и радиотерапевтического лечения с целью совершенствования систем надзора и контроля.

Цель исследования

Оптимизация информационной подсистемы эпидемического надзора за ИСМП среди больных злокачественными новообразования-

ми на фоне химиотерапевтического и радиотерапевтического лечения.

Задачи:

1) Провести ретроспективный анализ заболеваемости и выявить группы риска ИСМП среди пациентов со злокачественными новообразованиями, получавшими химиотерапевтическое лечение амбулаторно и в условиях стационара.

2) Провести ретроспективный анализ заболеваемости и выявить группы риска ИСМП среди пациентов со злокачественными новообразованиями, получавшими радиотерапевтическое лечение амбулаторно и в условиях стационара.

3) Разработать критерии оценки и алгоритмы выявления групп риска ИСМП среди больных злокачественными новообразованиями на фоне химиотерапевтического и радиотерапевтического лечения.

4) Оптимизация информационной подсистемы и управляющей подсистемы в системе управления эпидемическим процессом ИСМП в онкологическом диспансере.

Материалы и методы

Материалами исследования послужили данные официальной статистической отчетности, информационные, аналитические материалы, учетно-отчетная документация, а также результаты лабораторных микробиологических исследований, отобранных в 2011-2016 гг. КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер».

В исследовании использованы данные официальной государственной статистической отчетности и отчетных форм Роспотребнадзора (№2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», №5 «Сведения о профилактических прививках».

В основу работы положен ретроспективный эпидемиологический анализ динамики и структуры заболеваемости больных злокачественными новообразованиями на фоне химиотерапевтического и радиотерапевтического лечения, и ИСМП в период с 2011 г. по 2016 г.

Причины и условия возникновения случаев заболеваемости ИСМП в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» с 2011 г. по 2016 г. оценивались при анализе карт эпидемиологического обследования очагов (ф. №391у), включавших сведения о 5365 больных злокачественными новообразованиями на фоне химиотерапевтического и радиотерапевтического лечения и 45 ИСМП в период с 2011 г. по 2016 г.

В 2011-2016 гг. в ходе работы отобраны и исследованы 120 проб клинического материала и 360 внешней среды КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» для микробиологических и иммунологических исследований.

В работе использованы описательно-оценочные эпидемиологические, лабораторные, статистические методы исследований, количественный способ комплексной оценки рисков ИСМП, а также элементы математического моделирования.

Результаты и обсуждение

Проведенный ретроспективный эпидемиологический анализ динамики заболеваемости больных злокачественными новообразованиями на фоне химиотерапевтического и радиотерапевтического лечения в 2011-2013 гг. в сравнении с 2004 г. свидетельствует о росте общего показателя заболеваемости злокачественными новообразованиями на 17,2% (табл. 1).

Общий показатель заболеваемости составил 484,2 на 100,0 тыс. населения Алтайского края. Наибольший рост регистрировался среди следующих патологий: рак щитовидной железы – на 141,4%, предстательной железы – 136,2%, пищевода – 43,6%, почки – 36,9%. В этот период отмечено снижение заболеваемости лейкемиями на 33,9%, лимфомами – 18,9%, бронхолегочной системы – 5,7%.

Возрастной и половой состав больных злокачественными новообразованиями на фоне химиотерапевтического и радиотерапевтического лечения в 2011-2013 гг. (табл. 2).

Структура возрастного и полового состава больных злокачественными новообразованиями на фоне химиотерапевтического и радиотерапевтического лечения в 2011-2013 гг. не претерпела изменений.

Удельный вес заболевших мужчин составлял от 46,9% до 49,2%, женщин, соответственно, – от 50,0% до 53,8%.

В общей структуре заболевших преобладали старшие возрастные когорты: старше 70 лет – 36,7%, 60-69 – 25,3%, дети до 14 лет – 0,4%.

Наиболее распространенными онкологическими патологиями среди мужчин были рак предстательной железы – 12,9%, мочевого пузыря – 4,3%, почек – 4,3%, легких – 22,5%, новообразования кожи – 11,6%. Среди женщин преобладали рак молочной железы – 17,0%, тела и шейки матки – 13,2%, щитовидной железы – 8,0%.

Среди методов лечения больных злокачественными новообразованиями преобладали методы комбинированного комплексного лечения с использованием хирургического метода – 76,9% (табл. 3).

Без хирургического вмешательства лечение обеспечивалось у 23,1% пациентов, в том числе только лучевого метода – 18,1%, химиотерапевтического метода и лучевого – 20,3%.

Исходя из полученных данных и с целью ретроспективного изучения состояния заболеваемости ВБИ и путей и факторов заражения нашей задачей являлось выделение групп риска ИСМП.

Таблица 1

Динамика заболеваемости больных злокачественными новообразованиями на фоне химиотерапевтического и радиотерапевтического лечения в 2011-2013 гг. в сравнении с 2004 г.

	Злокачественные новообразования	2004 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	Прирост показателя (к 2004 г.), %
1	пищевод	5,5	7,6	6,9	7,9	+43,6
2	желудок	39,6	32,3	37,0	34,9	-11,9
3	ободочная кишка	17,6	25,6	24,7	24,5	+39,2
4	прямая кишка	18,4	19,4	23,6	22,4	+21,7
5	печень	8,3	5,6	5,5	5,9	-28,9
6	поджелудочная железа	12,3	14,1	13,8	12,7	+3,3
7	гортань	11,7	13,9	11,6	13,8	+17,9
8	трахея, бронхи, легкие	115,0	107,7	102,9	109,1	-5,1
9	кости, суст. хрящи	1,7	0,9	1,8	1,5	-11,5
10	соед. и мягк. ткани	2,1	2,7	2,7	2,9	+38,1
11	меланома кожи	4,1	5,0	5,7	4,4	+7,3
12	др. новообразования кожи	43,7	55,6	50,3	56,1	+28,4
13	предстат. железа	26,5	47,9	53,8	62,6	+136,2
14	мочевой пузырь	17,5	19,7	19,2	20,7	+18,3
15	почки	14,9	17,7	20,6	20,4	+36,9
16	щитовидная железа	2,9	6,4	7,5	7,0	+141,4
17	лимфомы	11,6	10,5	11,5	9,4	-18,9
18	лейкемии	11,2	5,6	10,6	7,5	-33,9
19	Всего	413,2	456,8	465,0	484,2	+17,2

Таблица 2

Динамика возрастного и полового состава больных злокачественными новообразованиями на фоне химиотерапевтического и радиотерапевтического лечения в 2011-2013 гг.

Возраст	2011 г.		2012		2013	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
0-14 лет	0,6	0,5	0,5	0,6	0,5	0,4
15-29 лет	1,1	1,6	1,1	2,0	0,9	1,7
30-39 лет	2,3	4,8	2,0	4,4	2,1	4,7
40-49 лет	5,8	9,3	5,7	9,1	4,9	7,9
50-59 лет	24,7	23,5	24,3	23,2	23,8	23,4
60-69 лет	28,4	21,8	27,8	22,2	34,6	25,3
70 лет и старше	37,1	38,5	38,6	38,4	33,1	36,7
Всего	49,2%	50,8%	46,9%	53,1%	48,8%	51,2%

Наиболее значимыми группами риска ИСМП, по данным мировой статистики и Российской Федерации, являлись больные, получавшие комбинированное комплексное лечение с использованием хирургического метода, – 76,9% (первая группа 4289 больных). Данная группа пациентов находилась на аппаратах ИВЛ с риском вентиляционно-ассоциированной пневмонии. Эти больные в связи с большим количеством внутривенных инъекций имели риск катетер-ассоциированных гнойно-септических патологий. По литературным данным, вентиляционно-ассоциированные пневмонии в этой группе регистрируются у от 20 до 50% больных.

Второй группой риска нами определена группа больных с раком простаты и мочевого пузыря – 145 пациентов, получавших катетеризацию мочевого пузыря. По данными мировой статистики и Российской Федерации, риск гнойно-септических осложнений в этой группе при катетеризации мочевого пузыря и цистостоме составляет от 1,5% до 38,3%.

Таблица 3

Методы лечения больных злокачественными новообразованиями в 2013 гг.

Локализация, нозологическая форма	абс. число	Из них с применением хирургического метода, %			Без хирургического лечения, %			
		только хирургическое лечение	комбинир./комплекс. лечение	всего с примен. хирург. метода	только лучевого метода	химио-лучевого метода	всего с примен. лучевого метода	только лекарств. метода
Все злокачественные новообразования	5578	44,9	32,0	76,9	18,1	2,2	20,3	2,8
в том числе у детей (до 14 лет)	21	19,0	23,8	42,9	0,0	9,5	9,5	47,6
Полость рта и глотки	57	10,5	29,8	40,4	29,8	29,8	59,6	0,0
Пищевод	18	55,6	22,2	77,8	0,0	22,2	22,2	0,0
Желудок	208	38,9	61,1	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Прямая кишка, ректосигмоидное соед-ние, анус	185	53,0	38,4	91,4	3,2	5,4	8,6	0,0
Гортань	72	13,9	45,8	59,7	34,7	5,6	40,3	0,0
Трахея, бронхи, легкое	355	46,5	47,3	93,8	1,7	4,5	6,2	0,0
Меланома кожи	118	69,5	30,5	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Молочная железа	673	21,4	78,6	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Шейка матки	239	22,2	13,8	36,0	54,0	10,0	64,0	0,0
Тело матки	309	36,9	56,6	93,5	5,8	0,6	6,5	0,0
Яичники	80	13,8	86,3	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Мочевой пузырь	145	32,4	67,6	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Лимф. и кровет. ткани	176	0,0	4,0	4,0	0,0	14,2	14,2	81,8

Третья группа риска выделена среди больных с онкопатологией прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса – 185 пациентов. Среди данной группы пациентов статистически достоверно в 25,0% отмечается риск ГСИ, в том числе и эндогенного генеза.

Четвертая группа риска определена больными с онкопатологией лимфатической и кроветворной ткани – 176 больных, которая имеет риск ГСИ, 70,6%. 81,8% подвергались только химиотерапевтическому лечению.

Выводы

Таким образом, нами выделено четыре группы риска ИСМП:

1. Больные, получавшие комбинированное комплексное лечение с использованием хирургического метода, – 4289 человек.

2. Больные с раком простаты и мочевого пузыря, получавшие катетеризацию мочевого пузыря, – 145 пациентов.

3. Больные с онкопатологией прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса – 185 пациентов.

4. Больные с онкопатологией лимфатической и кроветворной ткани – 176 человек.

Список литературы

1. Карпенко А.Г., Новикова О.Г., Герасимова М.С. Микробиологическое обеспечение эпидемиологического надзора в КОД МЗ РТ. Поволжский онкологический вестник. 2012; 1: 16-22.
2. Гельфорд В.Д. Инфекционные осложнения у онкологических больных. Практическая онкология. 2009; 10(3): 141-146.
3. Тутельян А.В, Писарев В.М., Минаева Н.З., Гапонов А.М., Грачева А.Н., Соло-

нова Г.Г. Генерализованная антибиотикотолерантность при гематологических и онкологических заболеваниях, сопровождающихся иммунокомпроментацией: новая проблема в связи с оказанием медицинской помощи. Вестник РАМН. 2016; 3: 183-189.
4. Акимкин В.Г., Тутельян А.В, Брусина Е.Б. Актуальные направления научных исследований в области неспецифической профилактики ИСМП. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014; 6: 6-9.
5. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Лукьяненко Наталья Валентиновна, д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656056, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126.
Тел.: (3852) 566924.
Email: natvalluk@mail.ru

УДК 613.22:613.955(470-20)+(571.15)

ОЦЕНКА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ УЧАЩИХСЯ МОСКВЫ И АЛТАЙСКОГО КРАЯ, А ТАКЖЕ РОЛИ СЕМЬИ И ШКОЛЫ В ФОРМИРОВАНИИ КУЛЬТУРЫ ПИТАНИЯ

[1] Научный центр здоровья детей, г. Москва
[2] Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Горелова Ж.Ю. [1], Филиппова С.П.[2], Соловьева Ю.В.[1],
Плац-Колдобенко А.Н.[1], Летучая Т.А.[1], Салдан И.П.[2], Жукова О.В.[2]

В статье представлены данные по оценке питания детей и подростков в современных условиях. Выявлено, что продукты, блюда и кулинарных изделий, которые предлагаются в школьном меню не отвечают вкусовым предпочтениям учащихся, отсутствует преемственность домашнего и школьного питания. Поэтому следует не только прививать, но и корректировать уже сформированные пищевые привычки, как в школе, так и дома. И большую роль в этом процессе играет семья и школа.
Ключевые слова: *пищевые привычки, рацион, преемственность.*

The article presents the data on the assessment of nutrition of children and teenagers in modern conditions. It has been revealed, that the products, meals and ready-to-serve foods provided at school do not satisfy taste preferences of pupils, there lacks the tradition of home and school meal. Thus, it is necessary not only to inculcate eating habits, but also to correct the formed ones – both at school and at home. A considerable role in this process is given to the family.
Key words: *eating habits, ration, tradition.*

Исследования о здоровом питании детей и подростков в современных условиях показывают, что школьное меню не всегда отвечает вкусовым предпочтениям учащихся, нет преемственности домашнего и школьного питания, а пищевое поведение не соответствует принципам здорового питания и формируется неправильно. Поэтому необходимо не только прививать, но и корректировать уже сформированные пищевые привычки, что необходимо делать грамотно, как в школе, так и дома. И большую роль в этом процессе играет семья и школа [3, 10].

Цель исследования

Учитывая актуальность проблемы, были проведены исследования НИИ ГиОЗДиП ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России, Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, целью которых явилось обобщение и анализ информации о вкусовых предпочтениях обучающихся 1-11-х классов в 220 школах в различных округах города Москвы (*ЦАО, САО, СВАО, ВАО, ЮВАО, ЗАО, СЗАО, ТиНАО, ЗелАО*) и городских общеобразовательных учреждениях Алтайского края.

Материалы и методы

В школах города Москвы оценивали потребление каждого блюда из действующего меню на момент проведения исследования, в том числе и ассортимент продукции, приобретаемой в школьном буфете и вне школы (то есть, что охотнее всего едят дети дома). Использовали специально разработанные для этой цели анкеты. По результатам этой работы составлен сводный отчет (в процентах потребления блюд) на основании анализа анкетных данных, полученных в ходе мониторинга приема пищи школьниками разных возрастных групп в столовых образовательных организаций. При сопоставлении данных также использованы результаты, полученные при определении процента пищевых отходов взвешиванием [3].

При проведении исследования использована информация по 202 385 порциям блюд, из них 129 159 порций завтрака и 73 226 порций обеда, выданных по действующим меню на день проведения исследования с выходом порций в зависимости от возраста питающихся [3, 6, 7, 8].

При этом количество задействованных школьников составило 49 952, количество анкет обучающихся и родителей – 751, в том числе отзывы учащихся по качеству питания, оценке льготного питания, анкеты по оценке ассортимента буфетной продукции школьниками – 172, наблюдения учителей, обслуживающего персонала, количество актов по проведению исследования – 567 (всего – 1318), использованы для сравнительного анализа результаты мониторинга школьного питания [1, 3, 4, 9, 10], и представленные МГУТУ им. К.Г. Разумовского – Иванова В.Н., Могильный М.П., 2015 и компьютерного агентства «КАПИТАН», 2012, (http://www.1cp.ru/m/sm/index.php).

В ходе анализа полученных данных подготовлена для департамента образования г. Мо-

сквы «Аналитическая справка по обоснованию выбора целевой аудитории и результатам анализа пищевого поведения обучающихся в общеобразовательных организациях Москвы» (см. официальный сайт департамента образования г. Москвы).

Результаты и обсуждения

По результатам мониторинга вкусовые предпочтения обучающихся можно условно разделить на три группы:

- блюда, которые дети практически не едят, потребление этих блюд составляет менее 35% от общего объема подачи на столы;
- блюда, которые едят охотно, но в меньшем положенного по действующему меню объеме, их потребление составляет 50-65%;
- блюда, которые едят с удовольствием, с потреблением 70% и более.

При этом количество блюд (всего исследовалось 159 кулинарных изделий, блюд, пищевых продуктов), по действующим меню с учетом процента потребления, разделилось в следующем соотношении: 22% – блюда, которые практически не едят, 23% – блюда, которые едят охотно, 55% – блюда, которые едят с удовольствием. Полученные данные подтверждают необходимость и целесообразность разработки новых рационов питания с учетом современных пищевых предпочтений школьников, с включением в меню любимых блюд и исключением менее потребляемых блюд в школе, с учетом домашнего питания, с соблюдением суточных физиологических потребностей обучающихся и принципов преемственности школьного и домашнего питания, так называемого школьно-семейного меню [2, 3, 5].

Разработка вариантов нового суточного рациона питания предусматривает целесообразность исключения из меню блюд, потребление которых составляет менее 50% («икра из уваренных кабачков», «щи из шпината», «рыба припущенная», «кисель» и др.) с рассмотрением вопроса о снижении выхода важных для соблюдения пищевой ценности блюд, потребление которых находится в интервале 50-65%, с восполнением количества полезных веществ за счет добавления в меню других пищевых продуктов. Например, при уменьшении выхода «каши пшенной молочной» с 150 до 80 граммов в меню на завтрак добавлять сырник. Блюда с потреблением 70% и больше оставить в новом меню без изменений как любимые, употребление которых является по вкусовым предпочтениям наиболее востребованным. К таким блюдам относятся: «макароны запеченные с сыром», «винегрет овощной», «салат из помидоров и огурцов свежих с растительным маслом», «борщ с капустой и картофелем», «борщ сибирский с говядиной», «бефстроганов с макаронными изделиями», «рассольник Ленинградский», «суп картофельный с фрикадельками», «суп куриный», «биточки рубленные куриные», «гуляш», «котлеты рубленные из мяса (говядина)», «котлеты рубленные из птицы», «плов мясной», «пюре картофельное», «рис отварной», каша «Дружба», «рагу из овощей» «компот из кураги», «какао-напиток на молоке», «пицца школьная», «кекс с шоколадом», «сырники», «пирожок с вишней» и другие (87 из 159 наименований блюд и кулинарных изделий – 55%).

По результатам опроса преобладающими в суточном рационе продуктами, приобретенными дополнительно в течение суток в розничной торговле вне школы и дома, отмечены чипсы, газ. вода, булочки, конфеты. А в школьном буфете – кондитерские изделия (20%), выпечка (25%), напитки (19%), бутерброды (36%).

В Алтайском крае изучено фактическое питание учащихся школ в возрасте 12-17 лет (n=257) с учетом дополнительного питания дома методом анализа частоты потребления пищи, анализа меню-раскладок питания организованного коллектива [9]. Основную группу составили 125 учащихся школ с модернизированным технологическим оборудованием пищеблока. Группа сравнения была представлена 132 учащимися, посещающими школы с немодернизированным типом пищеблока. Родители школьников (n=257) также приняли участие в исследовании и ответили на вопросы анкеты: «Информация о питании и пищевом поведении». В результате исследования установлено, что модернизация школьных столовых позволила улучшить структуру питания, увеличить потребление целого ряда нутриентов, качество питания в основной группе субъективно оценивали выше, чем в группе сравнения ($p<0,001$). Но, несмотря на проводимые мероприятия, питание 79,8±2,5% учащихся не сбалансировано по содержанию питательных веществ и энергии, что обусловлено вкусовыми предпочтениями подростков, а также питанием вне школы [1, 4, 9]. Так, в основной группе оказались выше показатели энергетической квоты белков и жиров, больше по массе потребление мяса и мясопродуктов, рыбы, морепродуктов, кондитерских изделий, продуктов растительного происхождения. При этом в сравниваемых группах наблюдался низкий уровень (ниже норм физиологических потребностей) потребления мяса, молока и молочных продуктов, рыбы и рыбных продуктов, яиц, что, в том числе, было обусловлено отказом учащихся в школьной столовой от таких продуктов, как «котлеты из говядины», приготовленные на пару, «тефтели из говядины», приготовленные на пару, «котлеты рыбные», также приготовленные на пару. Давно аксиомой стал тот факт, что блюда, приготовленные в пароконвектомате на пару, сохраняют

питательные вещества, а благодаря тому, что все готовится без жира, полностью реализуется концепция здоровой кухни. Выбор же, к сожалению, делался в пользу таких мясопродуктов, как колбаса, сардельки и сосиски. В группе сравнения отмечено недостаточное потребление белков (на 7,5%; p=0,0198). Потребление белка у юношей составило 109%, у девушек 93,5% от НФП (p=0,014). У юношей 12,5% калорийности составляют белки животного происхождения, у девушек 11,5%. У 7,0±1,6% школьников недостаточное потребление эссенциальных аминокислот, низкое содержание метионина у 58,8±3,1%. В основной группе установлены более высокие величины потребления жиров (136% от НФП), чем в группе сравнения – 112,5% (p=0,0216), и натрия (p=0,0242). При этом вклад питания в школе в общее количество потребляемого жира составлял 22,1% и значимо не отличался в обеих группах (p>0,05), что ориентирует на образовательную работу с учащимися и их родителями по улучшению структуры питания в семье, то есть вне школы.

Потребление ПНЖК составило 7,3±0,22% от калорийности суточного рациона (при норме 5-14%), но соотношение ПНЖК омега-6/омега-3 составило 16:1 за счет недостатка омега-3 ПНЖК. У 36,2±3,0% школьников избыток энергетической составляющей рациона. С возрастом жировой компонент в рационе увеличивался: у учащихся в возрасте 12-14 лет белки обеспечивают 11,9% калорийности рациона, жиры 36%, углеводы 52,1%, в возрасте 15-17 лет: белки 12,6%, жиры 38,1%, углеводы 49,3% (оптимально 10-15%, 30-32% и 55-60% от калорийности соответственно). Это на фоне более низкого потребления фруктов подростками 15-17 лет по сравнению с подростками 12-14 лет, 255 г/сут. и 322 г/сут. соответственно (p=0,014), и более высокого потребления масел и жиров старшими подростками, 26 г/сут., по сравнению с младшими, 18 г/сут. (p=0,036) [9].

Недостаток потребления углеводов в основной и в группе сравнения 86,4% и 90,7% от НФП, при этом у подростков 12-14 лет потребление соответствует НФП, а у 15-17-летних – 77,5% от нормы (p=0,001). Потребление пищевых волокон: 95% от НФП у юношей, 81% от нормы у девушек.

Школьники не соблюдают рекомендованную кратность питания: 36,2% питаются 2-3 раза в сутки; 40,4% учащихся – 4-6 раз; 23,3% не придерживаются постоянной кратности и питаются от 2 до 6 раз в сутки.

Вклад школьного питания в структуру потребления пищи составляет 20,9%, что определяет необходимость более тесного участия родителей (семьи) в формировании пищевых привычек и рациона школьников. Тем более что 73% учащихся в возрасте 12-17 лет, принимавших участие в исследовании, отметили, что образ жизни родителей является для них примером. Изучение пищевого поведения родителей показало: удельный вес поставивших качество продуктов на первое место среди других признаков, которыми они руководствуются при выборе продуктов, составил 35%, на втором месте семейный бюджет – 19,2% респондентов, на третьем и четвертом местах вкусовые привычки и собственные желания – по 14,8% опрошенных. Пищевую ценность продукта, знания о полезности продукта и советы врача на первое место ставили крайне редко. Потребление свежих фруктов и овощей составило 114,3 г/сут. и 128,6 г/сут. на 1 человека соответственно, что ниже рекомендуемых ВОЗ величин. Недостаточное потребление молока и кисломолочных продуктов у 52,5±3,1% родителей, нормальное у 17,9±2,4%. В течение последнего года пытались использовать меньше соли 39,3% родителей, среди городских жителей 45,3±4,4%, среди сельского населения 33,3±4,2% (2I=6,1; p<0,05). Постоянно используют в рационе йодированную соль 29,2±2,8%, иногда 46,7±3,1% и очень редко 24,1±2,7% респондентов. Не соблюдают рекомендованную кратность приемов пищи и питаются 1-2 раза в день 13,6% родителей. Нерегулярный прием пищи отмечен у 62,3% опрошенных, у 26,5% ограничено время приема пищи, 21,4% часто переедают. Только 19,8% родителей регулярно соблюдают режим питания и принимают витаминно-минеральные комплексы [9].

Заключение

Таким образом, оценка питания детей и подростков в современных условиях, их пищевого поведения показывает, что ряд продуктов, блюд и кулинарных изделий, которые предлагаются в школьном меню, не отвечают вкусовым предпочтениям учащихся (не нравятся, не едят или съедают не полностью), отсутствует преемственность домашнего и школьного питания. Это определяет необходимость обучения родителей, детей, учителей правильному формированию современных принципов и навыков здорового питания, учитывать пищевые предпочтения школьников, способствовать обучению использования «школьно-семейного» меню.

В формировании принципов и навыков здорового питания, полезных и правильных привычек очень важен пример взрослых. Семейные завтраки, обеды или ужины более привлекательны для ребенка, в отличие от одиночного приема пищи. Родители являются главным образцом поведения для ребенка.

Список литературы

1. Аналитический доклад о состоянии системы школьного питания в Российской Федерации и ходе внедрения опыта реализации Эксперимента во всех субъектах Российской Федерации (на основе данных Всероссийского мониторинга организации школьного питания в 2011 году).
2. Кучма В.Р., Горелова Ж.Ю. Международный опыт организации школьного питания. *Вопросы современной педиатрии*. 2008; 2(7): 14-22.
3. Кучма В.Р., Горелова Ж.Ю., Углов С.Ю., Ануфриева Т.А. Научное обоснование и разработка двухнедельного суточного рациона питания московских школьников. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2015; 4: 46-47.
4. Научная библиотека КиберЛенинка: http://cyberleninka.ru/article/n/konstruirovanie-i-otsenka-potrebitelskih-svoystv-funktsionalnyh-pischevyh-produktov-dlya-shkolnogo-pitaniya#ixzz3c2INQWZM.
5. Оригинал статьи «Что шведу хорошо!» Доступно по: http://www.itogi.ru/obsch/2011/45/171427.html.
6. Сборник технических нормативов. Сборник рецептур на продукцию для обучающихся во всех образовательных учреждениях. Под ред. Могильного М.П., Тутельяна В.А. М.: ДеЛи принт. 2011.
7. Сборник технических нормативов. Сборник рецептур блюд и кулинарных изделий для питания детей в дошкольных организациях. Под ред. Могильного М.П. и Тутельяна В.А.- М.: ДеЛи принт. 2012.
8. Титов Е.И., Митасева Л.Ф., Пыльцова Л.А. *Технологическая инструкция по производству кулинарной продукции для питания детей и подростков школьного возраста в организованных коллективах*. Москва, 2006.
9. Филиппова С.П. Гигиеническая оценка питания учащихся и эффективности региональной программы модернизации школьного питания в современных условиях (на примере Алтайского края): диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Омск, 2015.
10. Kuchma V., Gorelova J. «International experience of organizing school nutrition». *The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal*. 2009; 60-66.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Филиппова Софья Петровна, к.м.н., доцент кафедры гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656056, г. Барнаул, пер. Некрасова, д. 65.
Тел.: (3852) 249719.
E-mail: sofya.filippova@mail.ru

УДК 616.5-001.1: 615.262: 615.326:615.453.2

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ УНИВЕРСАЛЬНОГО ГИГИЕНИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ КОЖИ

[1] Международный медицинский центр «ВРЕМЯ», г. Санкт-Петербург
[2] Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, г. Санкт-Петербург

Шперлинг Н.В.[1], Шперлинг И.А.[2]

В статье представлены высокая эффективность и удобство применения универсального гигиенического средства «Телохранитель» на основе пористого кремнийсодержащего сорбента с микродозами серебра и лития при различных повреждениях кожи, в том числе, порезах, кошачьей царапине, механической травме. После одно- или двукратного использования гигиенического средства эпителизация ран происходила через 4-5 суток без последующего образования рубцов и пигментации. Дополнительных методов лечения не потребовалось.
Ключевые слова: *универсальное гигиеническое средство, «Телохранитель», кремнийсодержащий сорбент, повреждения кожи.*

The article presents high efficiency and usability of the universal hygienic medication "Telokhranitel" on the basis of porous siliceous sorbent with microdoses of argentum and lithium by various skin lesions, including cuts, cat scratches, mechanical injury. After one- or two-time implementation of the hygienic medication, the epithelization of wounds occurred in 4-5 days without further formation of cicatricial tissues and pigmentation. Additional means of treatment were not required.
Key words: *universal hygienic medication, "Telokhranitel", siliceous sorbent, skin lesions.*

Фундаментальные исследования в области патогенеза раневого процесса и его особенностей показали, что независимо от генеза и локализации ран их заживление протекает по единым биологическим законам и лечебная тактика должна определяться фазой раневого процесса (воспаление, регенерация, реорганизация рубца. В целом задачей лечения ран является предупреждение развития инфекции, ускорение процессов очищения и регенерации [4, 7, 9].

В настоящее время существует большой спектр методов лечения ран (вакуумирование, абактериальная среда, медицинские лазеры и т.д.), при этом местное лечение остается доминирующим [1, 3, 5, 6, 7].

Перевязочные средства для лечения ран в I фазе раневого процесса (сорбенты, гелевые, мазевые, композиционные лечебные и влажно-высыхающие перевязочные средства) должны обеспечивать отток экссудата и микрофлоры со дна раны, обладать сорбционной способностью, противоотечным, противовоспалительным, антимикробным, протеолитическим действием, предотвращать всасывание токсинов в подлежащие ткани, нормализовать микроциркуляцию и регенерацию и при необходимости оказывать местноанестезирующий, гемостатический эффект. Выраженность лечебного эффекта повышают импрегнированные лечебные средства: хлоргексидин, мирамистин, диоксидин, фурагин, лидокаин, сангвиритрин, аминокапроновая кислота, феракрил, метилурацил и др. Во II фазе раневого процесса применяют повязки, обеспечивающие нормальное протекание пролиферации клеток регенераторной ткани, благотворно влияющие на ангиогенез, подвижность и синтез эпителиальных клеток, защищающие рану от вторичного инфицирования. Перевязочные средства, применяемые в третьей фазе раневого процесса, должны обеспечивать условия для формирования клеток регенераторной ткани и эпителия, защиты раны от вторичного инфицирования, профилактики образования келоидных рубцов.

Рост числа гнойно-воспалительных заболеваний и гнойных осложнений при травмах мягких тканей на фоне увеличения устойчивости гноеродной микрофлоры к антибиотикам и снижения сопротивляемости организма обусловливают необходимость создания новых перевязочных средств с направленным воздействием на течение раневого процесса, в том числе раневых покрытий с пролонгированным антимикробным действием [3, 5, 10].

Большой интерес представляют препараты-сорбенты, включающие в свой состав кластерное серебро [2], достоинством которого является способность проявлять комплексную антибактериальную, противовирусную и антигрибковую активность.

Целью настоящего сообщения явилось представление результатов клинического примене-

ния универсального гигиенического средства на основе пористого кремнийсодержащего сорбента с микродозами серебра и лития для местного применения «Телохранитель» (ООО «Фармацевтическая компания «Санат», Новосибирск; рег. № Декларации о соответствии ТА № RU Д-RU. АЕ96.В.01486 от 02.07.2015г.) при повреждениях кожи. Данное средство предназначено для оказания первой помощи при царапинах, потертостях, опрелостях, воспалительных заболеваниях кожи и ожогах, зуде и раздражении при аллергических высыпаниях и укусах насекомых, обладает выраженным антимикробным действием, нейтрализует токсины. Средство представляет собой тонкодисперсный сыпучий порошок белого цвета, нетоксично и атравматично [8, 11].

Рисунок 1.
Резаные раны дистальных фаланг 2-го и 3-го пальцев правой руки
А – после ранения; Б – после обработки «Телохранителем»; В – через 1 сутки после обработки «Телохранителем»; Г – через 5 суток после ранения и двукратной обработки «Телохранителем»

Материалы и методы

Под наблюдением находились пациенты с повреждениями кожи, которые применяли универсальное гигиеническое средство «Телохранитель» сразу после повреждения и повторно (при необходимости) через 1-2 дня.

Результаты и обсуждение

Клинический случай 1. Пациентка А. (56 лет) применяла «Телохранитель» при резаных ранах дистальных фаланг второго и третьего пальцев правой руки. Через одни сутки после применения отмечалось отсутствие воспалительной реакции паравульнарных тканей, болезненности в области ран. Через пять суток на месте повреждений на фоне неизмененной кожи обнаруживались только сухие корочки (рисунок 1).

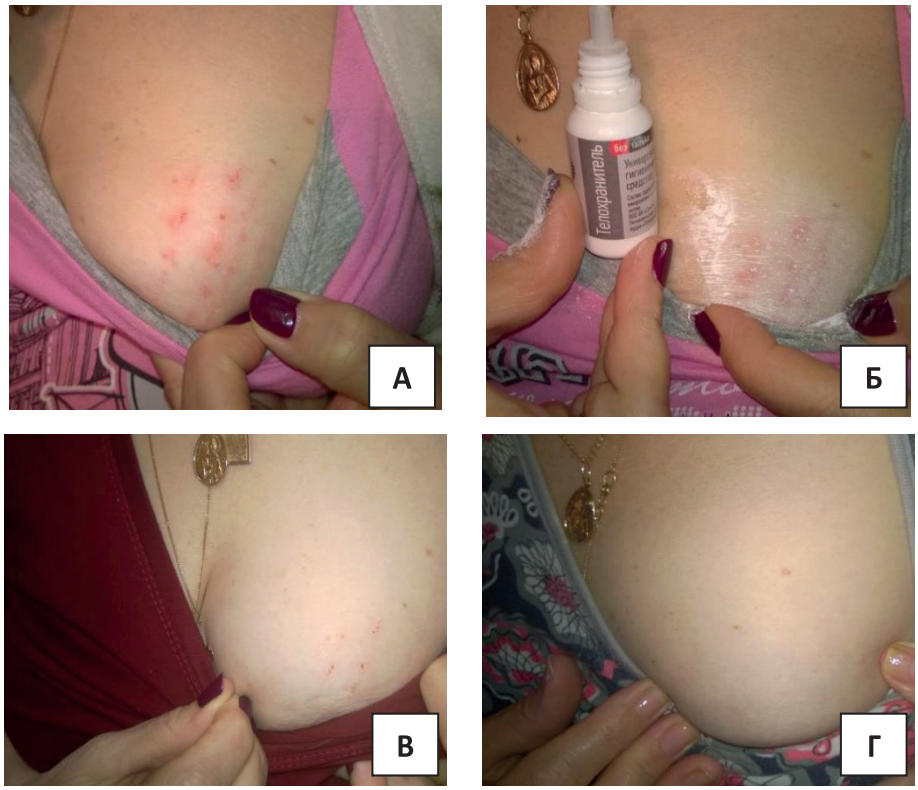


Рисунок 2.
Кошачья царапина кожи левой молочной железы
А – после ранения; Б – после обработки «Телохранителем»; В – через 4 суток после ранения и однократной обработки «Телохранителем»; Г – отсутствие рубцов и пигментаций в области повреждения после заживления

Клинический случай 2. Пациентка Б. (57 лет) применяла «Телохранитель» после кошачьей царапины кожи левой молочной железы. Через четверо суток после ранения и обработки «Телохранителем» на месте повреждений обнаруживались сухие корочки. После полной эпителизации на месте повреждения рубцов и пигментации не обнаружено (рисунок 2).

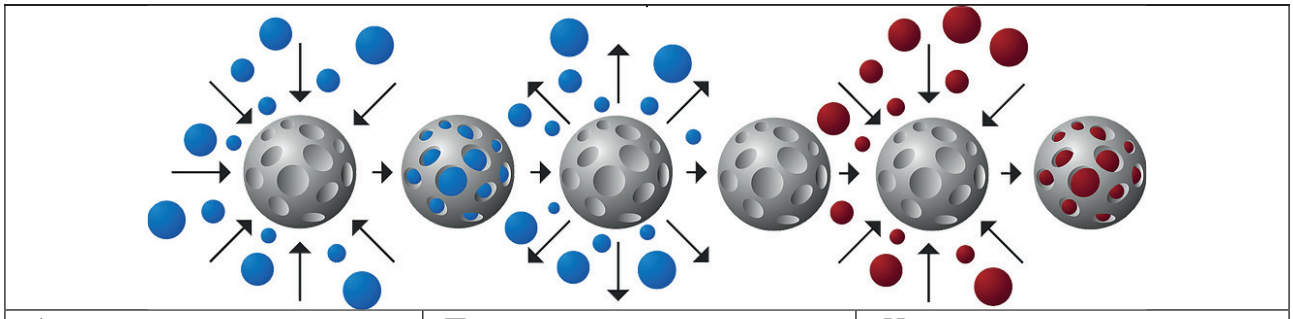
Клинический случай 3. Пациент В. (45 лет) применял «Телохранитель» после механической травмы кожи большого пальца правой руки. Через трое суток после ранения и обработки «Телохранителем» на месте повреждения отмечалось отсутствие экссудации и гиперемии кожи; через пять суток произошла полная эпителизация области повреждения (рисунок 3).

Клинический случай 4. Пациент Г. (46 лет) применял «Телохранитель» после пореза лезвием бритвы кожи в области носогубного треугольника. Через одни сутки после обработки «Телохранителем» отсутствовали признаки воспаления, а через шесть суток наблюдалась полная эпителизация (рисунок 4).

Представленные результаты применения универсального гигиенического средства «Телохранитель» на основе пористого кремнийсодержащего сорбента с микродозами серебра и лития показали эффективность и удобство применения средства для оказания первой помощи при повреждениях кожи различной локализации. При этом других методов и способов лечения ран не потребовалось. Эффективность средства обусловлена механизмом действия: на проблемные участки кожи доставляются активные компоненты (серебро, литий), при этом находящиеся на поверхности токсины и патогенные микроорганизмы блокируются порами сорбционного материала (рисунок 5) [8, 11].

Рисунок 3.
Механическая травма кожи большого пальца руки
А – после ранения; Б – после обработки «Телохранителем»; В, Г, Д – через 3,4, 5 суток после ранения и двукратной обработки «Телохранителем»; Е – отсутствие рубца после заживления

Рисунок 4.
Порез бритвой
А – после ранения; Б – после обработки «Телохранителем»; В – через 1 сутки после ранения; Г – полная эпителизация через 6 суток после ранения и однократной обработки «Телохранителем»



Активные действующие компоненты наносятся на поверхность сорбента.	При попадании в целевую среду молекулы активного вещества высвобождаются и начинают действовать.	Находящиеся в среде токсины и патогенная микрофлора нейтрализуются порами сорбента.

Рисунок 5.
Механизм двойного действия сорбента универсального гигиенического средства «Телохранитель»

Заключение

Таким образом, при повреждениях кожи, в том числе порезах, кошачьей царапине, механической травме эффективным и удобным средством первой помощи является универсальное гигиеническое средство «Телохранитель» на основе пористого кремнийсодержащего сорбента с микродозами серебра и лития. После одно- или двукратного его использования эпителизация ран происходила через 4-5 суток без последующего образования рубцов и пигментации. Дополнительных методов лечения не потребовалось. Результаты исследования обосновывают целесообразность продолжения клинических наблюдений для разработки дифференцированного подхода к использованию данного средства при повреждениях кожи различной этиологии.

Список литературы

1. Адамян А.А., Добыш С.В., Тюрин Б.В. Современные перевязочные средства для местного лечения ран. *Экономический вестник фармации*. 2007; 4: 61-79.
2. Благитко Л.И., Полякевич А.С., Бромбин А.И. *Применение препаратов серебра в медицине*. Новосибирск: Изд-во ЗАО «Вектор-Бест», 2002.
3. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Соловьева Н.С., Шишацкая Е.И., Кузнецов М.Н., Зуев А.П. Современные раневые покрытия в лечении гнойных ран. *Новости хирургии*. 2015; 23(5): 552-558.
4. *Военно-полевая хирургия. Национальное руководство*. Под ред. Н.А Ефименко, Е.К Гуманенко. М.: ГЕОТАР-МЕДИА, 2009.
5. Горюнов С.В., Михальский В.В., Ромашов Д.В. *Гидрогели «Апполо» в лечении острых и хронических ран, термических и лучевых кожных поражений, заболеваний слизистых оболочек*. М.: АППОЛО, 2014.
6. Лазарян А.Д. Маркетинговый анализ потребления перевязочных средств и хирургических материалов в медицинских организациях Ставропольского края: дисс. ... канд. фарм. наук. Пятигорск, 2016.
7. Назаренко Г.И., Сугурова И.Ю., Глянцев С.П. *Рана, повязка, больной*. М.: Медицина, 2002.
8. Рачковская Л.Н., Летягин А.Ю., Бурмистров В.А., Королев М.А., Гельфонд Н.Е., Бородин Ю.И., Коненков В.И. Модифицированные сорбенты для практического здравоохранения. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2015; 35: 47-54.
9. Цыбуляк Г.Н. *Общая хирургия повреждений*. Санкт-Петербург: Гиппократ, 2005.
10. Шаблин Д.В., Павленко С.Г., Евглевский А.А., Бондаренко П.П., Хуранов А.А. Современные раневые покрытия в местном лечении ран различного генеза. *Фундаментальные исследования*. 2013; 12 (2): 361-365.
11. Доступно по: https://www.sanatfarm.com/telohranitel Ссылка активна на: 02.09.2017.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Шперлинг Наталья Владимировна, д.м.н., врач-дерматолог международного медицинского центра «ВРЕМЯ», г. Санкт-Петербург.
194044, г. Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский проспект, 60а.
Тел.: (812) 4217580.
E-mail: shperling1@yandex.ru

УДК 613.31:543.3:351.77 (571.15)

ОЦЕНКА РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ АЛТАЙСКОГО КРАЯ ОТ ХИМИЧЕСКОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ

Центр гигиены и эпидемиологии в Алтайском крае, г. Барнаул

Губарева Т.И., Ла А.Ю., Капаева Ю.А., Скрипкина Л.А., Солдатова Н.Е.

Проведена гигиеническая оценка уровня химического загрязнения питьевой воды на территории Алтайского края и выявлены наиболее неблагополучные территории, употребляющие химически загрязненную питьевую воду. Данные, полученные по средствам социально-гигиенического мониторинга позволили также провести корректировку плана мониторинговых лабораторных исследований питьевой воды централизованных систем водоснабжения в населенных пунктах.
Ключевые слова: *социально-гигиенический мониторинг, питьевая вода, химические вещества, неблагополучные территории.*

There was performed the hygienic assessment of the level of drinkable water chemical pollution on the territory of Altai Krai and revealed the most troubled territories consuming chemically polluted drinkable water. The data obtained by means of social-hygienic monitoring allowed to adjust the plan of monitoring laboratory tests of drinkable water of centralized water supply systems in populated areas.
Key words: *social-hygienic monitoring, drinkable water, chemical substances, troubled territories.*

Вода – важнейший элемент окружающей среды, оказывающий существенное влияние на здоровье и деятельность человека, это основа зарождения и поддержания всего живого. Обеспечение населения питьевой водой удовлетворительного качества является одной из главных социально-гигиенических проблем. Питьевая вода должна быть безопасной в эпидемиологическом и радиационном отношении, безвредной по химическому составу и должна иметь благоприятные органолептические свойства. Считается, что до 80% всех химических соединений, поступающих во внешнюю среду, рано или поздно попадает в природную воду с промышленными, бытовыми и ливневыми стоками. Многочисленными исследованиями установлено, что антропогенное загрязнение питьевой воды, наряду с другими факторами окружающей среды, является интенсивным фактором воздействия на состояние здоровья человека.

Цель работы

Проведение гигиенической оценки уровня химического загрязнения питьевой воды на территории Алтайского края с целью выявления наиболее неблагополучных территорий и количества населения, употребляющего химически загрязненную питьевую воду.

Материалы и методы

В 2016 году в рамках системы социально-гигиенического мониторинга в 372 мониторинговых точках края систем централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения на распределительной сети было проведено 34 902 исследования с кратностью 12 проб в год. Для оценки непосредственного влияния на здоровье населения качества питьевой воды был проведен расчет и оценка риска для здоровья населения (оценка вероятности развития угрозы жизни или здоровью человека или будущих поколений), обусловленного химическим загрязнением питьевой воды, по административным территориям Алтайского края. Оценка риска в данном исследовании проведена на основе среднегодовых концентраций химических веществ на распределительной сети. Исследования питьевой воды в распределительной сети на свинец и кадмий проведены в 11 районах края в 18 населенных пунктах; население, охваченное контролем, составило 440 019 человек. Исследования на свинец, кадмий и мышьяк проведены в 4 районах края в 4 населенных пунктах; население, охваченное контролем, составило 189 810 человек, что составляет 9,0% от общего количества населения, пользующегося централизованным хозяйственно-питьевым водоснабжением. Исследования свинца, кадмия, мышьяка, хрома (6+) проведены в г. Алейске; население, охваченное контролем, составило 28 372 человека. Все исследования выполнены аккредитованными лабораториями с применением стандартизованных аналитических методов. Оценку риска выполняли в соответствии с положениями Р 2.1.10.1920-04 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду».

Результаты и обсуждение

Установлено, что при анализе санитарно-химических показателей контролируемых веществ регистрировались четыре группы.

Первая группа для веществ первого-второго класса опасности (мышьяк, свинец, бор, никель, нитриты) с превышением концентрации выше 1 ПДК. В данную группу входят 7 территорий края: Первомайский, Хабарский, Ребрихинский, Павловский, Шипуновский, Каменский районы, г. Барнаул.

Вторая группа для веществ третьего класса опасности (железо, марганец, магний, нитраты, хлор) с превышением концентрации с 1 до 2 ПДК. Входят 19 территорий: Усть-Калманский, Троицкий, Топчихинский, Тальменский, Табунский, Ребрихинский, Панкрушихинский, Кулундинский, Краснощековский, Калманский, Курьинский, Быстроистокский, Алтайский, Алейский, Локтевский, Завьяловский районы, гг. Рубцовск, Славгород, Алейск.

Третья группа для веществ третьего класса опасности (железо, марганец, нитраты) с превышением концентрации с 2 до 5 ПДК. Входят 10 территорий: Романовский, Новичихинский, Немецкий национальный, Ельцовский, Бурлинский, Косихинский, Шелаболихинский районы, гг. Новоалтайск, Камень-на-Оби, Белокуриха.

Четвертая группа для веществ третьего класса опасности (нитраты, железо, марганец) с превышением концентрации более 5 ПДК. Входят 26 территорий: Шипуновский, Хабарский, Тюменцевский, Суетский, Солтонский, Солонешенский, Советский, Смоленский, Рубцовский, Поспелихинский, Павловский, Мамонтовский, Крутихинский, Красногорский, Каменский, Зональный, Заринский, Целинный, Залесовский, Егорьевский, Благовещенский, Бийский, Первомайский районы, гг. Заринск, Бийск, Барнаул.

В населенных пунктах Баевского, Волчихинского, Змеиногорского, Ключевского, Кытмановского, Михайловского, Петропавловского, Родинского, Славгородского, Тогульского, Третьяковского, Угловского, Усть-Пристанского, Чарышского районов, г. Змеиногорске превышений концентраций вышеуказанных веществ не выявлено.

Суммарный индивидуальный канцерогенный риск, обусловленный пероральным поступлением с питьевой водой свинца, кадмия, мышьяка, находится в пределах допустимого.

Индивидуальный канцерогенный риск в г. Новоалтайске, Новичихинском, Тальменском, Троицком, Шипуновском районах соответствует первому диапазону (индивидуальный риск в течение всей жизни, равный или меньший 1х10-6). Индивидуальный канцерогенный риск в г. Змеиногорске, Петропавловском, Каменском, Крутихинском, Курьинском, Первомайском, Третьяковском, Краснощековском, Поспелихинском, Локтевском районах соответствует второму диапазону риска (индивидуальный риск в течение всей жизни более $1x10^{-6}$, но менее $1x10^{-4}$).

Неканцерогенные риски были оценены у 78,1% населения Алтайского края, пользующегося централизованным питьевым водоснабжением. Количество населения, по которому проведена оценка риска неканцерогенных эффектов, составило 1653 826 человек. Вследствие употребления питьевой воды в Алтайском крае у взрослого населения уровень неканцерогенного риска от химических веществ превышает допустимое значение (HQ>1) в Рубцовском, Немецком Национальном районе. Вклад в неканцерогенный риск у взрослого населения определяется за счет поступления нитратов от 71,4% в Немецком национальном районе до 91% Рубцовском районе.

У детского населения (6-18 лет) уровень неканцерогенных рисков от веществ превышает допустимое значение (HQ>1) в Рубцовском, Немецком национальном, Локтевском районах. Вклад в неканцерогенный риск определяется за счет поступления нитратов от 70% в Немецком национальном районе до 89,2% в Рубцовском районе. У детского населения (0-6 лет) уровень неканцерогенных рисков превышает допустимое значение (HQ>1) в Каменском, Тюменцевском, Шелаболихинском, Шелаболихинском, Алтайском, Егорьевском, Змеиногорском, Краснощековском, Локтевском, Мамонтовском, Немецком национальном, Рубцовском, Третьяковском районах. Основной вклад в неканцерогенный риск у детского населения определяется за счет поступления нитратов и фтора.

При одновременном поступлении химических веществ с питьевой водой в качестве критических органов и систем у взрослых и детей выявлены: кровь и кроветворные органы, сердечно-сосудистая, костная система и зубы, иммунная, центральная нервная, гормональная, репродуктивная системы, развитие организма, печень, почки, кожа и слизистые оболочки, ЖКТ. Суммарные индексы опасности при одновременном поступлении химических веществ по их влиянию на критические органы и системы у взрослого населения превышают приемлемые значения по влиянию на кровь и сердечно-сосудистую систему в Рубцовском, Немецком национальном районах. Для детского населения (6-18 лет) суммарные индексы опасности превышают приемлемое значение (>1) для крови и кроветворных органов, сердечно-сосудистой систему в Рубцовском, немецком Национальном, Локтевском районах. Для детского населения (0-6 лет) суммарные индексы опасности превышают приемлемое значение (>1) для крови и кроветворных органов, сердечно-сосудистой системы в Алтайском, Егорьевском, Змеиногорском, Краснощековском, Локтевском, Мамонтовском, Немецком национальном, Рубцовском, Третьяковском районах; для костной системы в Каменском, Павловском,

Славгородском, Тюменцевском, Хабарском, Шелаболихинском районах.

Выводы

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что:

1. В Алтайском крае уровни суммарного канцерогенного риска от свинца, кадмия, мышьяка, хрома (6+) находятся в пределах допустимого.

Индивидуальный канцерогенный риск в г. Новоалтайске, Новичихинском, Тальменском, Троицком, Шипуновском районах соответствует первому диапазону риска (индивидуальный риск в течение всей жизни, равный или меньший $1x10^{-6}$), данные уровни риска не требуют проведения дополнительных мероприятий, но подлежат периодическому контролю.

Индивидуальный канцерогенный риск в г. Змеиногорске, Петропавловском, Каменском, Крутихинском, Курьинском, Первомайском, Третьяковском, Краснощековском, Поспелихинском, Локтевском районах соответствует второму диапазону риска (индивидуальный риск в течение всей жизни более $1x10^{-6}$, но менее $1x10^{-4}$). Данные уровни подлежат постоянному контролю.

2. Уровни неканцерогенного риска у взрослого населения превышают допустимое значение (HQ>1) по нитратам в Рубцовском, Немецком национальном районах. Дети менее устойчивы к воздействию химических загрязнений объектов окружающей среды, в том числе и питьевой воды. Неканцерогенный риск детского населения (6-18 лет) от химических веществ превышает допустимое значение (HQ>1) по нитратам в Рубцовском, Немецком национальном, Локтевском районах. У детского населения (0-6 лет) уровень неканцерогенных рисков от веществ превышает допустимое значение (HQ>1) по нитратам и фтору в Каменском, Тюменцевском, Шелаболихинском, Алтайском, Егорьевском, Змеиногорском, Краснощековском, Локтевском, Мамонтовском, Немецком национальном, Рубцовском, Третьяковском районах и оцениваются как повышенные.

3. Суммарные индексы опасности при одновременном поступлении химических веществ по их влиянию на критические органы и системы у взрослого населения превышают приемлемые значения по влиянию на кровь и сердечно-сосудистую систему в Рубцовском, Немецком национальном районах.

4. Для детского населения (6-18 лет) суммарные индексы опасности превышают приемлемое значение (>1) для крови и кроветворных органов, сердечно-сосудистой системы в Рубцовском, Немецком национальном, Локтевском районах. Для детского населения (0-6 лет) суммарные индексы опасности превышают приемлемое значение (>1) для крови и кроветворных органов, сердечно-сосудистой системы в Алтайском, Егорьевском, Змеиногорском, Краснощековском, Локтевском, Мамонтовском, Немецком национальном, Рубцовском, Третьяковском районах; для костной системы в Каменском, Павловском, Славгородском, Тюменцевском, Хабарском, Шелаболихинском районах.

5. Данный информационный материал целесообразно использовать при планировании лабораторных исследований питьевой воды разводящей сети в населенных пунктах и для принятий управленческих решений в рамках исполнения Федерального закона от 26.12.2008 №294-ФЗ (в ред. Федерального закона от 03.07.2016 № 277-ФЗ).

Таким образом, данные социально-гигиенического мониторинга позволили количественно оценить негативное влияние на здоровье в связи с употреблением воды централизованных систем в Алтайском крае, выделить неблагополучные территории, а также провести корректировку плана мониторинговых лабораторных исследований питьевой воды централизованных систем водоснабжения в населенных пунктах.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Губарева Татьяна Ивановна, главный врач Центра гигиены и эпидемиологии в Алтайском крае, г. Барнаул.
656043, г. Барнаул, пер. Радищева, д. 50.
Тел.: (3852) 353993.
E-mail: mail@altcqe.ru

УДК 616.831.9-002:616.157-036.22 (571.15)

СОВРЕМЕННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО БАКТЕРИАЛЬНЫМ МЕНИНГИТАМ НА ТЕРРИТОРИИ АЛТАЙСКОГО КРАЯ

[1] Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
[2] Региональный Референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами, г. Барнаул

Козянова Ю.А.[1], Сафьянова Т.В.[1], Шабанова С.В.[2]

В данной работе нами проведена оценка современной эпидемиологической ситуации по заболеваемости бактериальными менингитами в Алтайском крае за 2011-2016 гг. и выявлены некоторые особенности эпидемического процесса на территории региона.
Ключевые слова: *бактериальные менингиты, ретроспективный анализ, пневмококковая инфекция, заболеваемость.*

There was performed the assessment of current situation on bacterial meningitis morbidity in Altai Krai for the period of 2011-2016 and revealed some peculiarities of the epidemic process in the territory of the region.
Key words: *bacterial meningitis, retrospective analysis, pneumococcal disease, morbidity.*

Streptococcus pneumoniae является широко распространенным этиологическим агентом, вызывающим большой спектр инфекционных заболеваний человека, что связано с обилием серотипов, которые обуславливают длительность носительства и развитие тяжелых форм заболеваний [1, 4]. Менингит как одна из клинических форм пневмококковой инфекции волнует весь мир, так как является причиной более 60 тыс. смертей ежегодно и высокого уровня инвалидизации детей младше пяти лет [3]. Соотношение этиологических патогенов в отношении менингита не всегда одинаково и зависит от климатических условий, уровня иммунопрофилактики, территории, а именно от напряженности эпидемиологической ситуации. На территории Алтайского края распространение пневмококковой инфекции не изучено, как и в Российской Федерации в целом, что и определило цель данной работы.

Целью исследования является оценка современной эпидемиологической ситуации по заболеваемости бактериальными менингитами (далее – БМ) населения Алтайского края за 2011-2016 гг.

Материалы и методы

Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости БМ проведен по данным официальной статистики министерства здравоохранения по Алтайскому краю с использованием отчетной формы №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» и данных регионального Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке. Осуществлен расчет экстенсивных и интенсивных показателей заболеваемости, ошибок репрезентативности (m), средних величин (X), t-критерия Стьюдента. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

За период с 2011 по 2016 гг. среди населения Алтайского края наблюдается тенденция к снижению заболеваемости бактериальными менингитами (рисунок 1). Так, в 2016 году показатель заболеваемости составил 1,4±0,25 на 100 тыс. населения, в 2011 году аналогичный показатель был равен 3,8±0,40 на 100 тыс. населения. Пик заболеваемости пришелся на 2011 год и составил 3,8±0,40 на 100 тыс. населения. Средний многолетний показатель заболеваемости бактериальными менингитами за исследуемый период составил 2,1±0,12 на 100 тыс. населения. Темп убыли за 2011-2016 гг. был равен 63,2%, среднегодовой темп убыли составил 10,5%. Однако за период с 2015 по 2016 гг. показатель заболеваемости увеличился на 27,3% с 1,1±0,22 на 100 тыс. населения в 2015 году до 1,4±0,25 на 100 тыс. населения в 2016 году.

При оценке показателей заболеваемости БМ в разных возрастных группах оказалось, что в исследуемый период наибольший средний показатель заболеваемости отмечался среди детей (0-14 лет) и составил 2,9±0,35 на 100 тыс. соответствующего населения. Средняя заболеваемость подростков (15-17 лет) была равной 0,8±0,43 на 100 тыс. соответствующего населения. С 2012 по 2016 гг. случаев заболеваний БМ среди подростков зарегистрировано не было. Заболеваемость взрослых (18 лет и старше) в среднем составляла 1,5±0,11 на 100 тыс. соответствующего населения (рисунок 2).

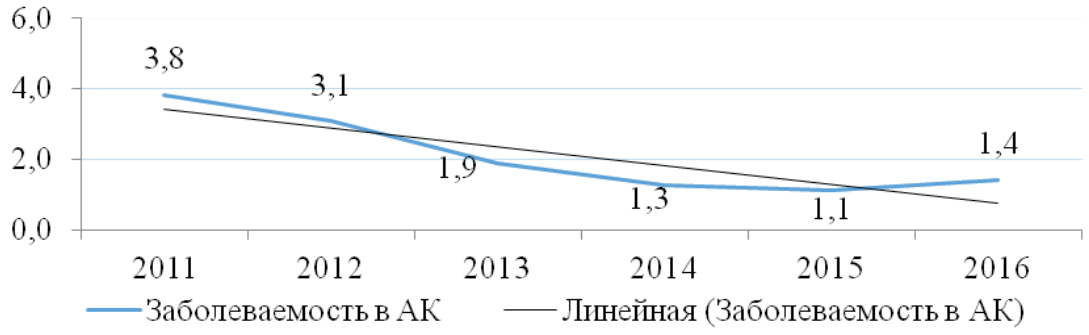


Рисунок 1.
Динамика заболеваемости бактериальными менингитами
в Алтайском крае за 2011-2016 гг. (на 100 тыс. населения)

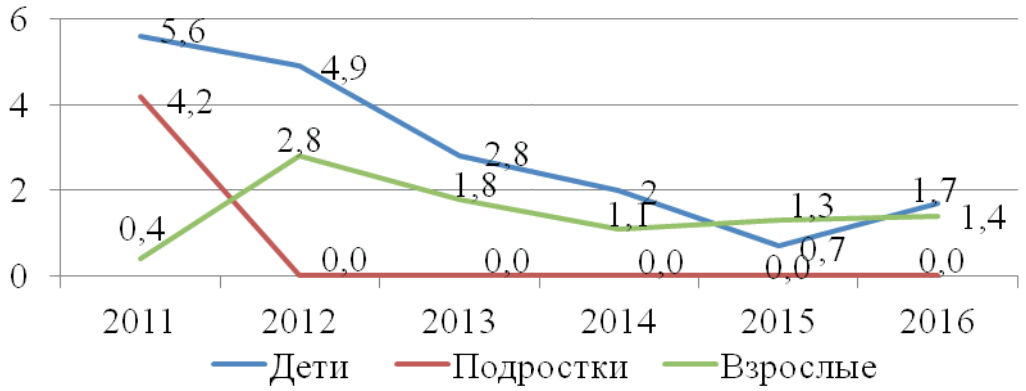


Рисунок 2.
Динамика заболеваемости бактериальными менингитами по возрастным группам
в Алтайском крае в 2011-2016 гг. (на 100 тыс. соответствующего населения)

В период 2011-2016 гг. основная доля заболевших бактериальными менингитами приходилась на взрослое население 76,2±2,45% (рисунок 3). Среди подростков данный процент составлял 1,0±0,57%. Средний процент заболевших БМ детей составил 22,8±2,42%.

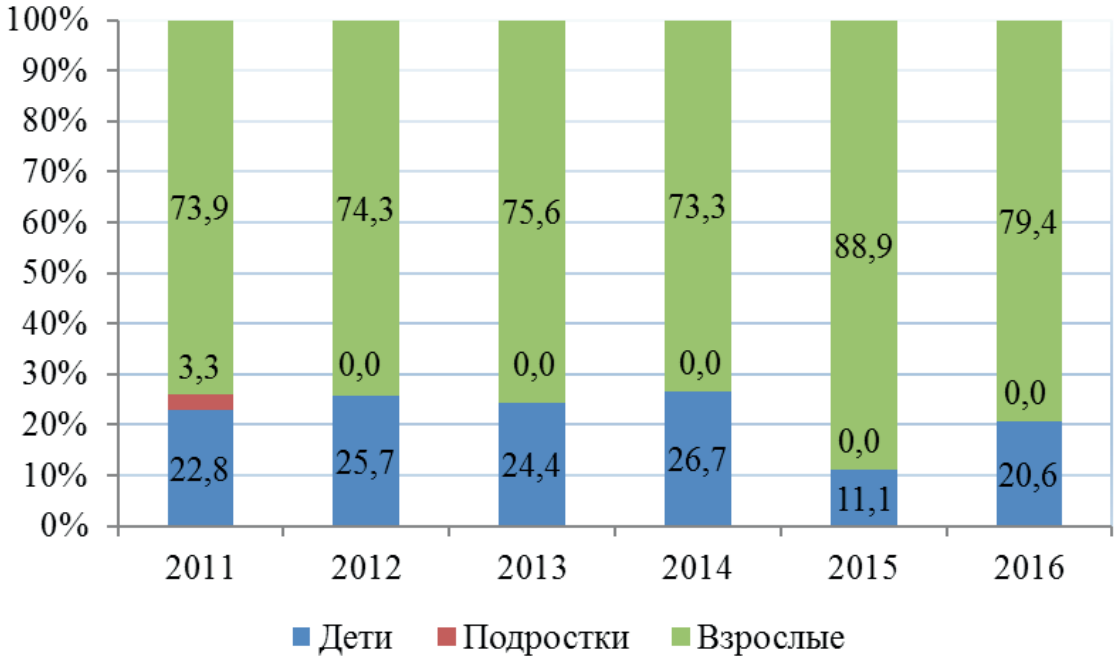


Рисунок 3.
Удельный вес заболевших острыми средними отитами по возрастным группам
в Алтайском крае в 2011-2016 гг. (в %)

В 2014 году в Алтайском крае был создан региональный Референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами, куда направлялись биопробы от больных бактериальными менингитами со всего региона. По данным отчета центра, средний процент выявления этиологического агента в полученных образцах составлял 54,7±6,84% (табл. 1). Из выделенных культур на долю менингококковых менингитов приходилось 44,8±9,23%, на долю пневмококковых менингитов – 55,2±9,23%.

Таблица 1

Этиологическая структура бактериальных менингитов в Алтайском крае за 2014-2016 гг.

Год	Пробы (шт.)	Положительный результат (шт.)	Из них:				
			N. meningitidis				Str. Pneumoniae
			Гр. А	Гр. В	Гр. С	Всего	
2014	6	6	-	3	1	4	2
2015	23	8	-	3	-	3	5
2016	24	15	-	3	3	6	9
Всего	53 (100%)	29 (54,7%)	13 (44,8%)				16 (55,2%)

Заключение

По результатам оценки современной эпидемиологической ситуации по заболеваемости БМ можно сделать заключение о том, что за период с 2011 по 2016 гг. в Алтайском крае заболеваемость бактериальными менингитами имела общую тенденцию к снижению. Однако за период с 2015 по 2016 гг. показатель заболеваемости увеличился на 27,3% от. Наибольший показатель заболеваемости БМ отмечался среди детей и составил 2,9±0,35 на 100 тыс. соответствующего населения. Основной вклад с структуру заболевших БМ внесло взрослое население, удельный вес которого был равен 76,2±2,45%. Пневмококковая инфекция заняла лидирующую позицию в этиологии БМ в регионе за исследуемый период. В Алтайском крае отсутствует система эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией. Данные результаты подтвердили необходимость ее разработки и внедрения на территории крупного региона.

Список литературы

1. Лобзин Ю.В. и соавт. Серотипы Streptococcus pneumoniae, вызывающих ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций. *Журнал инфектологии*. 2013; 5(4): 36-42.
2. Харит С.М., А.Л. Перова. Современные подходы к профилактике пневмококковой инфекции. *Медицинский совет*. 2015; 16: 64-67.
3. O'Brien K.L. et al. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009; 374: 893-902.
4. Sakai F. et al. Single-plex quantitative assays for the detection and quantification of most pneumococcal serotypes. *PloS one*. 2015; 10(3): 47-54.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Козянова Юлия Анатольевна, аспирант кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии, г. Барнаул.
656056, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126.
Тел.: (3852) 566924.
E-mail: ykozyanova@yandex.ru

УДК 616.62-003.7-092.4

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ВНУТРИПОЧЕЧНЫХ ИНГИБИТОРОВ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ И МАРКЕРОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА НЕФРОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Жариков А.Ю., Якушев Н.Н.

Целью данного исследования является изучение влияния натрия цитрата и α-токоферола ацетата на уровень экспрессии протеина Тамма-Хорсфалла, остеопонтина, бикунина, малонового диальдегида и супероксиддисмутазы в почечной ткани крыс при экспериментальной мочекаменной болезни.

Эксперименты проведены на 60 самцах крыс сток Вистар возрастом 2-3 месяца и массой от 250-300 граммов. Животные были разделены поровну на 4 группы: группа интактных крыс – $Г_{инт}$ (42 дня содержания в стандартных лабораторных условиях без моделирования МКБ и без введения исследуемых препаратов), контрольная – $Г_{к}$ (42 дня моделирования МКБ), группа лечения натрия цитратом – $Г_{н.ц.}$ (42 дня моделирования МКБ + ежедневное введение натрия цитрата с 22-го по 42-й дни эксперимента), группа лечения α-токоферола ацетатом – $Г_{т.а.}$ (42 дня моделирования МКБ + ежедневное введение α-токоферола ацетата с 22-го по 42-й дни эксперимента). Экспериментальная мочекаменная болезнь моделировалась в соответствии с общепринятой этиленгликолевой моделью. Определение экспрессии протеина Тамма-Хорсфалла, остеопонтина и бикунина, а также супероксиддисмутазы и малонового диальдегида проводилось при помощи непрямого двухшагового стрептавидин-биотинового метода с контролем специфичности реакции.

Установлено, что экспрессия протеина Тамма-Хорсфалла, остеопонтина, бикунина, малонового диальдегида и супероксиддисмутазы в условиях моделирования МКБ была подвержена существенным изменениям относительно здоровых крыс. На этом фоне длительное непрерывное введение натр ия цитрата и α-токоферола ацетата сопровождалось нормализацией экспрессии внутрипочечных ингибиторов кристаллизации и маркеров оксидативного повреждения нефроцитов.

Ключевые слова: *мочекаменная болезни, внутрипочечные ингибиторы кристаллизации, маркеры оксидативного стресса, натрия цитрат, α-токоферола ацетат.*

The present research is aimed at the study of sodium citrate and α-tocopherol acetate effect on the level of expression of Tamm-Horsfall protein, osteopontin, bikunin, malondialdehyde and superoxide dismutase in the kidney tissue of rats by experimental kidney stone disease.

The experiments were performed in 60 male Wistal rats at the age of 2-3 months and 250-300 g of weight. The animals were equally divided into 4 groups: the group of intact rats – $G_{int.}$ (42 days in standard laboratory conditions without KSD modelling and without injection of the studied drugs), control group – G_{c} (42 days of KSD modelling), group of treatment by sodium citrate – $G_{n.c.}$ (42 days of KSD modelling + daily injection of sodium citrate from 22nd to 42nd day of experiment), group of treatment by α-tocopherol acetate – $G_{t.a.}$ (42 days of KSD modelling + daily injection of α-tocopherol acetate from 22nd to 42nd day of experiment). The experimental kidney stone disease was modelled in accordance with the generally accepted ethyleneglycol model. The expression of Tamm-Horsfall protein, osteopontin, bikunin, superoxide dismutase and malondialdehyde was determined by means of indirect two-stage streptavidin-biotin method with the control of reaction specificity.

It was determined, that the expression of Tamm-Horsfall protein, osteopontin, bikunin, superoxide dismutase and malondialdehyde in conditions of KSD modelling was exposed to considerable alterations in relation to the healthy rats. On this background, long-term continuous injection of sodium citrate and α-tocopherol acetate was accompanied by the normalization of expression of intrarenal inhibitors of crystallization and oxidative stress markers of nephrocytes.

Key words: *kidney stone disease, intrarenal inhibitors of crystallization, oxidative stress markers, sodium citrate, α-tocopherol acetate.*

Введение

Согласно современным представлениям, важнейшую роль в процессе камнеобразования при мочекаменной болезни (МКБ) играют качественные и количественные изменения экспрессии внутрипочечных ингибиторов кристаллизации, таких как протеин Тамма-Хорсфалла (ПТХ), остеопонтин (ОПН) и бикунин (БИК), в результате которых они теряют свои ингибирующие свойства или даже становятся стимуляторами литогенеза [1-4]. Кроме того, сегодня не подлежит сомнению деструктивная роль

процесса свободнорадикального окисления (СРО) при МКБ, приводящего к формированию первичного очага литогенеза с последующей преципитацией на нем кристаллического материала из мочи [5-7]. Гистохимическими маркерами процесса СРО могут служить уровень экспрессии в почках малонового диальдегида (МДА) и супероксиддисмутазы (СОД), роль которых в активации и сдерживании СРО хорошо известна [5-7].

В этой связи изменения параметров внутрипочечной экспрессии указанных веществ могут стать важным индикатором эффективности того или иного метода фармакологической коррекции мочекаменной болезни. Учитывая данное обстоятельство, нас заинтересовала возможность оценки влияния некоторых известных антилитогенных средств на уровень экспрессии внутрипочечных ингибиторов кристаллизации и маркеров оксидативного стресса в почечной ткани.

Цель исследования

Изучить влияние натрия цитрата и α-токоферола ацетата на уровень экспрессии протеина Тамма-Хорсфалла, остеопонтина, бикунина, малонового диальдегида и супероксиддисмутазы в почечной ткани крыс при экспериментальной мочекаменной болезни.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 60 самцах крыс сток Вистар возрастом 2-3 месяца и массой от 250-300 граммов, выращенных в питомнике ГУ НИИ цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). Исследования выполняли с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Животные были разделены поровну на четыре группы: группа интактных крыс – $Г_{инт}$ (42 дня содержания в стандартных лабораторных условиях без моделирования МКБ и без введения исследуемых препаратов), контрольная – $Г_{к}$ (42 дня моделирования МКБ), группа лечения натрия цитратом – $Г_{н.ц.}$ (42 дня моделирования МКБ + ежедневное введение натрия цитрата с 22-го по 42-й дни эксперимента), группа лечения α-токоферола ацетатом – $Г_{т.а.}$ (42 дня моделирования МКБ + ежедневное введение α-токоферола ацетата с 22-го по 42-й дни эксперимента).

Экспериментальная мочекаменная болезнь моделировалась в соответствии с общепринятой этиленгликолевой моделью, согласно которой животные ежедневно в свободном доступе получали в виде питья 1%-ный раствор этиленгликоля [8]. α-токоферола ацетат – классический антиоксидант, используемый в лечении МКБ [7]. Препарат вводился внутрь через зонд в виде масляного раствора в дозе 300 мг/кг. Натрия цитрат – средство, обладающее способностью хелатировать в моче литогенные ионы и/или их нерастворимые соли [9]. Вводился внутрь через зонд в дозе 200 мг/кг.

По завершении шести недель эксперимента крысы подвергались декапитации под полным эфирным наркозом, после чего у них изымались почки для проведения иммуногистохимического исследования.

Определение экспрессии протеина Тамма-Хорсфалла, остеопонтина и бикунина, а также супероксиддисмутазы и малонового диальдегида проводилось при помощи непрямого двухшагового стрептавидин-биотинового метода с контролем специфичности реакции [10]. После стандартной процедуры депарафинизации и регидратации выполнялось блокирование эндогенной пероксидазы, согласно рекомендациям производителя антител (Santa Cruz, США).

Морфометрические исследования проводили с использованием программных пакетов ImageJ 1.43 и AxioVision 3.1. Степень экспрессии оценивали полуколичественным методом с использованием критерия σ^2 по интенсивности окрашивания ДАБ с применением программы анализа изображений ImageJ 1.43. Для удобства интерпретации результатов полученные данные рассчитывали по формуле:

$$E\% = 100 - \frac{100 \times D_x}{256};$$

где: E% – процент экспрессии;

256 – максимум интенсивности окраски поля среза.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных экспериментов было установлено, что у крыс $Г_{инт}$ экспрессия протеина Тамма-Хорсфалла отмечалась преимущественно в цитоплазме и на апикальных мембранах клеток эпителия дистальных канальцев коркового вещества и толстого восходящего отдела петли Генле наружной зоны мозгового вещества. Экспрессия остеопонтина фиксировалась главным образом в цитоплазме эпителиоцитов канальцев нефрона, собирательных трубок, переходного эпителия чашечно-лоханочной системы. Кроме того, наблюдалась умеренно выраженная экспрессия бикунина цитоплазменной локализации в эпителии канальцев нефрона и собирательных трубок и отсутствие таковой в интерстиции. Количествен-

ные показатели экспрессии ПТХ, ОПН, БИК, а также МДА и СОД представлены в таблице 1.

На этом фоне в условиях моделирования МКБ у крыс контрольной группы наблюдались довольно существенные изменения качественных и количественных показателей экспрессии ПТХ, ОПН, БИК, МДА и СОД. Оказалось, что дополнительно отмечалась экспрессия ПТХ в интерстиции почечного сосочка, максимально выраженная в области основания и средней трети, т.е. в местах преимущественного отложения кальциевых депозитов. При этом после шести недель применения этиленгликоля степень экспрессии ПТХ относительно интактных крыс достоверно увеличилась на 4,6% (табл. 1). Топологической разницы в экспрессии ОПН относительно интактных животных в контроле заболевания выявлено не было. Однако количественно в процессе длительного употребления этиленгликоля экспрессия ОПН по сравнению с показателями интактных животных ослаблялась на 3,2% (табл. 1). В почках крыс контрольной группы при схожей в целом локализации дополнительно выявлялась экспрессия БИК в интерстиции почечного сосочка, т.е. в месте преимущественного отложения кальциевых депозитов. При этом уровень экспрессии БИК в количественном отношении незначительно превышал показатели интактной группы (табл. 1).

Уровень экспрессии МДА в баллах в группе $Г_к$ увеличился с 2+ в норме до 3+ (табл. 1). В процентах зафиксированное увеличение составило 3,5%. На этом фоне уровень экспрессии СОД, напротив, снижался. Так, если у интактных крыс данный показатель оценивался в баллах как 3+, то по истечении шести недель моделирования заболевания таковой снизился до 2+. В количественном пересчете регресс степени экспрессии СОД составил 5,8%.

Проведенные в группе $Г_{н.ц.}$ эксперименты показали, что в результате курса применения натрия цитрата происходила нормализация экспрессии ингибиторов кристаллизации. Так, топология экспрессии ПТХ, признаки которой в контроле заболевания выявлялись в интерстиции почечного сосочка, т.е. в месте преимущественного отложения кальциевых депозитов, у пролеченных натрия цитратом крыс полностью соответствовала интактной группе: цитоплазма и апикальные мембраны клеток эпителия дистальных канальцев коркового вещества и толстого восходящего отдела петли Генле наружной зоны мозгового вещества без признаков интерстициальной локализации. Вместе с тем топологической разницы в экспрессии ОПН и БИК между группами выявлено не было.

Несмотря на это, количественные характеристики экспрессии всех описываемых протеинов по итогам курса лечения претерпевали существенные изменения. Как следует из таблицы 1, уровень экспрессии ПТХ понизился относительно контроля с 3+ баллов до 2+ баллов, что в арифметической интерпретации составило 3,2%. Экспрессия ОПН, наоборот, усиливалась с 2+ баллов до 3+ баллов, т.е. на 2,5%, а экспрессия БИК – ослабилась на 3,4%.

Таким образом, картина экспрессии внутрипочечных ингибиторов кристаллизации в результате трехнедельного введения натрия цитрата в целом соответствовала показателям здоровых животных.

Изучение влияния длительного введения α-токоферола ацетата на показатели экспрессии внутрипочечных ингибиторов кристаллизации и маркеров оксидативного повреждения нефроцитов позволило установить, что под воздействием испытуемого препарата происходили характерные изменения экспрессии ПТХ, ОПН и БИК. Оказалось, что экспрессия

Таблица 1

Показатели экспрессии внутрипочечных ингибиторов кристаллизации и маркеров оксидативного стресса в почечной ткани

Маркеры МКБ	Группы животных							
	$Г_{инт}$		$Г_к$		$Г_{н.ц.}$		$Г_{т.а.}$	
	Степень экспрессии							
	Баллы	%	Баллы	%	Баллы	%	Баллы	%
Протеин Тамма-Хорсфалла	2+	49,8	3+	54,4	2+	51,2	2+	51,1
Остеопонтин	2+	50,0	1+	46,8	2+	49,3	2+	51,2
Бикунин	2+	50,6	2+	52,0	2+	48,6	1+	47,9
Малоновый диальдегид	2+	48,0	3+	51,5	2+	47,6	2+	47,4
Супероксиддисмутаза	3+	52,5	2+	46,8	3+	51,0	3+	54,7

ПТХ в почках крыс $Г_{т.а.}$ выявлялась в цитоплазме и на апикальных мембранах эпителиоцитов дистальных канальцев и толстого восходящего отдела петли Генле наружной зоны мозгового вещества, что полностью соответствовало топологии интактных крыс. Важно, что интерстициальной локализации экспрессии ПТХ в результате проведенного лечения не выявлялось, хотя в контроле заболевания она фиксировалась, что являлось характерным иммуногистохимическим признаком патологии. Визуальной топологической разницы экспрессии ОПН между группами не наблюдалось. В отношении экспрессии БИК было установлено, что в почках крыс $Г_{т.а.}$ таковая присутствует в эпителии канальцев нефрона и собирательных трубок, а интерстициальная локализация в области почечного сосочка, имевшая место в контроле заболевания, не обнаруживалась.

Количественная оценка изменений экспрессии вышеназванных протеинов, представленная в таблице 1, выявила ослабление экспрессии ПТХ с 3+ баллов в контроле до 2+ баллов в почках крыс группы $Г_{т.а.}$, что в процентном измерении составило 3,3%. Параллельно с 1+ балла в контроле до 2+ баллов после курса применения α-токоферола ацетата (на 4,4%) усиливалась экспрессия ОПН, а также с 2+ баллов у больных животных до 1+ балла у крыс, которым длительно вводился α-токоферола ацетат, уменьшалась степень экспрессии БИК. В процентах это снижение равнялось 4,1%. Зафиксированные изменения привели к тому, что уровень экспрессии ПТХ и ОПН после курса антиоксидантной терапии соответствовал таковому у здоровых животных, а аналогичный показатель для БИК даже уступал интактным цифрам 2,7%.

Кроме того, у крыс $Г_{т.а.}$ уровень экспрессии МДА относительно контроля заболевания уменьшился с 3+ баллов до 2+ баллов, что в количественном выражении составило 4,1% (табл. 1). Аналогичный показатель для СОД увеличился с 2+ баллов в контроле до 3+ баллов в группе лечения, что составило 5,7%. Такие изменения реализовались в том, что степень экспрессии МДА в точности соответствовала значению здоровых крыс, а экспрессия СОД даже превосходила таковое на 2,2% (табл. 1).

Таким образом, длительное непрерывное введение α-токоферола ацетата сопровождалось нормализацией экспрессии внутрипочечных ингибиторов кристаллизации и маркеров оксидативного повреждения нефроцитов.

Суммируя вышеизложенное, отметим, что качественные и количественные характеристики экспрессии ПТХ, ОПН, БИК, МДА и СОД в условиях моделирования МКБ были подвержены существенным изменениям относительно здоровых крыс. Эти изменения могли носить как патологический, так и компенсаторный характер. Тем не менее и в том, и в другом случае их можно признать маркерами развития нефролитиаза. При этом трехнедельное применение натрия цитрата и α-токоферола ацетата привело к нормализации показателей экспрессии вышеуказанных веществ. Как известно, натрия цитрат – хелатирующее средство, а α-токоферола ацетат – прямой неферментный антиоксидант [7,9]. У этих веществ сегодня доказаны антилитогенные свойства. Оба влияют на основные движущие силы кристаллизации: натрия цитрат – на пересыщение мочи ионами кальция, α-токоферола ацетат – на оксидативное повреждение нефротелия [7, 9]. Не исключено, что эти вещества, таргетно корригируя соответствующие звенья патогенеза нефролитиаза, значительно ослабляли тяжесть протекания патологии, что нивелировало условия для изменений картины экспрессии ПТХ, ОПН, БИК, МДА и СОД, приводя ее в норму. Разумеется, особенности модуляции экспрессии маркеров нефролитиаза при МКБ и в условиях ее лечения нуждаются в более тщательном изучении. Однако по результатам данного исследования с определенной долей уверенности можно полагать, что качественные и количественные изменения экспрессии указанных белков могут являться весьма информативным показателем для оценки эффективности фармакологического лечения мочекаменной болезни.

Заключение

Трехнедельное применение натрия цитрата и α-токоферола ацетата при экспериментальной мочекаменной болезни приводит к нормализации качественных и количественных показателей экспрессии ПТХ, ОПН, БИК, МДА и СОД, существенно измененных в условиях заболевания.

Список литературы:

1. Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации. Нефрология. 2010; 14 (1): 29-49.
2. Garimella PS, Sarnak MJ. Uromodulin in kidney health and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017; 2(2): 136-142.
3. Yasui T, Okada A, Hamamoto S et. al. Pathophysiology-based treatment of urolithiasis. *Int J Urol*. 2017; 24(1): 32-38.
4. Igci M, Arslan A, Igci YZ et. al. Bikunin and α1-microglobulin/bikunin precursor (AMBP) gene mutational screening in patients with kidney stones: a case-control study. *Scand J Urol Nephrol*. 2010; 44(6): 413-419.
5. Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф. и др. Оксидативный стресс как один

из факторов повреждения на ранних сроках экспериментального нефролитиаза. Морфологія. 2011; 5(1): 33-37.
6. Мотина Н.В., Зверев Я.Ф., Лепилов А.В. и др. Оксидативное повреждение почек при экспериментальном оксалатном нефролитиазе. Нефрология. 2010; 14(1): 68-72.
7. Жариков А.Ю., Талалаева О.С., Зверев Я.Ф. и др. Роль антиоксидантной терапии в фармакологической коррекции экспериментального нефролитиаза. Нефрология. 2010; 14(4): 53-58.
8. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В., Жариков А.Ю. Методические подходы к изучению функции почек в эксперименте на животных. Нефрология. 2009; 13(3): 52-62.
9. Marangella M. Use of citrate in patients with nephrolithiasis. *G Ital Nefrol*. 2017; 34(4): 51-60.
10. Гуревич Л.Е., Исаков В.А. Использование в иммуногистохимических исследованиях метода восстановления антигенной специфичности воздействием микроволн на ткани, фиксированные формалином и заключенные в парафин. Архив патологии. 1999; 2: 48-50.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Жариков Александр Юрьевич, д.б.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656056, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126.
Тел.: (3852) 24-18-59, 56-68-91.
E-mail: zharikov@agmu.ru

УДК 615.27-092.4

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОЙ И ПРООКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЕЙ ПРЕПАРАТА ГИСТОХРОМ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ *IN VITRO* И *IN VIVO*

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Талалаева О.С., Зверев Я.Ф., Замятина С.В.

В данной статье представлены результаты сравнения антиоксидантной и прооксидантной активностей гистохрома в экспериментах in vitro и in vivo. В экспериментах in vitro был изучен эффект двух концентраций гистохрома, примерно соответствующих дозам, вводимым животным. Эксперименты in vivo выполнены на аутбредных крысах сток Вистар, рандомизированных на три группы: группы 1 и 2 получали гистохром в дозе 1 мг/кг (n=15) и 10 мг/кг (n=15), группа 3 служила контролем. После 14 дней введения препарата индуцировали окислительный стресс и производили оценку показателей общей антиоксидантной активности (ОАА) и суммарной прооксидантной активности (СПА) в крови крыс. В ходе исследования было установлено, что препарат гистохром может проявлять разнонаправленное действие на процессы свободно-радикального окисления в модельных системах in vitro и в опытах in vivo. Преобладание антиоксидантной активности было зарегистрировано при введении крысам препарата в дозе 1 мг/кг.

Ключевые слова: *гистохром, антиоксидантные и прооксидантные свойства.*

The current study presents the results of comparison of antioxidant and pro-oxidant histochrom activity in terms of in vitro and in vivo experiments. In vitro effect of two concentrations of the drug approximately corresponding to the doses administered by animals was studied. In vivo experiments were performed on Wistar rats, randomized into three groups: the 1st and 2nd groups received histochrom at a dose of 1 mg/kg (n = 15) and 10 mg/kg (n = 15), the 3rd one was the control group. After 14 days of drug administration, oxidative stress was induced and the total antioxidant activity (TAA) and total pro-oxidant activity (TPA) in the rat blood were evaluated. In terms of study it was revealed, that histochrom can have multidirectional effect on the processes of free-radical oxidation in model systems in vitro and in vivo. The prevalence of antioxidant activity was registered by the injection of the drug at a dose of 1 mg/mk.

Key words*: histochrom, antioxidant and pro-oxidant properties.*

Гистохром – это водорастворимая лекарственная форма индивидуального вещества, природного хиноидного пигмента морских беспозвоночных эхинохрома А (2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинон) [1]. Основой для разработки лекарственных препаратов серии «Гистохром» (номер государственной регистрации 002363/01-2003 и 002363/02-2003) ТИБОХ ДВО РАН послужила высокая плюрипотентная антиоксидантная активность эхинохрома А [2,3,4].

Первые данные о выраженной реакционной способности 2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона были получены сотрудниками ТИБОХ в экспериментах *in vitro*. В различных модельных системах было показано, что донорские свойства эхинохрома А позволяют ему восстанавливать липидные радикалы, обеспечивая структурную и функциональную целостность цитоплазматических мембран [5, 6]. Методом конкурентного ингибирования восстановления нитросинего тетразолия доказана способность 2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона нейтрализовывать супероксид-анинон [6]. Высказано также мнение, согласно которому антиоксидантный потенциал 2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона в значительной степени обусловлен его способностью хелатировать катионы железа, которые, как известно, участвуют в разветвлении цепных радикальных реакций [5,7,8,9,10]. Таким образом, в многочисленных модельных системах и химических тестах была установлена высокая политаргетная антирадикальная активность эхинохрома А.

В то же время известно, что выявленное *in vitro* антиоксидантное действие вещества не следует в полной мере экстраполировать в условия *in vivo*, поскольку в условиях живого организма одни и те вещества могут одновременно проявлять как антиоксидантную, так и прооксидантную активность [11, 12]. Принципиально способность гистохрома оказывать разнонаправленное действие в экспериментах *in vitro* и *in vivo* была ранее показана нами при изучении мембранстабилизирующего действия препарата [13].

Цель исследования

Таким образом, целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка антиокси-

дантной и прооксидантной активностей препарата гистохром в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Материал и методы

В эксперименте использовался препарат «Гистохром® раствор для внутривенного введения 1% в ампулах по 5 мл» (регистрационный номер Р N002363/01-2003 от 07.23.2008) (ТИБОХ ДВО РАН, г. Владивосток) [1].

Эксперименты *in vivo* выполнены на аутбредных крысах сток Вистар обоего пола в возрасте 2-3 месяца и весом 200-300 г, выращенных в питомнике ГУ НИИ цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). Животных содержали в стандартных условиях вивария на полноценном сбалансированном рационе в соответствии с рекомендациями института питания РАМН, в хорошо проветриваемом помещении с температурой +20±2°С и влажностью не более 80%. Эксперименты выполняли в весенний период с 9.00 до 15.00. Рандомизацию животных на три группы проводили блочным методом. Первые две группы крыс ежедневно в течение 14 суток подкожно получали гистохром в дозе 1 мг/кг (опытная группа 1, n=15) и в дозе 10 мг/кг (опытная группа 2, n=15). Третья группа животных являлась контролем и получала эквиобъемные подкожные инъекции изотонического раствора натрия хлорида (n=15).

По окончании курса моделировали экссудативное воспаление. Для этого под плантарный апоневроз обеих задних конечностей крыс вводили по 0,2 мл 3%-ного раствора формалина. Ранее в нашей лаборатории было показано, что субплантарное введение формалина сопровождается развитием окислительного стресса с пиком через два дня после введения флогистика [14]. На третьи сутки экссудативного воспаления крыс под эфирным наркозом декапитировали и в крови определяли показатели активности свободно-радикальных окислительных процессов. Полученные результаты сравнивали с данными, характерными для интактных животных. Суммарную прооксидантную активность (СПА), интегративный показатель концентрации всех прооксидантов и активности процессов перекисного окисления липидов оценивали по способности плазмы крови индуцировать окисление ТВИН-80 с последующим фотоколориметрическим определением содержания продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБРП; результаты представлены в процентах от значения контрольной пробы) [15].

Антиоксидантную активность в гемолизате эритроцитов оценивали по изменению интегративного показателя общей антиоксидантной активности (ОАА; определяется по ингибированию Fe^{2+}/аскорбат индуцируемого накопления ТБРП при окислении ТВИН-80; результаты выражены в процентах от значения контрольной пробы) [16, 17, 18]. Данная система моделирует перекисное окисление липидов плазмы крови [19].

Все эксперименты *in vivo* проводились в соответствии с требованиями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных научных целей (Страсбург, 1986 г.), и Федерального закона Российской Федерации «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997.

В двух сериях экспериментов *in vitro* была проведена оценка антиоксидантной и прооксидантной активности гистохрома [15,16,18]. Для определения суммарной прооксидантной (СПА) и общей антиоксидантной активности (ОАА) вместо биологического материала в опытные пробирки вносили соответствующий объем раствора гистохрома, исследуемой концентрации (табл. 1).

Таблица 1

Дизайн проведения экспериментов in vitro

Вид определения	Число определений, *n*	Исходные концентрации изучаемых растворов гистохрома	
Прооксидантная активность гистохрома			
Контрольные определения	20	Дистиллированная вода, 0,2 мл	
Опытные определения	20	0,1 мг/мл, 0,2 мл	0,2 мг/мл, 0,2 мл
Антиоксидантная активность гистохрома			
Контрольные определения	20	Дистиллированная вода, 0,1 мл	
Опытные определения	20	0,1 мг/мл, 0,1 мл	0,2 мг/мл, 0,1 мл

Особенностью данного исследования было применение запатентованных модельных систем (АГМУ, кафедра биохимии и КЛД), максимально приближенных к условиям целостного организма. Как в экспериментах *in vitro*, так и в опытах *in vivo* оценка антиоксидантной и прооксидантной активностей препарата гистохром производилась с применением единой методики, что позволило максимально объективизировать результаты сравнительного анализа. Анализируемые концентрации препарата были эквивалентны дозам гистохрома, использованным в двух группах крыс. Методики были валидированы.

Результаты обрабатывали с помощью пакета программ «Statistica for Windows 6.0». Результаты представлены в виде M ± m, где M – выборочное среднее, m – ошибка среднего, n – выборка. Динамику показателей в зависимых выборках парных измерений осуществляли с помощью критерия Вилкоксона. Для межгрупповой оценки непараметрических показателей независимых выборок использовали критерий Манна-Уитни. Уровень статистической значимости соответствовал $p < 0,05$.

Результаты

Изучение антиоксидантной активности гистохрома в экспериментах *in vivo* проведено на модели патологии, сопровождающейся окислительным стрессом, вызванным субплантарным введением формалина с последующим формированием воспалительного отека задних конечностей крыс [14,20]. Предварительно для определения оптимального времени оценки показателей антиоксидантной активности исследована динамика развития окислительного стресса на фоне формалинового отека (табл. 2).

С учетом динамики развития окислительного стресса, вызванного воспалительным процессом, определение показателей антиоксидантной и прооксидантной активностей в опытах *in vivo* проводили на пике формалинового отека, достигающего максимума на третьи сутки после введения флогогена.

Таблица 2

Влияние длительного введения различных доз гистохрома на активность свободно-радикальных окислительных процессов в крови крыс

Показатель	Интактные крысы	Контрольные крысы	Гистохром	
			1 мг/кг	10 мг/кг
Суммарная прооксидантная активность, %	45,1 ± 1,06	60,1 ± 1,25*	23,7 ± 1,24*,#	61,1 ± 1,16*
Общая антиоксидантная активность, %	73,7 ± 0,51	87,8 ± 0,86*	38,9 ± 2,01*,#	17,4 ± 0,70*,#

Примечание: * – статистически значимое отличие от соответствующего показателя у интактных крыс, # – достоверное отличие от соответствующего показателя у контрольных крыс.

Как и в случае экспериментов *in vitro*, прирост свободно-радикальных производных в плазме крови животных характеризовался линейной зависимостью от количества активного начала гистохрома (табл. 2, 3). Обращает внимание, что в группе животных, получавших гистохром в дозе 1 мг/кг, значение показателя СПА оказались в 2,5 раза ниже цифр, характеризующих окислительный стресс у животных с экспериментальным отеком, и вдвое меньшим, чем показатель у интактных животных (таблица 2). Десятикратное увеличение дозы препарата нивелировало зарегистрированный эффект, а концентрация свободно-радикальных дериватов в плазме крови подопытных крыс соответствовала таковой в контрольной группе животных в условиях максимальной активности окислительного стресса.

Как следует из таблицы 2, в отношении антиоксидантной активности и дозы препарата была зарегистрирована обратная зависимость. В условиях длительного введения гистохрома у крыс с экспериментальным воспалением был выявлен дозозависимый, но разнонаправленный эффект препарата. Так, введение 1 мг/кг гистохрома животным с экспериментальным воспалением приводило к подавлению процессов перекисного окисления липидов, а десятикратное увеличение дозы – к активации.

Приведенные в таблице 3 данные экспериментов *iv vitro* демонстрируют зависимое от концентрации увеличение показателей как прооксидантной, так и антиоксидантной активностей. При этом прирост СПА превалировал при всех использованных концентрациях.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования зарегистрировали различия в характере изменения процессов свободно радикального окисления в экспериментах *in vivo* и *in vitro*.

Анализ прооксидантной активности гистохрома в экспериментах *in vivo* показал, что при длительном введении животным дозы, эквивалентной терапевтической дозе человека, препарат, снижая в плазме крови крыс уровень

свободно-радикальных производных, проявлял себя как антиоксидант. В дозе 10 мг/кг по данным СПА гистохром не обнаруживал такого действия. Параллельно оценка антиоксидантной активности в опытах *in vivo* показала, что увеличение дозы препарата сопровождается падением его защитных свойств. При этом в экспериментах *in vitro* прирост прооксидантной активности превалировал при всех анализируемых концентрациях препарата.

Таблица 3

Показатели прооксидантной и антиоксидантной активностей различных концентраций гистохрома в экспериментах in vitro

Показатель	Исследуемые концентрации гистохрома	
	0,1 мг/мл, *n = 20*	0,2 мг/мл,*n = 20*
СПА (%)	15,5 ±1,45	20,3 ±1,78, p = 0,053
ОАА (%)	9,4 ± 1,20, p* = *0,003*	12,2 ±1,24, p* = *0,000*

Примечание: p – статистически значимые различия эффектов между исследуемыми концентрациями p* – статистически значимые различия между соответствующими концентрациями ОАА и СПА.

Наиболее логичным объяснением различий результатов, полученных в экспериментах *in vivo* и *in vitro*, представляется вовлечение в действие гистохрома неких дополнительных механизмов, индуцируемых в условиях целостного организма. И это не вызывает особого удивления. Современные исследования показали принципиальные различия в активности фенольных антиоксидантов в химических тестах и в клеточной системе, обусловленные вовлечением эндогенных механизмов [12, 21]. Известно, например, что многие полифенольные соединения способны модифицировать активность эндогенных антиоксидантных систем [20, 21, 22], вторичных внутриклеточных мессенджеров и обладают геномными эффектами [21, 23]. В том числе наличие геномных эффектов было установлено и у эхинохрома А [24, 25, 26]. Среди последних особого внимания заслуживает способность этого нафтохинона модулировать активность гена p53 [26].

В то же время следует отметить, что, несмотря на значительную антиоксидантную емкость, в определенных условиях полифенолы могут проявлять и прооксидантные свойства [12, 27]. Закономерно, что при увеличении количества действующего вещества возрастала прооксидантная активность препарата. Полученные результаты в определенной мере объясняют данные квантово-химического анализа структурной основы гистохрома – 2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона. Можно предположить, что длительное введение высоких доз препарата животным с экспериментальным воспалением сопровождалось избыточной продукцией реактивного радикала нафтохинона и перекиси водорода, которые в свою очередь поддерживали активность процессов перекисного окисления липидов на высоком уровне [27, 28]. В таком случае становится понятным, почему увеличение дозы гистохрома до 10 мг/кг сопровождалось активацией процессов СРО. В свою очередь антиоксидантный эффект гистохрома проявлялся лишь в условиях отсутствия его прооксидантной активности, что и было зафиксировано при применении меньших доз препарата.

Защитное действие гистохрома в отношении процессов свободно-радикального окисления, скорее всего, определяется не минорным механизмом, а соотношением различных антиоксидантных эффектов препарата. Антиоксидантное действие гистохром реализует в дозах, эквивалентных терапевтической дозе человека, а десятикратное увеличение последней сопровождается ростом прооксидантной активности препарата.

Выводы

Результаты проведенного исследования показали преобладание прооксидантной активности гистохрома в экспериментах *in vitro*.

Соотношение антиоксидантной/прооксидантной активностей препарата в опытах *in vivo* имело положительное значение при назначении дозы, эквивалентной терапевтической дозе человека. Десятикратное повышение дозы гистохрома трансформировало соотношение в сторону активации процессов свободно-радикального окисления.

Разнонаправленное действие препаратов серии «Гистохром®» на биологические процессы в модельных системах *in vitro* и *in vivo* указывают на наличие у эхинохрома эндогенных механизмов.

Список литературы

1. ГРЛС. Регистрационное удостоверение. Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_

v2.aspx?routingGuid=39892aad-5327-4a6c-99d5-2dc5a51ee2e7&t=
2. Патент РФ № 2134107/10.08.1999. Еляков Г.Б., Максимов О.Б. Препарат «Гистохром» для лечения воспалительных заболеваний сетчатки и роговицы глаз.
3. Патент РФ № 2137472/20.09.1999. Еляков Г.Б. Лекарственный препарат «Гистохром» для лечения острого инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца.
4. Хабриев Р.У. Государственный реестр лекарственных средств, «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Москва: Минздрав России; 2004.
5. Мищенко Н.П., Прокофьева Н.Г., Федореев С.А. Антирадикальная и гемолитическая активности хиноидных пигментов морских ежей. Исследования в области физико-химической биологии и биотехнологии. Тезисы докладов региональной научной конференции. 2004; Владивосток.
6. Лебедев А.В., Иванова М.В., Красновид Н.И. и др. Кислотные свойства и взаимодействие с супероксид анион-радикалом эхинохрома А и его структурных аналогов. Вопросы медицинской химии. 1999; 45(2): 123-130.
7. Тахчиди Х.П., Метаев С.А., Кагиров Р.Р. и др. Антиоксидантная защита сетчатки при экспериментальном гемофтальме у кроликов. Офтальмохирургия. 2003; 2: 14-16.
8. Приезжаева Е.Ю., Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я. и др. Влияние эхинохрома А на сруктуру и метаболизм почек 40-суточных белых крыс, подвергшихся пренатальному воздействию нитрата свинца. Тихоокеанский медицинский журнал. 2009; 3: 58-60.
9. Lebedev A.V., Ivanova M.V., Levitsky D.O. Echinochrome, a naturally occurring iron chelator and free radical scavenger in artificial and natural membrane systems. *Life Sci.* 2005; 76(8): 863-875.
10. Lebedev A.V., Ivanova M.V., Levitsky D.O. Iron chelators and free radical scavengers in naturally occurring polyhydroxylated 1,4-naphthoquinones. *Hemoglobin*. 2008; 32(1): 165-179.
11. Ратькин Е.В., Иванов В.В., Ратькин А.В. и др. Антиоксидантные и антирадикальные свойства полифенолов в механизме гепатопротекторного действия препартов маакии амурской. Бюл. сиб. мед. 2011; 5: 91-94.
12. Бизунок Н.А. Структурные детерминанаты антиоксидантной активности производных фенола, дифенола и полифенолов в отношении активных форм кислорода, генерируемых макрофагами в различных условиях микроокружения. Военная медицина: научно-практический рецензируемый журнал. 2013; 1: 84-94.
13. Талалаева О.С., Зверев Я.Ф., Замятина С.В., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Влияние гистохрома на осмотическую резистентность эритроцитов в экспериментах in vitro и in vivo. Сибирский медицинский журнал. 2012; 27(4): 70-74.
14. Тихомирова С.В., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф. и др. Антиоксидантное действие сбора лекарственных растений, применяемого при экспериментальном гломерулонефрите. Нефрология. 2004; 8(2): 155-156.
15. Патент РФ № 2146053/10.02.1997.Молчанов, А.В., Галактионова, Л.П. Способ определения прооксидантной активности биологического материала.
16. Благородов С.Г., Шепелев А.П., Дмитриева Н.А. и др. Определение антиоксилительной активности химических соединенйи. Химико-фармацевтический журнал. 1987; 21(3): 292-294.
17. Галактионова, Л.П. Особенности изменения оксидантно-антиоксидантного статуса больных бронхиальной астмой при медикаментознгой и немедиаментозной коррекции Новосибирск: Автореферат диссетрадии д.м.н., 14.00.16 - патологическая физиология; 2004.
18. Коленченко Е,А., Сонина Л.Н., Хотимченко Ю.С. Сравнительная оценка антиоксидантной активности низкоэтерифицированного пектина из морской травы Zostera Marina и препаратов-антиоксидантов in vitro. Биологя моря. 2005; 31(5): 380-383.
19. Опейда И.А., Шендрик А.Н., Качурин И.О. и др.. Кинетика поглощения кислорода и хемилюминисценции при окислении липидов в присутствии ионов Fe2+. Кинетика и катализ. 1994; 35(1): 38-44.
20. Талалаева О.С., Мищенко Н.П., Брюханов В.М. др. и. Влияние гистохрома на процесс свободнорадикального окисления в эксперименте. Бюлл. СО РАМН. 2011; 31(3): 63-67.
21. Ching-Hsein C., Miao-Ling L., Ping-Lin O. et al. Novel multiple apoptotic mechanism of shikonin in human glioma cells. *Ann. Surg. Oncol*. 2012; 19(9): 3079-3106.
22. Artiukov A.A., Popov A.M., Tsybul'skii A.V. et al. Pharmacological activity echinochrome A singly and consisting of

BAA "Timarin". *Biomed. Khim*. 2012; 58(3): 281-290.
23. Bharathi R.S., Gayathri S., Sakeena S.M.S. et al. Apoptosis inducing effect of plumbagin on colonic cancer cells depend on expression of COX-2. *PLos ONE*. 2011; 6(4): 1-11.
24. Eremenko E.M., Antimonova O.I., Shekalova O. et al. Novel compounds that increase expression of Hsp70 and its biological activity. *Cell and Tissue Biology*. 2010; 4(3): 251–257.
25. Lennikov A., Kitaichi N., Noda K. et al. Amelioration of endotoxin-induced uveitis treated with the sea urchin pigment echinochrome in rats. *Mol. Vis.* 2014; 20: 171-177.
26. Кареева Е.Н., Тихонов Д.А., Мищенко Н.П., Федореев С.А. Влияние гистохрома на экспрессию p53 в клетках красного костного мозга мышей в условиях модели хронического стресса. Хим.-фармацевт. журн. 2014; 48(3): 9-12.
27. Lebedev A.V., Levitskaya E.L., Tichonova E.V. et al. Antioxidant properties, autooxidation, and mutagenic activity of echinochrome A compared with its etherified derivative. *Biochemistry (Mosc).* 2001; 66(8): 885-893.
28. Бердышев Д.В., Глазунов В.П., Новиков В.Л. Изучение механизмов антиоксидантного действия 2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона (эхинохрома) с использованием теории функциональной плотности. Сообщение 1. Взаимодействие эхинохрома А с гидропероксидным радикалом. Изв. АН. Сер. Хим. 2007; 3: 400–415.
29. Янькова В.И., Кнышова В.В., Ланкин В.З. Механизмы коррекции окислительного стресса антиоксидантами из морских гидробионтов при алиментарных дислипидемиях. Бюллетень СО РАМН. 2010; 30(1): 64–69.
30. Лебедькова О.А., Рыжавский Б.Я., Демидова О.В. Влияние антиоксиданта эхинохрома А на блеомицининдуцированный пневмофиброз. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2015; 159(3): 351-354.
31. Клочков С.Г., Неганова М.Е., Афанасьева С.В., Шевцова Е.Ф. Синтез и антиоксидантная активность производных секуринина. Химико-фармацевтический журнал. 2014; 48(1): 18-21.

Контактные данные

Автор, ответственный переписку: Талалаева Ольга Сергеевна, к.м.н., доцент патологической физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел: 8 (3852) 24-18-56.
E-mail: talalaeva_olga@mail.ru

УДК 616.322:616.36-009

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКТА ТРУТОВИКА ЛИСТВЕННИЧНОГО ПРИ ТЕРАПИИ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

Алтайский государственный медицинский университет, г.Барнаул
Центр медико-биологических исследований, лаборатория биомедицины, г.Барнаул

Мазко О.Н., Макарова О.Г., Дворникова Л.Г., Пашков А.П.

В результате проведенных исследований установлено, что экстракт трутовика лиственничного обладает гепатопротекторным действием (в дозировке 80 мг/кг массы крысы), одним из механизмов действия которого является антиоксидантная активность. Введение изучаемого экстракта также способствует нормализации липидного и углеводного обменов. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности разработки на основе экстракта трутовика препарата для лечения токсических заболеваний печени.
***Ключевые слова**: экстракт, трутовик лиственничный, гепатопротектор, токсический гепатит.*

The performed research allowed to determine, that the extract of Fomes fomentarius possess a hepatoprotective effect (in a dose of 80 mg/kg of the rat weight), one of the activity mechanisms of which is the antioxidant activity. The injection of the studied extract also corresponds to the normalization of lipid and carbohydrate metabolism. The obtained data indicate the relevance of the elaboration of a drug for the treatment of toxic hepatic disorders on the basis of Fomes fomentarius extract.
***Key words:** extract, Fomes fomentarius, hepatoprotector, toxic hepatitis.*

Введение

Фармакотерапия заболеваний органов гепатобилиарной системы использует различные группы лекарств («Гептрал», «Легалон» и др.), однако особое место среди них занимают лекарственные средства, различные по структуре и механизму действия, но обладающие избирательным действием в отношении печени – гепатопротекторы. Действие последних направлено на нормализацию обменных процессов и гомеостаза в печени, повышение устойчивости гепатоцитов к патогенным воздействиям, стимуляцию регенеративных процессов, восстановление паренхимы печени и нормализацию ее физиологических функций [1]. Несмотря на фундаментальные открытия последних лет в области гепатологии, многие аспекты проблемы лечения и профилактики заболеваний печени остаются неизученными. Поэтому сегодня актуальным является разработка новых препаратов растительного происхождения для лечения и профилактики заболеваний печени на основе сырья, произрастающего на территории России.

Целью исследования являлось изучение влияния экстракта трутовика лиственничного на течение токсического гепатита у крыс.

Материалы и методы

Объектом исследования являлся экстракт плодового тела трутовика лиственничного, который представлял собой субстанцию коричневого цвета, специфического запаха, горького вкуса, растворимый в спирте этиловом 40%.

Эксперименты in vivo проводились в зимне-весенний период на сертифицированных животных обоего пола (крысы линии Wistar), предоставленных Институтом цитологии и генетики СО РАН. Животные находились в стандартных условиях содержания при естественном световом режиме, свободном доступе к воде и пище. Эксперименты проводились в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ № 708н от 23.08.2010 г.).

Изучение гепатопротекторной активности проводили на крысах массой 210-265 граммов. Экспериментальный токсический гепатит вызывали путем внутрижелудочного введения животным 1 мл 25% масляного раствора тетрахлорметана в течение шести суток. Экстракт плодового тела трутовика лиственничного (в дозировке 80 мг/кг) и препарат сравнения – «Легалон» (200 мг/кг) вводили перорально в виде суспензии в 2% крахмальном клейстере 1 раз в сутки в течение 21 дня после формирования модельной патологии. На 28-й день под эфирным наркозом путем декапитации осуществляли эвтаназию экспериментальных животных с последующим забором биоматериалов (кровь, печень) для исследований [2, 3].

Для первичной оценки гепатопротекторной активности использовали скрининговые тесты: определяли выживаемость животных, изменение массы тела и коэффициент массы печени. С целью более углубленного изучения влияния экспериментальных препаратов на течение гепатита оценивали биохимические показатели

крови крыс, характеризующие функции печени [3]. Уровни глюкозы, альбумина, общего билирубина, общего холестерина, триглицеридов и мочевины в сыворотке крови животных определяли фотометрически с помощью наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли фотометрическим кинетическим методом с использованием наборов фирмы «Human, GmbH» (Германия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программного обеспечения Statistica 6.1. Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего значения (m). Соответствие выборок закону нормального распределения оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Для проверки статистических гипотез о различии между исследуемыми группами использовали критерии Манна-Уитни, Стьюдента и Уилкоксона. Исследуемые показатели контрольной группы оценивали по сравнению с показателями интактных животных, показатели других групп – по сравнению с контрольными животными.

Результаты и их обсуждение

Интоксикация тетрахлорметаном сопровождалась у животных контрольной группы снижением выживаемости до 73,3%, снижением массы тела на 15% и увеличением коэффициента массы печени на 19,4% по сравнению с интактной группой. Кроме этого, наблюдалась гиперферментемия, свидетельствующая о разрушении гепатоцитов и развитии холестаза, что привело к увеличению в сыворотке крови контрольных животных содержания холестерина, триглицеридов, мочевины и билирубина (до 1,74±0,19; 1,73±0,25; 5,15±0,40 и 6,25±0,90 ммоль/л соответственно) и снижению концентрации глюкозы и альбумина по сравнению с интактной группой на 35% и 32% соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Влияние экстракта плодового тела трутовика лиственничного и препарата «Легалон» на течение экспериментального токсического гепатита

Показатель	Группы наблюдения			
	Интактная	Контрольная	Экстракт 80мг/кг	Легалон 200 мг/кг
Скрининговые тесты				
Выживаемость, %	100,0	73,3	100,0	100,0
Коэффициент массы печени, мг/г	33,5±0,50	40,0±1,05	36,5±1,09	33,7±1,16
Изменение массы тела, г.	+15,0	-30,0	+7,9	+30,0
Биохимические показатели				
Аланинаминотрансфераза, Е/л	58,6±3,9	110,4±8,1*	69,2±5,6*	74,8±6,3*
Аспартатаминотрансфераза, Е/л	196,6±6,0	312,6±27,9*	285,5±24,3	303,3±19,0
Щелочная фосфатаза, Е/л	374,0±18,4	645,6±45,8*	426,7±41,3*	469,4±53,4*
Гамма-глутамилтрансфераз, Е/л	2,28±0,67	3,36±1,48*	2,25±0,98*	2,02±0,46
Глюкоза, ммоль/л	7,70±0,45	5,00±0,28*	7,80±0,91*	5,36±0,23
Альбумин, г/л	69,5±0,7	47,1±3,6*	50,6±9,7	37,1±2,9*
Билирубин, мкмоль/л	4,03±0,66	6,25±0,90	3,10±0,32*	5,90±0,48
Холестерин, ммоль/л	1,42±0,10	1,74±0,19	1,41±0,15*	1,13±0,13
Триглицериды, ммоль/л	1,60±0,06	1,73±0,25	1,39±0,12*	1,60±0,27
Мочевина, ммоль/л	4,66±0,34	5,15±0,40	4,65±0,32*	3,96±0,12*

Примечание: *различия статистически значимы при $p<0,05$

Данные таблицы 1 свидетельствуют о том, что экстракт трутовика лиственничного и препарат сравнения «Легалон» снижали гепатотоксическое действие тетрахлорметана: выживаемость крыс повысилась до 100%; масса тела животных увеличилась на 7,9 и 30,0 г соответственно; коэффициент массы печени снизился в среднем на 12%. В группе животных, получавших экстракт трутовика лиственничного в дозировке 80 мг/кг, наблюдалось статистически значимое снижение активности АЛТ, ГГТ и ЩФ по сравнению с показателями контрольной группы (на 37%, 33% и 34% соответственно). Активность АСТ в сыворотке крови животных, получавших экстракт трутовика в указанной дозировке, по сравнению с данным показате-

лем контрольных животных снижалась, однако статистически значимых различий не было выявлено. Введение исследуемого экстракта приводило к снижению уровней холестерина, триглицеридов и мочевины в плазме крови по сравнению с контрольной группой на 19%, 20% и 10% соответственно. Восстановления показателей уровня альбуминов в крови не наблюдалось при применении экстракта и в группе животных, принимавших препарат сравнения. Как видно из экспериментальных данных, интоксикация четыреххлористым углеродом влечет повышение уровня билирубина и холестерина в 1,5 и 1,2 раза соответственно, тогда как применение экстракта трутовика лиственничного и препарата «Легалон» способствуют значительному снижению этих индикаторов в сыворотке крови.

Выводы

В результате проведенного эксперимента выявлено, что экстракт трутовика лиственничного проявляет гепатопротекторные свойства при экспериментальном токсическом гепатите, вызванном тетрахлорметаном.

Список литературы:

1. Агаркова Е.В. Применение Эсслиера форте в комплексной терапии заболеваний гепатобилиарной зоны. Болезни органов пищеварения. 2008; 2: 68-70.
2. Дворникова Л.Г., Турецкова В.Ф., Замятина С.В., Мазко О.Н., Золовкина А.Г. и др. Экстракт кукурузы столбиков с рыльцами как потенциальное средство терапии токсических гепатитов. Известия самарского научного центра Российской академии наук. 2012; Том 14. 5(3): 711-714.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Р.У. Хабриева. 2-е изд. М.: Медицина; 2005.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Мазко Олеся Николаевна, к.б.н., старший научный сотрудник центра медико-биологических исследований, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, ул. Некрасова, 65.
Тел.: (3852) 669927.
E-mail: olesia.mazko@yandex.ru

УДК 615.322(571.15)

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСА ХАТЬМЫ ТЮРИНГЕНСКОЙ ТРАВЫ, ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ АЛТАЙСКОГО КРАЯ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Федосеева Л.М., Мызникова О.А.

Цель работы – изучение качественного состава сахаров и определение количественного содержания суммы полисахаридов в хатьмы тюрингенской траве, произрастающей на территории Алтайского края. С помощью качественных реакций подтверждали наличие в сырье моно- и полисахаридов. Методом тонкослойной хроматографии идентифицировали моносахариды: арабинозу, глюкозу, галактозу. Методом гравиметрии установили содержание суммы полисахаридов в хатьмы тюрингенской траве, заготовленной в разных районах Алтайского края: 6,85-8,39%.

Ключевые слова: *Lavatera thuringiaca L., полисахаридный комплекс.*

The aim of the work is to study the qualitative composition of polysaccharides and determine the quantitative content of the sum of polysaccharides in the Lavatera thuringiaca herb growing on the territory of Altai Krai. By means of qualitative reactions, the presence of mono- and polysaccharides in the raw material was confirmed. Monosaccharides were identified by thin layer chromatography: arabinose, glucose, galactose. By the method of gravimetry, the content of the sum of polysaccharides in the Lavatera thuringiaca herb gathered in different regions of Altai Krai were established: 6,85-8,39%.

Key words*: Lavatera thuringiaca L., polysaccharide complex.*

Введение

Растения семейства Мальвовые (*Malvaceae* Juss.) применяются в народной медицине в качестве отхаркивающего, противовоспалительного, обезболивающего, обволакивающего средств. В научной медицине используют только алтей лекарственный (*Althaea officinalis* L.) и алтей армянский (*Althaea armeniaca* Ten.), трава и корни которых содержат полисахаридные комплексы, что позволяет использовать их для лечения простудных, острых респираторных и некоторых других заболеваний [1].

На территории Алтайского края ареал распространения разных видов алтея очень ограничен: произрастают только в заказниках. Следовательно, возникает необходимость поиска дополнительных сырьевых источников среди близкородственных видов.

Одним из таких растений является хатьма тюрингенская (*Lavatera thuringiaca* L.). Среди преимуществ данного вида: структурное разнообразие комплекса биологически активных соединений (витамины, полисахариды, фенольные соединения); широкий ареал распространения на территории Алтайского края (встречается повсеместно) [2-3].

Целью настоящего исследования является изучение качественного состава сахаров и определение количественного содержания суммы полисахаридов в хатьмы тюрингенской траве, произрастающей на территории Алтайского края.

Материал и методы

В качестве объекта исследования использовали хатьмы тюрингенскую траву, заготовленную на территории Бийского, Быстроистокского, Калманского, Красногорского, Первомайского, Солтонского и Целинного районов Алтайского края. Заготовку травы вели в 2017 году в различные фазы вегетации: бутонизация (начало июня), цветение (середина июля), плодоношение (конец августа).

Готовили водные извлечения из хатьмы тюрингенской травы в соотношении «сырье-экстрагент» – 1:10. Для подтверждения наличия сахаров в извлечениях проводили качественные реакции: реакцию с реактивом Фелинга, реакцию серебряного зеркала, реакцию Молиша. Наличие полисахаридов подтверждали путем их осаждения спиртом этиловым 96%. Крахмал идентифицировали по реакции с раствором Люголя; слизи – по реакции с раствором щелочи [4-5].

Состав моносахаридов сырья изучали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). Проводили гидролиз полисахаридов хлористоводородной кислотой концентрированной на кипящей водяной бане в течение 30 мин. К гидролизатам прибавляли по каплям натрия гидроксида раствор 40% до получения раствора с pH 4,0-4,5 [6]. На линии старта хроматографических пластинок «Sorbfil» наносили исследуемые растворы и растворы стандартных образцов (СО) моносахаридов: арабиноза, галактоза,

глюкоза, ксилоза, фруктоза. СО были приобретены у ЗАО «ВЕКТОН».

В качестве подвижной фазы использовали систему растворителей спирт н-бутиловый – уксусная кислота ледяная – вода (БУВ) 4:1:5 [7]. Проявляли хроматограммы путем последовательной обработки натрия карбоната раствором 20% и пикриновой кислоты раствором 1%. Пластинки нагревали в сушильном шкафу. Отмечали цвет пятен. Рассчитывали значения Rf.

Количественное определение суммы полисахаридов в хатьмы тюрингенской траве, заготовленной в разные фазы вегетации и из разных мест произрастания, проводили методом гравиметрии согласно Государственной фармакопее (ГФ) XIII издания [6]. Полученные данные статистически обрабатывали в соответствии с требованиями ГФ XIII издания (ФС.1.1.0013.15) [6].

Результаты и обсуждение

С водными извлечениями хатьмы тюрингенской травы проводили качественные реакции на сахара. Положительные результаты реакций свидетельствуют о наличии свободных и связанных сахаров в исследуемом сырье (табл. 1).

Таблица 1

Результаты качественных реакций на моносахариды и полисахариды хатьмы тюрингенской травы

Наименование реактивов (реакций)	Результаты реакций	Наличие БАС
Реактив Фелинга	Выпадение кирпично-красного осадка	Присутствуют восстанавливающие сахара
Серебра нитрата аммиачный раствор 2,5% (реакция серебряного зеркала)	Выпадение бурого осадка	
α-нафтола спиртовой раствор 20%, серная кислота концентрированная (реакция Молиша)	Образование кольца красного цвета на границе раздела двух фаз	Присутствуют моносахариды, дисахариды, полисахариды
Спирт этиловый 96% (реакция осаждения полисахаридов)	Выпадение студенистого осадка	Присутствуют полисахариды
Натрия гидроксида раствор 30%	Ярко-желтое окрашивание	Присутствуют слизи
Люголя раствор	Коричневое окрашивание	Отсутствует крахмал

Установлено, что в состав полисахаридного комплекса хатьмы тюрингенской травы входят слизи. Крахмал в исследуемом сырье не обнаружен.

Далее проводили кислотный гидролиз полисахаридов и изучали моносахаридный состав сырья методом ТСХ в системе БУВ 4:1:5. После хроматографирования пластинки высушивали на воздухе; обрабатывали натрия карбоната раствором 20% и пикриновой кислоты раствором 1%; нагревали в сушильном шкафу. Наблюдали появление оранжевых пятен на желтом фоне (рисунок 1). Рассчитывали значения Rf исследуемых и стандартных образцов (табл. 2).

Таблица 2

Результаты определения моносахаридного состава хатьмы тюрингенской травы методом ТСХ в системе БУВ (4:1:5)

№ СО	Наименование СО	Величина **Rf** СО	Величина **Rf** моносахаридов сырья
2	L(+)-Арабиноза	0,43±0,03	0,43±0,04
3	D(+)-Галактоза	0,34±0,03	0,34±0,03
4	D(+)-Глюкоза	0,37±0,04	0,37±0,03
5	D(+)-Ксилоза	0,49±0,05	-
6	D(-)-Фруктоза	0,45±0,04	-

Из таблицы 2 следует, что моносахариды хатьмы тюрингенской травы представлены арабинозой (Rf=0,43±0,04), галактозой (Rf=0,34±0,03), глюкозой (Rf=0,37±0,03).

Далее проводили количественное определение суммы полисахаридов хатьмы тюрингенской травы методом гравиметрии по методике ГФ XIII издания [6]. Результаты исследования представлены в таблице 3.

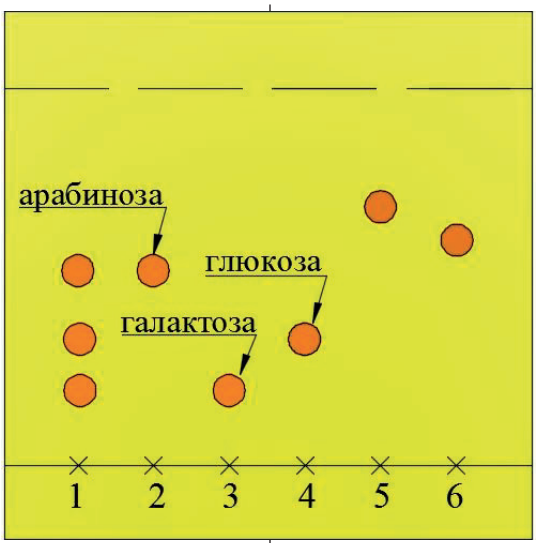


Рисунок 1.
Хроматограмма сахаров хатьмы тюрингенской травы в системе БУВ (4:1:5): 1 – водное извлечение хатьмы тюрингенской травы, 2-6 – СО моносахаридов

Таблица 3

Результаты количественного определения суммы полисахаридов в хатьмы тюрингенской траве, заготовленной в разные фазы вегетации и в разных районах произрастания

Фенологическая фаза	Метрологические характеристики, P=95%, **n=5, f=2,78**		
	$\bar{x}\pm\Delta\bar{x}$, **%**	s	$\bar{\varepsilon}$, **%**
Фаза бутонизации	7,63±0,15	0,09	1,18
Фаза цветения	7,60±0,18	0,10	1,35
Фаза плодоношения	6,82±0,16	0,09	1,33
Район заготовки сырья	Метрологические характеристики, P=95%, **n=5, f=2,78**		
	$\bar{x}\pm\Delta\bar{x}$, **%**	s	$\bar{\varepsilon}$, **%**
Бийский	7,60±0,18	0,10	1,35
Быстроистокский	7,78±0,15	0,09	1,14
Калманский	8,39±0,16	0,10	1,08
Красногорский	7,67±0,19	0,11	1,48
Первомайский	8,18±0,24	0,14	1,69
Солтонский	7,28±0,18	0,10	1,42
Целинный	6,85±0,17	0,10	1,42

Установлено, что наибольшее накопление суммы полисахаридов в хатьмы тюрингенской траве происходит в фазы бутонизации (июнь) и цветения (июль). Следовательно, данный период является оптимальным для заготовки сырья.

Далее сравнивали количественное содержание суммы полисахаридов в траве, заготовленной в разных районах Алтайского края, отличающихся по климатическим и экологическим условиям (табл. 3). Установили, что содержание суммы полисахаридов изменяется незначительно и составляет 6,85-8,39% (рисунок 2).

Результаты исследования свидетельствуют о возможности заготовки хатьмы тюрингенской травы повсеместно на территории Алтайского края.

Выводы

1. В ходе работы установлено, что хатьмы тюрингенской трава содержит углеводы различной структуры: моносахариды и полисахариды. Моносахариды представлены арабинозой, глюкозой, галактозой. В состав полисахаридного комплекса входят слизи.

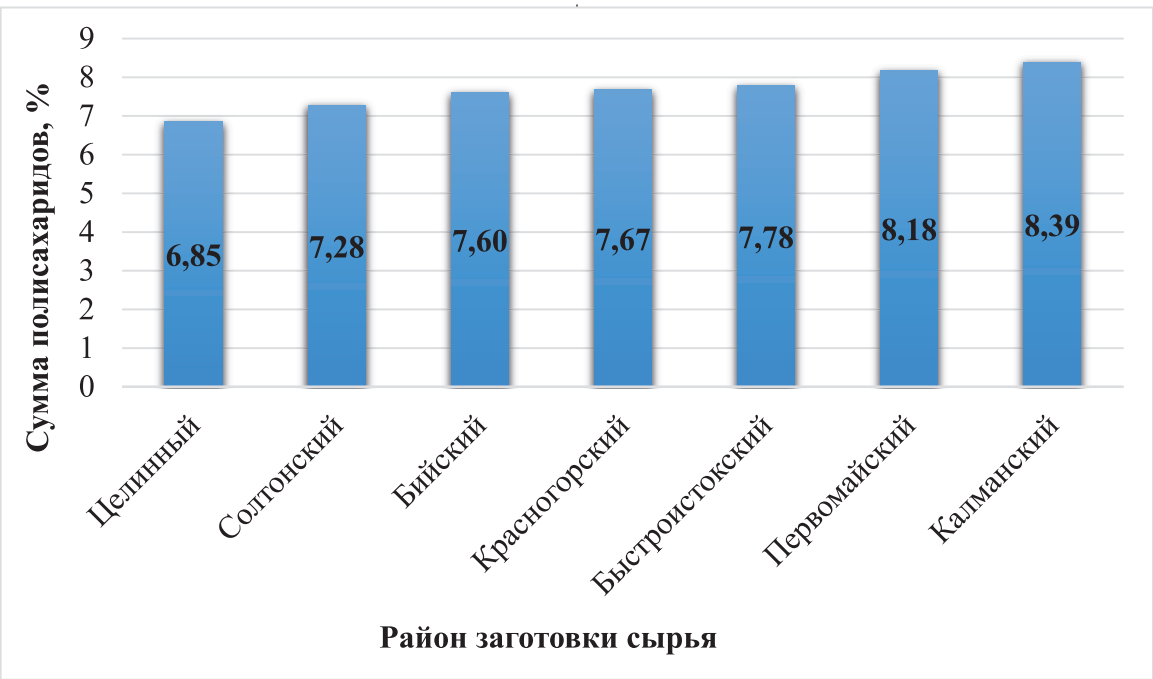


Рисунок 2.
Содержание суммы полисахаридов в хатьмы тюрингенской траве в зависимости от района заготовки

2. Максимальное накопление полисахаридов в хатьмы тюрингенской траве происходит в фазы бутонизации и цветения.

3. Содержание суммы полисахаридов в хатьмы тюрингенской траве, заготовленной в разных районах Алтайского края, составляет 6,85-8,39%.

Результаты исследований позволяют рассматривать хатьмы тюрингенской траву в качестве альтернативного источника лекарственного растительного сырья.

Список литературы

1. Дроздова И.Л. Фармакогностическое изучение некоторых представителей семейства Мальвовых: Дис. … канд. фарм. наук. Курск, 2000.
2. Федосеева Л.М., Мызникова О.А., Кудрикова Л.Е. Изучение фенольных соединений надземной части хатьмы тюрингенской, произрастающей на территории Алтайского края. Химия растительного сырья. 2017; 2: 107-112.
3. Федосеева Л.М., Мызникова О.А. Определение состава БАС хатьмы тюрингенской травы, произрастающей на территории Алтайского края. Актуальные проблемы фармакологии и фармации. 2016; 13: 191-197.
4. Брюханов В.М., Федосеева Л.М. Бадан толстолистный. Барнаул, 2006.
5. Коноплёва, М. М. Фармакогнозия: природные биологически активные вещества. Витебск, 2010.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс]: Министерство здравоохранения Российской Федерации. М.: 2015. Доступно по: http://www.femb.ru/feml.
7. Беликов В.Г., Меньков С.В., Лигай Л.В. Изучение динамики накопления полисахаридов в хатьме тюрингенской. Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. Пятигорск, 2005; 60: 185-187.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Мызникова Ольга Александровна, аспирант кафедры фармации Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел. (3852) 24-02-78.
E-mail: olga_myznikova@mail.ru

УДК 616-022:616.983-08

К ВОПРОСУ О РАЦИОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

Областной кожно-венерологический диспансер, г. Иркутск

Малова И.О., Сидорова И.А.

Представлена сравнительная характеристика 2 вариантов лечения урогенитального хламидиоза у женщин репродуктивного возраста: монотерапии доксициклина моногидратом и комбинации доксициклина моногидрата с индуктором интерферона меглумина акридонацетатом. В 2 группах сравнения проведен анализ показателей функциональной активности нейтрофилов (фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа, НСТ-теста спонтанного и индуцированного), а также доли Т-лимфоцитов, вырабатывающих гамма-интерферон, в общем пуле Т-лимфоцитов периферической крови и концентрации гамма-интерферона в сыворотке крови в динамике лечения.

Ключевые слова: *урогенитальный хламидиоз, функциональная активность нейтрофилов, Т-лимфоциты, гамма-интерферон, доксициклин, меглумина акридонацетат.*

There is presented the comparative characteristic of 2 methods of treatment of urogenital chlamydiosis in women of reproductive age: doxycycline monohydrate monotherapy and combination of doxycycline monohydrate with interferon inducer Meglumini acridonacetas. In 2 groups of comparison there was performed the analysis of indicators of neutrophils functional activity (phagocytic index, phagocytic number, NBT-test – spontaneous and induced) and also the rate of T-lymphocytes producing gamma interferon in the total pool of T-lymphocytes in peripheral blood and concentration of gamma interferon in the blood serum during treatment.

Key words: *urogenital chlamydiosis, neutrophils functional activity, T-lymphocytes, gamma interferon, doxycycline, Meglumini acridonacetas.*

Урогенитальная хламидийная инфекция является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем [20, 21]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно регистрируется почти 100 млн новых случаев *заболевания* [23, 24].

Хламидийная инфекция (ХИ) широко распространена среди лиц репродуктивного возраста, причем молодой возраст у женщин является одним из основных факторов риска инфицирования. В силу своего тропизма к цилиндрическому эпителию *C. trachomatis* поражает органы мочеполового тракта и является одной из важных причин нарушения репродуктивной функции.

Воспаление при урогенитальном хламидиозе (УГХ) часто протекает асимптомно. Отсутствие своевременной диагностики и, соответственно, терапии приводят к развитию осложнений у женщин – таких как воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), внематочная беременность и трубное бесплодие. Особую проблему представляют случаи персистенции ХИ, при которой ВЗОМТ протекает при отсутствии признаков воспаления [9, 23].

Среди факторов неспецифической антимикробной защиты организма основными являются фагоцитоз и система комплемента. Хламидии могут персистировать в фагоцитах (нейтрофилах и макрофагах). У больных хронической ХИ установлено снижение переваривающей функции нейтрофилов периферической крови [2].

Воздействие хламидий оказывает подавляющее действие не только на фагоцитарную систему, но и на Т-клеточное звено. У больных с урогенитальным хламидиозом установлено снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD3+) в периферической крови с нарушением их функциональной активности [7].

Активатором макрофагов является γ-интерферон (γ-ИФ), который продуцируется в основном Т-лимфоцитами. Низкая концентрация γ-ИФ является главным условием развития персистенции [4]. Факторами развития персистентной хламидийной инфекции также являются субтерапевтические дозы антибиотиков и лечение препаратами, мало активными в отношении хламидий [17].

Известно, что высокие дозы γ-ИФ ингибируют рост хламидий. Низкие же, напротив, индуцируют развитие морфологически аберрантных форм включений [8].

Достаточная выработка γ-ИФ приводит к подавлению роста *C. trachomatis* за счет индукции внутриклеточного фермента – индоламин 2,3-диоксигеназы, разрушающего триптофан, который необходим для размножения хламидий. В результате этот механизм приводит

к нарушению синтеза клеточной стенки. Кроме того, γ-ИФ усиливает действие оксид азота образующей синтазы в макрофагах и эпителиальных клетках, что приводит к высвобождению азота и бактерицидному эффекту [12, 14].

В течение многих лет практические врачи для повышения эффективности терапии хламидийной инфекции широко используют различные комбинации этиотропных препаратов с иммунотропными средствами [2, 3, 18, 19].

Известно, что γ-ИФ стимулирует функциональную активность макрофагов за счет усиления переваривающей способности фагоцитирующих клеток, завершенного процесса фагоцитоза и литического расщепления хламидий. Следовательно, уровень γ-ИФ – одно из ключевых звеньев, определяющих характер течения инфекционного процесса [4].

Индукторы интерферона – препараты, вызывающие образование эндогенного интерферона. При их использовании синтезируется собственный интерферон, который, в отличие от наиболее широко используемых в настоящее время рекомбинантных ИФ, не обладает антигенностью. Препараты этой группы способны стимулировать иммунореактивность организма, повышая фагоцитоз и выработку антител [10].

По мнению иммунологов, вмешательство в иммунную систему возможно только при наличии соответствующих показаний, а именно, при наличии признаков иммунодефицита. Отсюда следует, что назначение таких препаратов целесообразно только после проведенных дополнительных иммунологических исследований. До сих пор нет единого мнения специалистов о рациональности комбинации этиотропных препаратов с иммунотропными средствами при урогенитальном хламидиозе [1].

Цель исследования

Провести сравнительный анализ результатов лечения урогенитального хламидиоза и динамики некоторых иммунологических показателей в двух группах пациенток: получивших монотерапию доксициклина моногидратом (ДМ) и комбинацию доксициклина моногидрата с индуктором интерферона меглумина акридонацетатом (МА).

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 60 женщин с урогенитальным хламидиозом. Диагноз был поставлен на основании клинических данных, подтвержденных методом ПЦР.

Для выявления других возбудителей УГИ использовали микроскопический, культуральный и молекулярно-биологический (ПЦР) методы. В исследование не включались больные с трихомонадной и гонококковой инфекцией, а также беременные женщины.

Давность заболевания составила: до 2 месяцев – у 14 (23,3%) пациенток, от 2 до 6 месяцев – у 19 (31,7%) человек, от 6 месяцев до 1 года – у 16 (26,7%), свыше 1 года – у 11 (18,3%) пациенток.

Возраст пациенток варьировал от 18 до 46 лет, преобладала группа больных в возрасте 21-30 лет, средний возраст пациенток составил 25,4±7,2 года.

В зависимости от варианта терапии женщины были разделены на две группы. Пациентки первой группы (ДМ) получали монотерапию доксициклина моногидратом (Юнидокс солютаб) по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Больные второй группы (ДМ+МА) вместе с доксициклина моногидратом в аналогичных суточных и курсовой дозе получали циклоферон по 2 мл внутримышечно, на курс 10 инъекций [10].

Доксициклина моногидрат – антибиотик широкого спектра действия. Ингибирует синтез белков в микробной клетке, нарушая связь аминоацил-т-РНК с 30S субъединицей рибосомальной мембраны. Рекомендован при лечении урогенитальной хламидийной инфекции как препарат выбора [5, 6, 22].

Меглумина акридонацетат («Циклоферон») – 12,5% раствор для инъекций) – низкомолекулярный индуктор интерферона с широким спектром биологической активности (противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной и др.). В инструкции по использованию препарата указывается, что он может применяться при лечении УГХ [10, 16].

Клинико-лабораторный контроль излеченности проводился через четыре недели после окончания лечения.

Забор крови у больных для иммунологических исследований проводили трижды: до лечения, после курса антибиотикотерапии, а также на контроле излеченности через четыре недели.

Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли по их способности захватывать частицы латекса, путем подсчета процента активных фагоцитов (фагоцитарный индекс – ФИ) и среднего количества бактерий, поглощенных одним фагоцитом (фагоцитарное число – ФЧ). Метаболическую активность лейкоцитов исследовали в НСТ-тесте – спонтанном и индуцированном [11, 15].

Процент содержания Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ-интерферон, от общего количества Т-лимфоцитов (CD3) (Тл-ИФ) определяли методом проточной цитометрии на проточном цитофлюориметре Beckman coulter cytomics FC 500 с помощью автоматического гематологического анализатора sysmex XT 2000i (Roche, Швейцария). Содержание γ-ИФ в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью иммуноферментного набора для количествен-

ного определения человеческого γ-ИФ в сыворотке крови (Bender Med Systems CmbH, Австрия).

Аналогичные исследования проведены у контрольной группы – 30 практически здоровых женщин репродуктивного возраста (средний возраст 25,8 года).

Работа была утверждена этическим комитетом ГБОУ ВПО ИГМУ, все пациентки предварительно были проинформированы относительно обследования, диагноза, лечения и подтвердили участие в исследовании добровольным письменным согласием.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с использованием программы STATISTICA 6.1. При статистическом анализе использовали критерий Манна-Уитни. Учитывая, что группы были небольшими, среднее значение и стандартное отклонение представлены только для лучшего понимания полученных результатов. Статистически значимыми различия между сравниваемыми величинами считали $p<0,05$ [13].

Результаты и их обсуждение

Монохламидийная инфекция установлена у 18 (30%) пациенток, у 42 (70%) больных *C. trachomatis* сочеталась с другими инфекционными агентами: с *U. urealiticum* – у 25 (41,7%) с *M. genitalium* – у 5 (8,3%), с *M. hominis* – у 18 (30%), с *HPV* – у 15 (25%), с грибами рода *Candida* – у 7 (11,7%), с *Herpes simplex* – у 4 (6,7%). Ключевые клетки были обнаружены у 10 (16,7%) пациенток.

Длительность заболевания составила: до 2 месяцев – у 14 (23,3%) пациенток, от 2 до 6 месяцев – у 19 (31,7%), от 6 месяцев до года – у 16 (26,7%), более года – у 11 (18,3%).

В анамнезе у 1 (1,7%) пациентки отмечены кисты яичников, у 2 (3,3%) – частые циститы, у 1 – хронический пиелонефрит. Среди обследованных женщин 5 (8,3%) имели нерегулярный менструальный цикл, 4 (6,7%) предъявляли жалобы на болезненные менструации, 5 – на обильные.

Беременности в анамнезе отмечены у 36 (60%) женщин, роды – у 35 (58,3%), выкидыши – у 5 (8,3%) женщин, у 1 пациентки в прошлом была констатирована замершая беременность.

Из 60 пациенток 35 (58,3%) предъявляли жалобы на выделения из влагалища, 12 (20%) – на зуд, 14 (23,3%) – на дискомфорт в области наружных половых органов. Болезненное мочеиспускание отмечали 2 (3,3%) женщины, боли внизу живота – 11 (18,3%), диспареунию – 3 (5%) пациентки.

При осмотре признаки цервицита констатированы у 56 (93,3%) пациенток. Характерным симптомом были выделения из цервикального канала, преимущественно слизистые – у 55 (91,7%). У 1 (13,3%) пациентки были слизисто-гнойные выделения из цервикального канала, вызванные сочетанной инфекцией с *M. genitalium* и аэробной условно патогенной микробиотой – *Staphylococcus spp., Streptococcus spp.* в высоком (>10^5 КОЕ\мл) титре.

У четырех пациенток при отсутствии клинических признаков воспаления из цервикального канала была выявлена ДНК *C. trachomatis*.

При микроскопическом исследовании отделяемого из цервикального канала лейкоцитарная реакция составила: у 36 (60%) пациенток – до 20 клеток в поле зрения, у 17 (28,3%) – от 20 до 40, у 7 (11,7%) – 41-50.

Симптомы уретрита (гиперемия, отечность губок уретры и слизистые выделения) были выявлены у 2 женщин, у них в материале из уретры выявлены ДНК *C. trachomatis* и повышение лейкоцитов до 25-30 в поле зрения.

При анализе функциональной активности нейтрофилов периферической крови в сравнении с контрольной группой у женщин с УГХ отмечено снижение способности нейтрофилов к поглощению чужеродных веществ (ФИ), ФЧ до лечения также было сниженным. В группе ДМ НСТ-тест спонтанный был недостоверно повышен, а в группе ДМ+МА, напротив, имел тенденцию к снижению, НСТ индуцированный в обеих группах до лечения был снижен. Это говорит о слабой поглотительной и метаболической активности фагоцитарной системы, т.е. о сниженном ответе фагоцитов на наличие инфекции (табл. 1).

После лечения в группе пациенток, получавших монотерапию доксициклина моногидратом, процент нейтрофилов, вступивших в фагоцитоз, оставался практически на прежнем уровне (табл. 1), остальные показатели функциональной активности нейтрофилов незначительно (и недостоверно) увеличились: ФЧ – в 1,02 раза, НСТ спонтанный – в 1,06 раза, НСТ индуцированный – в 1,05 раза.

В группе больных, получавших доксициклина моногидрат с меглумина акридонацетатом, после лечения изменение показателей функциональной активности нейтрофилов было аналогичным: ФЧ, НСТ-тест спонтанный и индуцированный после лечения практически оставались на прежнем уровне, а ФИ даже незначительно уменьшился (в 1,03 раз).

В общей группе пациенток показатели доли Тл-ИФ в общем пуле Т-л и уровня γ-ИФ в сыворотке крови значимо не отличались от аналогичных показателей в группе здоровых людей. В связи с этим пациентки были распределены на 3 подгруппы: 1-я подгруппа – уровень Тл-ИФ и γ-ИФ повышен, 2-я подгруппа – уровень Тл-ИФ и γ-ИФ в норме, 3-я подгруппа – уровень Тл-ИФ и γ-ИФ понижен (таблица 2).

Анализ исследуемых показателей в группе пациенток, получавших монотерапию доксициклина моногидратом, показал, что во 2-й подгруппе больных оба показателя после лечения и на контроле излеченности практически не изменились. В 1-й подгруппе больных оба показателя, повышенные до лечения, после лечения снизились до нормальных и на этом же уровне оставались на контроле излеченности. В 3-й подгруппе больных оба показателя после лечения и на контроле излеченности оставались практически на одном уровне (табл. 2).

Таблица 1

Показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови женщин с урогенитальным хламидиозом в процессе монотерапии доксициклина моногидратом и доксициклина моногидратом с меглумина акридонацетатом

Группы	ФИ (%)	ФЧ	НСТ спонтанный (%)	НСТ индуцированный (%)
Контрольная группа (n=30)	64,87±7,29	5,30±1,83	37,3±6,27	51,0±6,26
Группа ДМ до лечения (n=30)	57,73±10,77 p=0,005	4,87±2,10 p=0,237	37,87±6,43 p=0,756	47,23±6,65 p=0,049
Группа ДМ после лечения (n=30)	57,63±9,91 p_1=0,836	4,97±2,09 p_1=0,952	39,96±7,71 p_1=0,214	49,47±8,51 p_1=0,201
Группа ДМ+МА до лечения (n=30)	54,87±12,62 p=0,001	5,20±2,14 p=0,506	35,03±5,97 p=0,156	43,30±6,15 p=0,00005
Группа ДМ+МА после лечения (n=30)	53,27±12,44 p_1=0,668	5,23±1,70 p_1=0,756	35,13±6,11 p_1=0,941	43,27±6,83 p_1=0,976

Примечание: p – уровень статистической значимости при сравнении показателей до лечения с группой контроля; p_1 – уровень статистической значимости при сравнении показателей до лечения и после лечения.

Таблица 2

Доля Тл-ИФ и уровень γ-ИФ в периферической крови больных УГХ в процессе монотерапии доксициклина моногидратом

Показатели	Контроль	Общая группа больных УГХ	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3
	(n=30)	(n=30)	(n=12)	(n=7)	(n=11)
Тл-ИФ (%) до лечения	4,34±1,94	4,46±3,53 p=0,574	8,03±2,43 p=0,01 p_1=0,0006	3,32±1,51 p=0,278 p_1=1,000	1,29±1,09 p=0,00003 p_1=0,818
Тл-ИФ (%) после лечения			4,51±0,88 p_2=0,248	3,33±1,32 p_2=0,949	1,31±1,30 p_2=0,006
Тл-ИФ (%) на контроле излечен-ности			4,21±0,88 p_3=0,003	3,47±1,12 p_3=0,848	1,30±1,12 p_3=0,002
			(n=11)	(n=7)	(n=12)
γ-ИФ (пг/мл) до лечения	2,67±0,47	2,81±0,89 p=0,631	3,79±0,48 p=0,00001 p_1=0,0007	2,68±0,12 p=0,713 p_1=0,749	1,98±0,39 p=0,0008 p_1=0,194
γ-ИФ (пг/мл) после лечения			2,73±0,53 p_2=0,555	2,62±0,36 p_2=0,848	2,01±0,50 p_2=0,100
γ-ИФ (пг/мл) на контроле излечен-ности			2,85±0,56 p_3=0,001	2,61±0,32 p_3=0,701	2,03±0,35 p_3=0,004

Примечание: p – уровень статистической значимости при сравнении показателей до лечения с группой контроля; p_1 – уровень статистической значимости при сравнении показателей до лечения и после лечения; p_2 – уровень статистической значимости при сравнении показателей после лечения и на контроле излеченности; p_3 – уровень статистической значимости при сравнении показателей до лечения с контролем излеченности.

Анализ изучаемых показателей в группе пациенток, получавших доксициклина моногидрат в комбинации с меглумина акридонацетатом, показал, что в подгруппе 2 после лечения и на контроле излеченности оба параметра достоверно не изменились, оставаясь на нормальном уровне. В подгруппе 1 констатировано незначительное повышение доли Тл-ИФ и уровня γ-ИФ после лечения и последующее снижение на контроле излеченности, но в сравнении с контрольной группой исследуемые показатели оставались высокими. В подгруппе 3 после лечения отмечено повышение доли Тл-ИФ и γ-ИФ после лечения и на контроле излеченности. Разница степени увеличения этих параметров такова: доля Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ-ИФ, возросла в 1,96 раза после лечения и в 3,34 раза через 4 недели после окончания лечения. Но обращает на себя внимание, что, несмотря на положительную динамику со стороны Тл-ИФ, уровень γ-ИФ в сыворотке крови увеличился только в 1,3 раза после лечения и в 1,5 раза на контроле излеченности (табл. 3).

Таблица 3

Доля Тл-ИФ и уровень γ-ИФ в периферической крови больных УГХ в процессе комбинированного лечения доксициклина моногидратом и меглумина акридонацетатом

Показатели	Контроль	Общая группа больных УГХ	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3
	(n=30)	(n=30)	(n=11)	(n=9)	(n=10)
Тл-ИФ (%) до лечения	4,34±1,94	4,80±4,45 p=0,751	7,84±5,02 p=0,034 p_1=0,525	4,92±2,51 p=0,616 p_1=0,753	1,07±0,65 p=0,00003 p_1=0,009
Тл-ИФ (%) после лечения			8,45±5,17 p_2=0,237	4,76±1,0 P_2=0,141	2,10±0,93 P_2=0,010
Тл-ИФ (%) на контроле излечености			5,63±2,01 P_3=0,453	5,54±0,77 P_3=0,294	3,57±1,05 P_3=0,0002
			(n=10)	(n=8)	(n=12)
γ-ИФ (пг/мл) до лечения	2,67±0,47	2,73 ± 0,93 p=0,515	3,85±0,43 p=0,00002 p_1=0,650	2,59±0,10 p=0,720 p_1=0,002	1,88±0,40 p=0,00004 p_1=0,004
γ-ИФ (пг/мл) после лечения			3,95±0,48 p_2=0,002	2,76±0,17 p_2=0,753	2,44±0,37 p_2=0,013
γ-ИФ (пг/мл) на контроле излечен-ности			2,99±0,41 p_3=0,001	2,79±0,15 p_3=0,012	2,81±0,33 p_3 = 0,0001

Примечание: p – уровень статистической значимости при сравнении показателей до лечения с группой контроля; p_1 – уровень статистической значимости при сравнении показателей до лечения и после лечения; p_2 – уровень статистической значимости при сравнении показателей после лечения и на контроле излеченности; p_3 – уровень статистической значимости при сравнении показателей до лечения с контролем излеченности.

При проведении клинико-лабораторного контроля излеченности элиминация *C. trachomatis* составила: при монотерапии доксициклина моногидратом – 100%, при комбинированной терапии – 96,7%). У одной пациентки, получавшей комбинированную терапию, на контроле излеченности спустя четыре недели после окончания лечения при отсутствии клинических воспалительных симптомов из цервикального канала выявлена ДНК *C. trachomatis* при лейкоцитозе 15-20 клеток в поле зрения. При обследовании пациентки через две недели клинико-лабораторная картина оставалась прежней. Необходимо отметить, что до лечения у больной была констатирована бессимптомная хламидийная инфекция цервикального канала при аналогичном лейкоцитозе. Уровень γ-ИФ в сыворотке крови был понижен до 1,34 пг/мл при сниженной до 0,98% доли Тл-ИФ в общем пуле Т-лимфоцитов. Через два дня после окончания лечения эти показатели незначительно (и недостоверно) повысились до 1,38 и 1,0% соответственно, оставаясь на практически одном уровне в начале пятой недели после лечения на контроле излеченности.

После лечения микроскопия отделяемого урогенитального тракта показала отсутствие лейкоцитоза в цервикальном канале, уретре и влагалище у 59 из 60 женщин.

Сравнительный анализ результатов иммунологического исследования в наиболее проблемной группе пациенток – со сниженными пара-

метрами до лечения – показал, что добавление к доксициклина моногидрату меглумина акридонацетата в целом приводит к увеличению % содержания Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ-ИФ, и повышению его уровня в сыворотке крови. Однако этиологическая и клиническая эффективность монотерапии доксициклином и в сочетании с иммунотропным препаратом в этих группах больных оказалась практически одинаковой: при монотерапии доксициклином – 100%, при комбинированной терапии – 91,7% (у 11 из 12 пациенток).

Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют сделать вывод, что основным звеном в лечении является этиотропная терапия. Индуктор интерферона в наших исследованиях не оказывал ожидаемого эффективного влияния на систему фагоцитоза и цитокиновое звено и не повышал этиологическую эффективность лечения. Кроме того, применение этого препарата значительно увеличило длительность терапии и неоправданно повысило ее стоимость.

Список литературы

1. Аковбян В.А. Урогенитальная хламидийная инфекция: 25 лет спустя. *Гинекология.* 2004; 6(2): 14-22.
2. Алленов С.Н., Иванов О.Л., Ломоносов К.М и др. Иммунологические аспекты применения полиоксидония в комплексной терапии осложненного урогенитального хламидиоза. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2002; 2: 58-61.
3. Баринов А.Н., Плавинский С.Л. Использование модуляторов иммунного ответа при урогенитальном хламидиозе. Математическое моделирование эпидемического процесса заболеваемости урогенитальным хламидиозом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2010; 2: 96-100.
4. Батыршина С.В., Симбирцев А.С., Юнусова Е.И. Принципы и технологии лечения больных инфекциями, передающимися половым путем. Лечение больных урогенитальным хламидиозом: Усовершенствованные медицинские технологии. 2006; 32.
5. Кубановой А.А. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями (клинические рекомендации). 2012; 112.
6. Воробьева Н.В, Шипицина Е.В., Соколовский Е.В, Савичева А.М. Динамика выявления Chlamydia trachomatis в ходе лечения урогенитальной хламидийной инфекции доксициклином (Юнидоксом Солютаб). *Трудный пациент.* 2006; 5(4): 31-33.
7. Галдава Г. Некоторые показатели клеточного звена иммунитета во время урогенитального хламидиоза. *Тезисы научных работ IX Всероссийского съезда дерматовенерологов.* 2005; 2: 72.
8. Глазкова Л.К. Практические аспекты персистентной хламидийной инфекции. *Венеролог.* 2005; 2: 4-12.
9. Гомберг М.А. Репродуктивное здоровье и инфекции, вызванные Chlamydia trachomatis. *Гинекология.* 2011; 1(13): 13-17.
10. Гранитов В.М. Хламидиозы. *Мед.книга.* 2000; 192.
11. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнов С.В., Савченко А.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей. Новосибирск: Наука, 2009. – 274 с.
12. Мавров Г.И., Чинов Г.П. Роль цитокинов в патогенезе хламидиоза. *Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии*. 2004; 1: 53-59.
13. Максикова Т.М., Калягин А.Н., Пивень Д.В. Эффективность применения дигидрокверцетина у лиц, занимающихся в группах здоровья. *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 6: 127-130.
14. Плахова К.И., Волков И.А., Хайруллин Р.Ф. и соавт. Методология исследования молекулярных маркеров индивидуального генетического риска развития осложнений урогенитальной хламидийной инфекции. *Вестник дерматологии и венерологии.*2011; 6: 41-48.
15. Потемкина Е.Е., Позднякова Р.З, Манукян Л.М. / Пособие по лабор. клинич. иммунологии - М.: Изд-во Р.У. Дружбы народов, 2003. С.283
16. Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств. / Под ред. Г.Л. Вышковского. 16 выпук. - М.: РЛС – 2008, 2007. – 1456 с.
17. Рюмин Д.В. Персистирующая хламидийная инфекция. *Вестник последипломного медицинского образования.* 2000; 2: 8-15.
18. Сидорова И.С., Алешкин В.А, Афанасьев С.С. Эффективность комплексной терапии урогенитального хламидиоза с применением иммунокорригирующих препаратов. *Акушерство и гинекология.* 2002; 4: 38-41.
19. Янова Л.В. Иммуномодулирующая терапия в комплексном лечении урогенитального хламидиоза у женщин. Авто-

реф. дис… кан.мед. наук. С. Петербург, 2008.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR) 2010; 12: 1-114.
21. Haggerty C. L., Gottlieb S. L., Taylor B. D., Low N., Xu F, and Ness R. B. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. *Journal of Infectious Diseases*.2010; 2: 134–155.
22. Lau C.Y., Qureshi A.K. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex. Transm. Dis*. 2002; 29(9): 497–502.
23. No authors listed. CDC Grand Rounds: Chlamydia. *MMWR Morbib. Mortal. Wkly Rep.* 2011; 60(12): 370–373.
24. WHO. Prevention and control of sexually transmitted infections: draft global strategy, 2006. Available from: http://www.who.int/reproductive-health/docs/stis_strategy.pdf.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Малова Ирина Олеговна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии ФПК и ППС Иркутского государственного медицинского университета, г. Иркутск.
664025, г. Иркутск, ул. Российская, 16.
Тел.: (3952) 242313.
E-mail: marinakartina@mail.ru

УДК 616.981.71: 616.988.25-002.954.2-07

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ С ПРИРОДНОЙ ОЧАГОВОСТЬЮ (КЛЕЩЕВОЙ РИККЕТСИОЗ, ИКСОДОВЫЙ КЛЕЩЕВОЙ БОРРЕЛИОЗ)

[1]Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
[2] «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва

Бесхлебова О.В.[1] , Гранитов В.М.[1], Дедков В.Г.[2]

В статье представлена оценка диагностической эффективности двух современных лабораторных методов диагностики клещевых природно-очаговых инфекций – серологического и молекулярно-биологического. Сравнительное изучение информативности ИФА и ПЦР в диагностике клещевого риккетсиоза (КР) показало, что с наибольшей частотой (90,0%) подтверждало клинический диагноз КР серологическое исследование (ИФА). Диагностическая значимость ПЦР при выявлении ДНК риккетсий в кожных биоптатах составила 81,5%. Эффективность этого метода при выявлении ДНК риккетсий в сыворотке крови – 11,8%, в цельной крови – 5,5%. Метод иммуночипов для диагностики иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) показывает максимальную диагностическую ценность на третьей неделе болезни. Его диагностическую эффективность на 30,6% повышает исследование парных сывороток, забранных с интервалом в 7-10 дней. Исследование методом ПЦР сывороток и цельной крови от больных имеет низкую диагностическую значимость и не может быть рекомендовано в качестве рутинного метода диагностики ИКБ.
Ключевые слова: *клещевой риккетсиоз, иксодовый клещевой боррелиоз, иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция, иммуночип.*

The article presents an assessment of diagnostic efficiency of two modern methods of laboratory diagnostics of tick-borne infections – serological and molecular biological. A comparative study of information content of ELISA and PCR in diagnostics of tick-borne ricketsiosis (TBR) showed that serological method had the highest frequency (90,0 %) in confirming of clinical diagnosis TBR. The diagnostic value of PCR in the detection of DNA of Rickettsia in skin biopsy specimens was 81,5%. The effectiveness of this method in the detection of DNA of Rickettsia in serum was 11,8%, in whole blood – 5,5%. Immunochip method for the diagnosis of ixodic tick-borne borreliosis showed the maximum diagnostic value on the third week of the disease. The study of paired sera, taken with an interval of 7-10 days, increased its diagnostic efficiency by 30,6%. The study by PCR, using serum and blood from patients, had a low diagnostic value and cannot be recommended as a routine method for diagnosis of ixodic tick-borne borreliosis.
Key words: *tick-borne rickettsiosis, ixodics tick-borne borreliosis, enzyme-linked immunosorbent assay, polimerase chain reaction, an immunochip.*

Актуальность

С начала XXI века на территории различных регионов Российской Федерации отмечается высокий уровень заболеваемости клещевыми инфекциями с природной очаговостью [1, 2].

По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека за 2016 год, в России в структуре заболеваемости клещевыми инфекциями доминирует иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) с уровнем заболеваемости 4,18 на 100 тыс. населения. Далее клещевой энцефалит (КЭ) и сибирский клещевой тиф (СКТ) – 1,39 и 1,06 на 100 тыс. населения соответственно. Уровень заболеваемости «новыми» клещевыми инфекциями на территории РФ невысок (гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) – 0,04, моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ) – 0,01 на 100 тыс. населения).

К настоящему времени более 50 субъектов России являются эндемичными по ряду клещевых инфекций [3]. Наличие регионарных особенностей распространенности и клинической картины этих заболеваний диктует необходимость их комплексного изучения в каждом из субъектов России. Несмотря на то, что имеется ряд работ, отражающих клиническую картину и лабораторную диагностику данной группы болезней в контексте регионарной патологии, остаются актуальными принципиальные вопросы, касающиеся распространенности и структуры клещевых инфекций на территории страны [3]. Для решения этих вопросов необходимо в первую очередь улучшение качества диагностики клещевых природно-очаговых инфекций.

Диагностика СКТ в эндемичных по нему регионах основывается, как правило, на клинико-эпидемиологических данных и в типичных

случаях не вызывает затруднения [4]. Однако возможность атипичного течения заболевания, наличие сопряженных ареалов и выраженная схожесть клинических проявлений с другими риккетсиозами группы клещевых пятнистых лихорадок (КПЛ) диктует необходимость лабораторной верификации диагноза.

На сегодняшний день на территории Российской Федерации лабораторная диагностика СКТ осуществляется на основании утвержденных методических документов [5], где регламентированы только серологические методы обследования, основанные на выявлении антигена R. sibirica. К сожалению, они непригодны для видоспецифической верификации других риккетсий (например, R. heilongjiangensis), поскольку для риккетсий группы КПЛ характерны перекрестные сывороточные реакции [6; 7; 8; 9].

При наличии патогномоничного синдрома – мигрирующей эритемы, а также характерного эпидемиологического анамнеза (пребывание на эндемичной территории, факт присасывания клеща, соответствие сезона) диагноз ИКБ не вызывает сомнений [10; 11]. Тем не менее широкое распространение безэритемных форм ИКБ и возникновение клинических проявлений ИКБ в любой последовательности и комбинации диктует необходимость использования лабораторных методов диагностики. Несмотря на разнообразие лабораторных методов, в России к настоящему времени нет единых алгоритмов и критериев лабораторной диагностики ИКБ на разных стадиях болезни, что, несомненно, требует стандартизации и совершенствования верификации диагноза ИКБ.

Цель исследования

Определить особенности лабораторной диагностики клещевых природно-очаговых инфекций (сибирский клещевой тиф, иксодовый клещевой боррелиоз).

Задачи исследования

1. Верифицировать диагноз клещевых инфекций при помощи лабораторных методов с одновременным исследованием нескольких биологических материалов от больных.

2. Оценить диагностическую эффективность серологических и молекулярно-биологических методов исследования в диагностике СКТ и ИКБ.

3. Провести сравнительный анализ диагностической значимости указанных методов исследования.

Материалы и методы

В течение 2013-2016 гг. было обследовано 213 больных, госпитализированных в инфекционное отделение КГБУЗ «Городская больница №5» г. Барнаула, Алтайского края с различными заболеваниями, передающимися иксодовыми клещами. Исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Помимо клинического и общелабораторного обследования, всем пациентам выполнялись молекулярно-биологические и серологические исследования.

Верифицирующие методы лабораторной диагностики выполнялись на базе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (ФБУН ЦНИИЭ), г. Москва.

Материалом для молекулярно-биологических методов исследования служили цельная венозная кровь, парные сыворотки крови больного, забранные в первые сутки поступления пациентов в стационар (4,7+0,2 день болезни) и в динамике через 7-10 дней.

Биоптаты (корочки) с места первичного аффекта, в тех случаях, когда их получение являлось возможным, забирались с помощью стерильного пинцета в среднем на 8±0,3 день болезни и до исследования хранились в 70° этиловом спирте в морозильной камере при температуре минус 20°С.

Нуклеиновые кислоты экстрагировали индивидуально из каждой пробы цельной крови и сыворотки, а также из биоптатов, используя набор «АмплиПрайм РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИЭ) в соответствии с рекомендациями производителя [12].

Обнаружение вируса КЭ, Borellia burgdorferi sl, Anaplasma phagocytophilum, Ehrlichia chaffeensis / Ehrlichia muris осуществлялось после предварительной экстракции нуклеиновых кислот методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с помощью набора реагентов «АмплиСенс TBEV, B.burgdorferi sl, A. phagocytophilum, E.chaffeensis/E.muris-FL» (ФБУН ЦНИИЭ) в соответствии с протоколом, рекомендуемым производителем [13].

Обнаружение риккетсий группы КПЛ проводилось методом ПЦР в режиме реального времени, предложенном J. Stenos et al. [14] в модификации ФБУН ЦНИИЭ. Последующее типирование риккетсий в положительных образцах осуществляли с помощью подтверждающей ПЦР и секвенирования двух фрагментов генов цитратсинтазы gltA и белка наружной мембраны OmpA. Секвенирование полученных фрагментов осуществляли с помощью прибора для автоматического капиллярного секвенирования «ABI-Prism 3500 XL device» (Applied Biosystems, USA). Полученные сиквенсы сравнивали с референсными последовательностями R. spp., представленными в GenBank NCBI, и на основании максималь-

ной гомологии определяли их видовую принадлежность.

Материалом для серологического исследования служили парные сыворотки, полученные из венозной крови больного. Первая сыворотка забиралась в день поступления больного в стационар (4,7+0,2 день болезни), вторая – через 7-10 дней. Обнаружение специфических антител класса IgM и IgG к возбудителям МЭЧ и ГАЧ методом иммуноферментного анализа (ИФА) проводили в коммерческих иммуноферментных тест-системах «МЭЧ-ИФА-IgM», «МЭЧ-ИФА-IgG» и «ГАЧ-ИФА-IgM», «ГАЧ-ИФА-IgG» производства ООО «Омникс», (г. Санкт-Петербург).

Обнаружение специфических антител класса IgM и IgG к возбудителю КЭ осуществляли с помощью коммерческих иммуноферментных тест-систем «TBEvirus (FSME) IgM ELISA» и «TBEvirus (FSME) IgG ELISA» (Humburg, Germany). В связи с наличием перекрестной серологической реакции между риккетсиями группы КПЛ специфические антитела класса IgM и IgG к возбудителю КР определялись в тест-системе «Rickettsia conorii ELISA IgM/IgG» (Vircell, Spain) в соответствии с инструкцией производителя.

Исследование сывороток на наличие антител к возбудителям клещевого боррелиоза проводили с помощью набора реагентов «ИммуноЧип Боррелиоз» производства ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. Данный набор реагентов позволяет за одну постановку дифференцированно выявлять большой спектр антител классов IgG и IgM к антигенам боррелий Borrelia afzelii и Borrelia garinii – основным патогенным геновидам, широко распространенным на территории России.

Критерии диагноза клещевых инфекций

В 28 (20,1%) случаях диагноз КР был установлен на основании клинико-эпидемиологических данных (присасывание и/или наползание клеща, наличие лихорадочно-интоксикационного синдрома, характерной экзантемы, первичного аффекта и регионарного лимфаденита). В остальных случаях (79,9%) диагноз КР был установлен на основании типирования ДНК риккетсий в различных биологических материалах от больных (кожный биоптат, сгусток цельной крови, сыворотка крови) и/или обнаружения антител класса Ig M методом ИФА в парных сыворотках с нарастанием коэффициента серопозитивности, либо только во второй сыворотке при отрицательных результатах в первой. При этом у всех пациентов с КР отсутствовали маркеры других клещевых инфекций.

Диагноз ИКБ у 10 (21,7%) человек установлен на основании данных эпидемиологического анамнеза (присасывание или наползание клеща), а также наличия на теле эритемы 3-5 и более сантиметров в диаметре. У остальных 36 (78,3%) диагноз подтвержден серологически – определением антител класса IgM на иммуночипах к различным антигенам боррелий в парных сыворотках или только во второй сыворотке при отрицательных результатах в первой. При этом у всех пациентов с ИКБ отсутствовали маркеры других клещевых инфекций.

Диагноз КЭ (4 человека), ГАЧ (1 человек) установлен на основании обнаружения антител класса Ig M методом ИФА во второй сыворотке крови от больных при условии отсутствия маркеров других клещевых инфекций.

Диагноз клещевых микст-инфекций (23 человека) установлен на основании обнаружения антител класса Ig M методом ИФА (иммуночипов для ИКБ) к искомым возбудителям и / или типирования ДНК возбудителей в различных биологических материалах от больных (для КР).

В работе использованы различные методы статистической обработки в зависимости от типа случайных величин и поставленной задачи исследования.

Для сравнения частот качественных признаков в независимых выборках использовали критерий $\chi 2$. При наличии малых частот (менее 10) для данного критерия использовали поправку Йейтса на непрерывность. При частотах меньше 5 использовали метод четырехпольных таблиц сопряженности Фишера. Зависимость между признаками определяли при помощи метода ранговой корреляции Спирмена.

Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $p<0,05$. Обработку и графическое представление данных проводили с помощью компьютерных программ Statistica 10.0 (русифицированная версия), Excel 2007.

Результаты исследования

Диагнозы госпитализированных больных: 139 (65,3%) пациентов с диагнозом «клещевой риккетсиоз», в т.ч. в одном случае КР, вызванный R. heilongjiangensis, 46 (21,6%) – с диагнозом «иксодовый клещевой боррелиоз», 4 (1,8%) – клещевой энцефалит, и у одного больного диагностирован гранулоцитарный анаплазмоз. У 23 (10,8%) больных выявлена микст-инфекция, обусловленная возбудителями этих заболеваний в различных сочетаниях.

При изучении диагностической значимости ПЦР и серологического метода (ИФА) использованы данные результатов обследования больных, имевших лабораторно верифицированный диагноз КР (110 человек). Всего от этих пациентов было забрано и исследовано методом ПЦР в режиме реального времени, предложенном J. Stenos et al. (2005), в модификации ФБУН ЦНИИЭ с последующим типирующим секвенированием полученных ампликонов 27

биоптатов с места первичного аффекта (корочек), 110 образцов цельной крови (сгустки) и 110 парных сывороток, забранных с интервалом в 7-10 дней.

У «ПЦР-позитивных» больных ДНК Rickettsia sibirica sensu stricto была обнаружена в различных биологических материалах: биоптат с места первичного аффекта, сыворотка крови, сгусток крови.

При исследовании образцов кожных биоптатов, забранных на 8,0+0,3 день болезни (на фоне антибиотикотерапии), получено 22 положительных и 5 отрицательных результатов. Диагностическая значимость ПЦР при выявлении ДНК риккетсий в кожных биоптатах составила 81,5%.

При исследовании образцов сыворотки получено 13 положительных и 97 отрицательных результатов, при исследовании сгустка цельной крови – 6 и 104 результатов соответственно. Эффективность метода при выявлении ДНК риккетсий в сыворотке крови – 11,8%, в цельной крови – 5,5%. Одновременное исследование образцов цельной крови и сывороток у больных КР позволило повысить выявляемость ДНК риккетсий лишь до 17,3%. Стоит отметить, что ДНК риккетсий обнаруживались только в первой сыворотке, забранной на 4,7+0,2 день болезни до начала этиотропной терапии. Наличие достоверных различий частоты положительных результатов при исследовании методом ПЦР биоптата с места первичного аффекта и первой сыворотки крови ($p<0,05$) свидетельствует о высокой диагностической значимости метода ПЦР при исследовании биоптатов с места первичного аффекта. Несомненным достоинством ПЦР является и возможность последующего типирующего секвенирования полученных ампликонов патогена с целью его видовой дифференцировки, что является актуальным для регионов, в которых одновременно встречаются различные риккетсии из группы возбудителей КПЛ.

При исследовании образцов сыворотки методом ИФА антитела класса Ig M к риккетсиям группы КПЛ определялись в 99 пробах, и 11 образцов дали отрицательные результаты. Таким образом, эффективность метода ИФА при выявлении антител к риккетсиям группы КПЛ у больных КР составила 90,0%. У 44 человек (44,4%) антитела класса Ig M к риккетсиям группы КПЛ определялись в первой сыворотке. Исследование же парных сывороток, забранных с интервалом 7-10 дней, позволило повысить выявляемость антител класса Ig M на 55,6%.

Сравнительный анализ результатов ИФА и ПЦР сыворотки крови у пациентов с верифицированным диагнозом КР показал, что совпадение положительных результатов имело место лишь в 10 (9,1%) случаях. При этом имеются достоверные отличия частоты положительных результатов при использовании ИФА в сравнении с ПЦР и отсутствует корреляционная связь между ними ($r=0,1$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что метод ИФА в диагностике КР является достаточно эффективным при условии исследования парных сывороток, забранных с интервалом в 7-10 дней.

Особенности лабораторной диагностики иксодового клещевого боррелиоза

В период с 2013 по 2016 год под наблюдением находилось 46 пациентов с иксодовым клещевым боррелиозом, в т.ч. 10 человек с безэритемной формой (21,7%).

Выявление ДНК боррелий в сыворотках крови больных осуществлялось методом ПЦР в режиме реального времени с помощью набора реагентов «АмплиСенс TBEV, B.burgdorferi sl, A. phagocytophilum, E.chaffeensis/E.muris-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии). Исследования сывороток у всех больных дали отрицательные результаты, что не противоречит литературным данным о низкой чувствительности ПЦР при исследовании данного биологического материала [15; 16].

С учетом наличия безэритемных форм заболевания, а также низкой чувствительности ПЦР, установление диагноза ИКБ только на основании клинико-эпидемиологических данных представляет определенные трудности и требует обследования пациентов серологическими методами.

Серологическое обследование пациентов включало в себя исследование парных сывороток, забранных в первый день поступления больных в стационар и в дальнейшем в динамике – через 7-10 дней, методом иммуночипов с использованием диагностической системы «ИммуноЧип Боррелиоз» производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Данный метод позволяет выявлять антитела класса Ig M и Ig G к различным антигенам боррелий.

В случаях постановки диагноза на основании клинико-эпидемиологических данных (21,7%) первые сыворотки крови были забраны в день поступления пациентов в стационар, что соответствовало 2,0+0,3 дню болезни и в динамике на 7-10-й день стационарного лечения (9,6+0,5 день болезни).

У 36 человек (78,3%) диагноз подтвержден серологически – определением антител класса Ig M к различным антигенам боррелий: в парных сыворотках крови – у 25 человек (64,4%), и у 11 человек (30,6%) – только во второй сыворотке. У пациентов, у которых антитела класса Ig M определялись уже в первой сыворотке, она была забрана на 8,1+1,1 день болезни (т.е. на второй неделе заболевания). При отсутствии антител

класса Ig M в первой сыворотке крови, но наличии их во второй сыворотке первая сыворотка была забрана на первой неделе заболевания (2,6+0,3 день болезни) (p<0,05). Вторая сыворотка крови у больных с серологическим подтверждением диагноза была забрана на 21,4+1,4 день болезни (т.е. в конце третьей недели заболевания), т.е. позже, чем у пациентов без серологического подтверждения диагноза (9,6+0,5 день болезни), (p<0,05). Это обусловлено длительностью пребывания больных в стационаре.

Таким образом, серологическая диагностика ИКБ с определением антител к различным антигенам боррелий методом иммуночипов эффективна при заборе биологического материала со второй недели болезни. При соблюдении этого условия метод парных сывороток позволяет повысить выявляемость Ig M на 30,6%. Наибольшая частота положительных результатов наблюдается в конце третьей недели болезни (21,4+1,4 день болезни).

Обсуждение полученных результатов

Комплексный подход к проведению обследования больных клещевыми инфекциями с одновременным использованием молекулярно-генетических и серологических методов исследования позволил верифицировать диагноз клещевых инфекций у всех 213 пациентов. Также благодаря комплексному обследованию больных на весь спектр клещевых инфекций установлено, что одновременное инфицирование лиц при нападении клещей несколькими возбудителями составляет 10,8%.

Сравнительное изучение информативности двух современных лабораторных методов диагностики – ИФА и ПЦР – в диагностике КР показало, что с наибольшей частотой (90,0 %) подтверждало клинический диагноз КР серологическое исследование (ИФА). При этом исследование парных сывороток, забранных с интервалом 7-10 дней, позволило повысить выявляемость антител класса Ig M на 55,6%.

Низкая эффективность метода ПЦР при выявлении ДНК риккетсий в сыворотке крови (11,8%) и в цельной крови (5,5%), возможность обнаружения возбудителя только в первой сыворотке, забранной до начала этиотропной терапии, не позволяет рекомендовать этот метод в качестве рутинной диагностики КР.

Диагностическая значимость ПЦР при выявлении ДНК риккетсий в кожных биоптатах составила 81,5%. Наличие достоверных различий частоты положительных результатов при исследовании методом ПЦР биоптата с места первичного аффекта и первой сыворотки крови (p<0,05) свидетельствует о высокой диагностической значимости метода ПЦР при исследовании биоптатов даже на фоне проведения этиотропной терапии на 8,0+0,3 день болезни.

Серологическое подтверждение диагноза было у 78,3% всех пациентов с ИКБ. Исследование парных сывороток позволило повысить выявляемость Ig M на 30,6%. При этом у пациентов, у которых антитела класса Ig M определялись уже в первой сыворотке, она была забрана достоверно позже (на 8,1+1,1 день болезни), чем у пациентов без серологического подтверждения диагноза (на 2,0+0,3 день болезни). Во всех случаях ИКБ в сыворотке, забранной в конце третьей недели болезни (21,4+1,4 день болезни), были обнаружены специфические антитела класса Ig M к боррелиям.

Ни у одного из пациентов с серологически подтвержденным диагнозом ИКБ методом ПЦР в режиме реального времени в сыворотке крови не была обнаружена ДНК боррелий. Таким образом, метод иммуночипов может быть рекомендован в качестве основного метода подтверждения диагноза ИКБ. Данный метод показывает свою эффективность при исследовании сывороток начиная со второй недели заболевания. Максимальная диагностическая ценность серологического обследования наблюдается на третьей неделе болезни. Исследование методом ПЦР сывороток и цельной крови от больных не может рекомендоваться в качестве рутинного метода диагностики ИКБ.

Выводы

1. Лабораторная диагностика клещевых инфекций требует обязательного использования одновременно нескольких методов исследования.
2. Для лабораторной диагностики КР ведущим методом является ИФА, позволяющий подтвердить диагноз у 90,0% больных.
3. Метод ПЦР при диагностике КР показывает наибольшую диагностическую эффективность при исследовании кожных биоптатов с места первичного аффекта (81,5%).
4. Метод иммуночипов является эффективным лабораторным методом диагностики ИКБ при условии его использования со второй недели болезни.

Список литературы

1. Аитов К. Природно-очаговые трансмиссивные клещевые инфекции Прибайкалья: автореф. дис. ... д–ра мед. наук. Иркутск, 2005.
2. *Иксодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых: методические рекомендации для врачей*. Под ред. Ю.В. Лобзина и др. СПб.; 2010.
3. Малеев В.В. Обзор европейских рекомендаций по диагностике клещевых бактериальных инфекций. *Клинич. микробиология, антимикробная химиотерапия*. 2005; 7(2): 130–153.

4. Granitov V., Shpynov S., Beshlebova O.et al. New evidence on tick-born rickettsioses in the Altai region of Russia using primary lesion, serum and blood clots of molecular and serological study. *Microbes and Infection*. 2015; 17: 862-865.
5. Ястребов В.К. и др. *Эпидемиологический надзор за клещевым риккетсиозом. Иммунодиагностика заболевания и методы выявления возбудителя: методические рекомендации*. Омск, 1992.
6. Абрамова Н.В., Рудаков Н.В., Пеньевская Н.А. и др. Апробация иммуноферментного анализа для серологической диагностики инфекций, вызываемых риккетсиями группы клещевой пятнистой лихорадки. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010; 1(50): 17–21.
7. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Самойленко И.Е. и др. Генетическая идентификация риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки, изолированных в очагах клещевого риккетсиоза. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2004; 5: 43–48.
8. Медянников О.Ю. Клинико–эпидемиологическая характеристика клещевого риккетсиоза, вызываемого R. heilongjiangensis на Дальнем Востоке : автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2004.
9. Brouqui P., Parola P., Fournier P.E., Raoult D. Spotted fever rickettsioses in southern and eastern Europe. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007; 49(1): 2–12.
10. Липов А.В., Товмасян В.Э., Корой П.В. Болезнь-Лайма: обзор литературы и клинический случай. *Вестник молодого ученого*. 2017; 2: 39–47.
11. Dessau R.B., A.P. van Dam, Fingerle V. et al. To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Infect*. 2017; - pii: S1198-743X(17)30488-3. - doi: 10.1016/j.cmi.2017.08.025.
12. Инструкция по применению комплекта реагентов для экстракции РНК/ДНК из клинического материала «Ампли-Прайм РИБО–преп». 2012.
13. Инструкция по применению набора реагентов для выявления РНК/ДНК возбудителей инфекций, передающихся иксодовыми клещами TBEV, Borellia burgdorferi sl, Anaplasma phagocytophilum, Ehrlichia chaffeensis / Ehrlichia muris, в биологическом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно–флуоресцентной детекцией «АмплиСенс» TBEV, B. burgdorferi sl, A. phagocytophilum, E. chaffeensis / E. muris–FL» АмплиСенс [электронный ресурс]. ФБУН «Центральный научно–исследовательский институт эпидемиологии» РФ. М., 2012.
14. Stenos J., Graves S.R., Unsworth N.B. A highly sensitive and specific real–time PCR assay for the detection of spotted fever and typhus group rickettsiae. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2005; 73 (6): 1083–1085.
15. Goodman J.L., Bradley J.F., Ross A.E. et al. Bloodstream invasion in early Lyme disease: results from a prospective, controlled, blinded study using the polymerase chain reaction. *Am. J. Med*. 1995; 99: 6–12.
16. Benach J.L., Bosler E.M., Hanrahan J.P. et al. Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. *N. Engl. J. Med*. 1983; 308: 740–742.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Бесхлебова Ольга Васильевна, ассистент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии, Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
Тел: 9-961-995-04-80.
E-mail: olg.deriglazova@yandex.ru

УДК 616.5-004:616.5-007.23:615.262:615.355

ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПИИ СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКОГО ЛИХЕНА НАРУЖНЫХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Кондратьева Ю.С., Филинова С.О.

В статье приведены литературные данные о склероатрофическом лихене с локализацией заболевания в области наружных половых органов у женщин. Описана этиология, патогенез заболевания, особенности клинических форм, приведены современные схемы лечения. Получены собственные результаты клинического наблюдения и терапии склероатрофического лихена наружных половых органов с применением ферментного препарата в виде суппозиториев. Полученные данные позволяют рекомендовать данный препарат в комплексной терапии склероатрофических процессов в области гениталий у женщин.
Ключевые слова: *склероатрофический лихен, генитальные формы, диагностика, лечение.*

The article presents literature data on lichen sclerosis localized in female external genital organs. There are described the etiology, disease pathogenesis, features of clinical forms, given modern treatment regimens. There are obtained the results of clinical observation and treatment of lichen sclerosis of external genital organs with the use of the enzyme preparation in the form of suppositories. The data obtained allow to recommend the stated drug in the treatment of lichen sclerosis processes in the genital area in women.
Key words*: lichen sclerosis, genital forms, diagnostics, treatment.*

Склероатрофический лихен (*lichen sclerosus et atrophicus*) является медленно прогрессирующим хроническим заболеванием с выраженной очаговой атрофией кожи и слизистых оболочек, имеющим нередко локализацию и в области гениталий у женщин [1].

Данное заболевание представляет научный и клинический интерес, так как в настоящее время регистрируется рост числа больных склероатрофическим лихеном (САЛ) во всех странах, а появление значительного количества случаев заболевания у девочек, девушек и молодых женщин вызывает интерес специалистов к вопросам клиники, диагностики и лечения данной патологии [1-4].

САЛ впервые описан в 1889 году французским дерматологом *F. H. Hallopeau* (1842-1919) [1]. Нозологическая принадлежность САЛ четко не определена, однако большинство авторов считают заболевание разновидностью поверхностной склеродермии, некоторые – как вариант красного плоского лишая [1, 2, 4, 5, 6]. Гребенников В.А. и Чилимова Р.А. (1983) указали, что при склероатрофическом лихене, в отличие от атрофической формы красного плоского лишая, отсутствует зуд в очагах поражения [5]. Некоторые авторы рассматривают склероатрофический лихен как самостоятельное заболевание, занимающее промежуточное положение между склеродермией и красным плоским лишаем, а при локализации на половых органах отождествляют с краурозом [7]. В зарубежной литературе САЛ рассматривают как самостоятельную нозологическую единицу [4-6, 8]. Женщины болеют в 4-10 раз чаще мужчин [3]. Склероатрофический лихен может сочетаться с типичными проявлениями красного плоского лишая, очаговой склеродермии, описаны случаи сочетания с системной склеродермией [1]. По данным зарубежных исследователей, при локализации САЛ на половых органах процесс может осложниться развитием плоскоклеточного рака [5]. Carlietal P. с соавт. (2003), наблюдали ассоциацию склероатрофического лихена с плоскоклеточным раком на фоне папилломавирусной инфекции [6].

Точная причина возникновения САЛ не известна. Изучен ряд факторов, которые могут принимать участие в развитии заболевания. В частности, *генетические факторы:* прослеживается четкая связь с семейным анамнезом, описаны семейные случаи САЛ у близнецов, сестер, матери и дочери, и, по данным исследователей, развитие САЛ и его степень выраженности были связаны с наследованием ряда генов [7].

Экстрагенитальный САЛ часто сочетается с локализованной склеродермией, что заставляет сделать выводы о наличии общего патомеханизма этих заболеваний [7]. По данным зарубежных исследований, у 67% пациентов с САЛ определялись низкие титры аутоантител против белка внеклеточного матрикса 1 (ECM-1) и коллагена XII, из чего следует вывод об аутоиммунном патогенезе заболевания [9]. Иногда развитие САЛ связывают с местным повреждением кожи. Пусковым механизмом развития САЛ может быть механическая травма

в зоне старых рубцов, радиационное облучение кожи при лучевой терапии, потертости кожи, хроническое раздражение кожи мочой у больных сахарным диабетом [9]. Некоторые авторы отмечают нейроэндокринные механизмы развития заболевания, в частности, дисгормональные сдвиги в системе гипофиз-надпочечники-яичники [8]. Наиболее часто САЛ наблюдается у девочек в пубертатном периоде, что может быть связано с низким уровнем эстрогенов, вследствие чего характерны более поздние сроки полового созревания, менструальная дисфункция. Также склероатрофический процесс развивается на фоне эндокринных нарушений, связанных со старением и прекращением репродуктивных функций организма. У женщин, находящихся в климактерическом и постклимактерическом периодах, заболевание проявляется поражением вульвы и перианальной области и принимает упорный рецидивирующий характер, заканчивающийся дистрофией вульвы [1]. В патогенезе этих нарушений имеют значения воспалительные заболевания органов малого таза, недостаточный уровень эстрогенов, прогестерона и некоторых других гормонов, участвующих в синтезе коллагена и других компонентов соединительной ткани, нарушение микроциркуляции, эластичности и тонуса периферических сосудов [10, 11].

Основными жалобами, предъявляемыми больными САЛ наружных половых органов, являются изменения кожи, чувство уплотнения, стянутости, онемения, зуд, боль, дизурия, половые контакты становятся болезненными [3]. Очаги поражения могут быть единичными или множественными, иметь различные очертания – округлые, овальные, линейные, неправильные, и цвет – в зависимости от стадии заболевания от ярко-розового до белого с желтоватым оттенком. Поверхность очагов имеет восковидный блеск, периферическая зона при этом цианотичная. В зависимости от стадии патологического процесса могут быть выражены явления индурации или атрофии. Все эти явления, помимо неприятных субъективных ощущений, причиняют больным значительные моральные страдания и существенно снижают качество их жизни, так как являются серьезным косметическим дефектом.

Высыпания имеют склонность к спонтанному разрешению, оставляя атрофические гипопигментные или амеланотические пятна. Поражение гениталий может быть изолированным и отличается большим разнообразием клинических проявлений [7]. Выделяют следующие клинические разновидности генитального склероатрофического лихена: папулезная, эритематозно-отечная, витилигинозная, буллезная, атрофическая и эрозивно-язвенная форма. Достаточно часто склероатрофический лихен вульвы переходит в крауроз, для которого характерны развитие склерозирования и потеря подвижности тканей, субъективно крауроз сопровождается интенсивным зудом [7].

Патоморфологическая картина САЛ представлена атрофией эпидермиса, гиперкератозом с фолликулярными пробками, вакуольной дистрофией базального слоя. В дерме, непосредственно под эпидермисом, имеется отек с гомогенизацией коллагеновых волокон, под которым располагается полосовидный инфильтрат из лимфоцитов с примесью гистиоцитов. При буллезной форме в зоне отека образуется пузырь, а инфильтрат становится менее интенсивным [7].

Основная цель терапии САЛ – замедлить прогрессирование болезни, достичь стабилизации процесса, а затем регресса клинической картины, поэтому лечение должно быть своевременным, многокомпонентным и патогенетически обоснованным. Учитывая вероятность развития рубцовой деформации слизистой половых органов у больных, проводится анализ клинических проявлений, исходов и активный поиск эффективных методов лечения.

Комплекс лечебных мероприятий при лечении генитальных поражений в случае очаговой склеродермии и САЛ определяется тремя патогенетическими звеньями: избыточным фиброзообразованием, нарушением микроциркуляции и иммунными нарушениями. В настоящее время в терапии САЛ применяются антибактериальные препараты группы пенициллина – бензилпенициллин, пенициллами́н (при непереносимости применяют фузидовую кислоту, оксациллин, ампициллин, амоксициллин), ферменты (лидаза, трипсин, химотрипсин, солкосерил, гиалуронидаза), сосудистые препараты (трентал, пентоксифиллин, ксантиноланикотинат), витамины А, Е, В, D2, никотиновую кислоту. Наружно на очаги поражения наносят глюкокортикоидные мази, также используют солкосериловую, актовегиновую, метилурациловую мази. В подострую стадию назначают физиотерапевтические процедуры: ультразвук, ультрафонофорез, фонофорез с лидазой, фотофорез, электрофорез, тепловые процедуры (парафинотерапия, грязелечение, диатермия), бальнеотерапия [9, 10, 11, 12]. Ряд современных лекарственных средств обладает способностью воздействовать одномоментно на многие патогенетические звенья САЛ. Таким средством является лонгидаза, относящаяся к группе ферментативных лекарственных препаратов. В комплексной терапии бляшечной склеродермии лонгидаза применяется в виде раствора 3000МЕ для внутримышечных инъекций [13, 14]. Из-за особенностей кровоснабжения и иннервации области наружных половых органов стабилизация и разрешение процесса происходит в виде

уменьшения местной воспалительной картины, индуративных проявлений, трофических нарушений от медиальных областей вульвы к латеральным, а постепенное снижение чувства зуда, жжения от латеральных участков к области клитора и передней спайки [12, 13]. Результаты биохимических и иммунологических, гистологических исследований свидетельствуют, что лонгидаза не повреждает нормальную соединительную ткань, не оказывает тератогенное и канцерогенное действие [14]. Экспериментальное изучение фармакокинетики суппозиториев позволило выявить, что препарат с высокой скоростью распределяется по организму, хорошо всасывается в кровоток и достигает максимальной концентрации в крови через 1 час, при этом характерно отсутствие тканевой кумуляции. Период полувыведения составляет от 42 до 84 часов. Биодоступность суппозиториев лонгидазы составляет не менее 70% [14]. При назначении в комбинации с другими лекарственными лекарствами следует учитывать возможность увеличения их биодоступности и усиления системного действия.

Приводим свои клинический опыт использования суппозиториев лонгидаза в терапии пациенток с САЛ.

Материалы и методы

На кафедре дерматовенерологии, косметологии и иммунологии Алтайского государственного медицинского университета под наблюдением находилось 16 женщин с диагнозом САЛ наружных половых органов. Возраст пациенток варьировал от 30 до 65 лет. Длительность заболевания составляла от 2 до 15 лет.

Пациентки при обращении отмечали следующие жалобы: изменение кожи в области гениталий имелось у 15 женщин (93, 75%), ощущение чувства уплотнения кожи и слизистых наружных половых органов отмечали 8 пациенток (50%), ощущение стянутости и онемение беспокоило одинаковое количество пациенток – 8 женщин (50%), чувство зуда имелось у 10 пациенток (62,5%), дискомфорт и болезненность при половом акте – 5 женщин (31,25%). У 2 пациенток (12,5%) наблюдалась одновременно и локализация очагов САЛ на коже.

При изучении анамнеза жизни были отмечены сопутствующие соматические заболевания: заболевания бронхолегочной системы у 10 женщин (62,5%): острые респираторные заболевания – тонзиллиты – у 6 женщин (37,5%), ангины – у 4 женщин (25%); также имелась патология эндокринной системы: гипотиреоз у 3 женщин (18,75%) и сахарный диабет у 1 женщины (6,25%). В состоянии менопаузы находилось 5 женщин (31,25%).

Клиническая картина у пациенток была представлена схожими симптомами – множественными и/или единичными очагами, в зависимости от стадии заболевания с разной степенью выраженности цвета, явлений атрофии и склероза. Все пациентки получали лечение: антибактериальные препараты пенициллинового ряда, ангиопротекторы (пентоксифиллин, ксантинола никотинат), препараты, улучшающие микроциркуляцию и обладающие репаративными свойствами (актовегин, солкосерил), витаминно-микроэлементные комплексы. Всем женщинам в составе комплексной терапии были назначен ферментный препарат лонгидаза 3000 МЕ вагинально один раз в два дня – 10 суппозиториев. Наружная терапия включала использование топических глюкокортикостероидных кремов слабой активности в комбинации с гелем актовегин или солкосерил.

Эффективность лечения спустя один месяц оценивали по следующим клиническим показателям: динамика патологического процесса с учетом местной воспалительной картины, индуративных проявлений и трофических нарушений (изменение окраски, снижение сухости кожно-слизистых покровов, исчезновение воспалительной инфильтрации и эпителизации трещин), а также уменьшение или исчезновение зуда и чувства жжения. Динамика клинической картины отражена в рисунке 1. После проведенного лечения такие клинические признаки, как воспалительная инфильтрация, зуд, чувство жжения, были полностью купированы у всех женщин, сухость кожно-слизистых покровов сохранялась у двух женщин (12,5%), появление новых трещин наблюдалось всего у двух пациенток (12,5%).

Результаты и обсуждение

Приводим свои клинические наблюдения:

Клиническое наблюдение 1. Пациентка М., 52 года, считает себя больной в течение 12 лет, когда впервые обнаружила появление пятен на коже груди, а затем спустя четыре года обратила внимание на чрезмерную сухость и трещины в области больших и малых половых губ, сопровождающиеся зудом, изменением цвета и структуры кожи. Гинекологом был выставлен диагноз «вульво-вагинальный кандидоз». Назначенное лечение не дало положительной динамики. Из анамнеза: физиологическая менопауза с 43 лет. Из сопутствующих заболеваний – гипертоническая болезнь, гипотиреоз, медикаментозно компенсированный.

St.localis: Патологический процесс носит распространенный характер и локализован на коже груди, в области наружных половых органах с переходом в перианальную зону. На коже груди несколько очагов размером до 3 см в диаметре, овальной формы с уплотнением в центральной части блестяще-белого цвета. Поражение кожи наружных половых органов

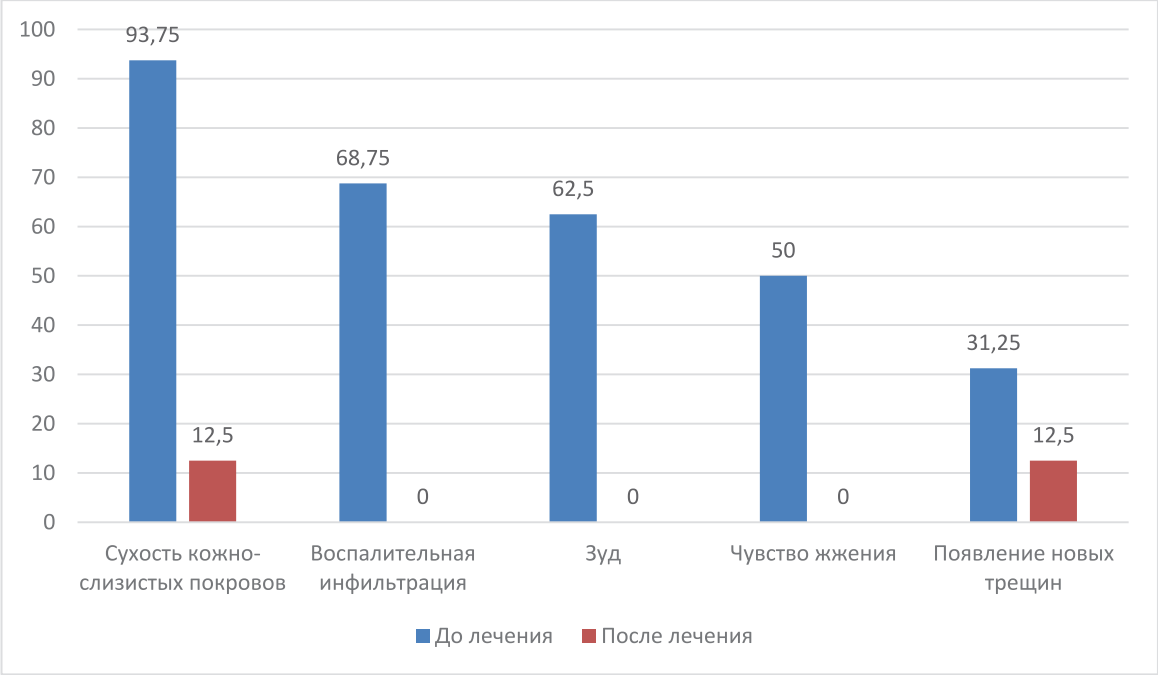


Рисунок 1.
Клинические признаки САЛ наружных половых органов

в виде участков склероза с радиальной складчатостью тканей, депигментированными пятнами, трещинами, кровоточащими болезненными эрозиями на фоне гиперемии и атрофии. Также вокруг пораженных участков определялся бледно-розовый ободок. Имелись начальные признаки стеноза влагалища. Зона атрофического процесса имела очертания «восьмерки» или формы «песочных часов». Субъективно больную беспокоил зуд, чувство жжения, болезненность при мочеиспускании и сухость слизистых НПО. Был выставлен диагноз «склероатрофический лихен кожи и наружных половых органов, эрозивно-язвенная форма». Проведен курс стационарного лечения: бензилпенициллина новокаиновая соль по 600 тыс. ЕД в\м 2 раза в сутки – 20 дней, трентал в\в капельно №10, аевит по 1 капсуле 3 раза в день, суппозитории лонгидаза 3000 МЕ вагинально 10 введений через день, чередуя со свечами триоженаль №10. Наружно на высыпания мазь солкосерил и гидрокортизоновая мазь 1%. По окончании терапии жалоб на зуд, жжение не отмечает. Клинически – уменьшение явлений атрофии и ксероза, заживление трещин. Спустя 2 месяца после лечения отмечается полная эпителизация эрозий, уменьшение явлений атрофии и склероза, прекращение появления новых трещин, купирована болевая симптоматика.

Клиническое наблюдение 2. Пациентка Е., 47 лет, больна в течение 3 лет, когда впервые обнаружила изменение кожи в области НПО, не лечилась, к врачам не обращалась. Из анамнеза: состояние пременопаузы, из сопутствующих заболеваний: сахарный диабет 2 типа.

St.localis: на наружных половых органах с переходом в перианальную область, промежность отмечаются участки атрофии белесоватого цвета на фоне гиперемии и отека больших половых губ. Субъективно больную беспокоил зуд и сухость слизистых НПО, диспареуния. Выставлен диагноз «склероатрофический лихен наружных половых органов, эритематозная форма». Проведен курс амбулаторного лечения: трентал по 100 мг 3 раза в день 1 месяц, аевит по 1 капсуле 3 раза в день, эбастин по 10 мг 1 раз в день 14 дней, суппозитории лонгидаза 3000 МЕ вагинально 10 введений через день, наружно – мазь метилурациловая и крем гидрокортизоновый 1%. По окончании курса терапии субъективных жалоб не отмечает. При осмотре – уменьшение явлений ксероза, атрофии, эритемы.

Анализируя все вышесказанное, можно говорить об эффективности и целесообразности комплексного лечения с включением в схему терапии женщин с атрофическими заболеваниями наружных половых органов ферментного препарата лонгидазы 3000 МЕ в виде суппозиториев. Применение данной схемы лечения в нашем наблюдении позволило купировать полностью воспалительную инфильтрацию, зуд, чувство жжения у всех пациенток, уменьшить сухость кожно-слизистых, появление новых трещин.

Заключение

Таким образом, описанные изменения и приведенные клинические примеры демонстрируют необходимость более внимательного подхода, консультации и лечения данных па-

циенток совместно с гинекологами, эндокринологами. Имеющиеся патологические процессы в области наружных половых органов у женщин, безусловно, причиняют больным значительные моральные страдания и существенно снижают качество их жизни, что необходимо помнить при консультировании и лечении пациенток с данной патологией.

Список литературы

1. Гребенников В.А., Чилимова Р.А. Трансформация склероатрофическоголихена в системную склеродермию. Вестник дерматологии и венерологии. 1983; 1(4):60-63.
2. *Кряжева С. С., Болдырева М. В.* Телеангиэктатическая форма склероатрофическоголихена. Российский журнал кожных и венерических болезней. 1999; 1(6): 27—29.
3. Дерматология: Атлас-справочник: Пер. с англ.: Практика.1999.
4. *Вгассо*G. L.etal. Clinical and histologic effects of topical treatments of vulvar lichen sclerosus. Acriticalevaluation. *J. Reprod. Med*. 1993; 38: 37.
5. Chalmers R. J. G. et al. Lichen sclerosus et atrophicus: a common and distinctive cause of phimosis in boys. *Arch. Dermatol*. 1984; 120: 1025—1027.
6. Friedrich E. G., Kalra P. S. Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosus and the effect of topical testosterone. *N. Engl. J. Med*. 1984; 310: 488—491.
7. Частная дерматология: Медицина. 1965.
8. Chfrles C., Clements P., Furst D. Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategis. *The Lancet*. 2006; 367(9523): 1683-91.
9. Клаус Вольф, Лоуэлл А.Гольдмит, Стивен и Кац и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3-х томах. пер. с англ.; общ.ред.акад. А.А.Кубановой; Издательство Панфилова: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2012.
10. Никитина М.Н., Орешкина Ю.И., Гришко Т.Н. Очаговая склеродермия наружных половых органов. Вестник дерматологии и венерологии. 1983; 8: 39-43.
11. Кулагин В. И., Маркина Е. И. Этиология и патогенез склероатрофического лихена. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003; 1(2):51-52.
12. Sherman V, McPherson T, Baldo M, Salim A, Gao XH, Wojnarowska F. The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J EurAcadDermatolVenereol*. 2010.
13. Склеродермия: Учебное пособие. 2002.
14. Справочник Видаль: лекарственные препараты в России. Москва: ЮБМ Медика Рус; 2014.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Кондратьева Юлия Сергеевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 554578.
E-mail: julia_jsk@mail.ru

УДК 616.314-089.28

ОПТИМИЗАЦИЯ ЭТАПА ПРИМЕРКИ ЦЕЛЬНОКЕРАМИЧЕСКИХ РЕСТАВРАЦИЙ В СТОМАТОЛОГИИ

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

Грохотов И. О., Убраев Р. Е.

В настоящее время цельнокерамические реставрации широко используются в стоматологии. Однако, технология их изготовления достаточно сложна и требует применения большого количества материалов.

Одной из значимых проблем является примерка таких реставраций, особенно виниров, что создает определенные сложности в оценке конечного качества протезов. В связи с этим нами был разработан специальный гель для примерки таких конструкций, который исследовался на экспериментальной модели.

Установлено, что гель удобен в использовании, полностью смывается с поверхности керамической реставрации, обладает достаточной силой фиксации и не оказывает влияния на цвет и прочие эстетические характеристики виниров, что позволяет рекомендовать его к исследованию на клинических этапах.

Ключевые слова: *керамические реставрации, виниры, гель для временной фиксации.*

At the present time, all-ceramic restorations are widely used in dentistry. However, the technology of their manufacture is quite complex and requires a lot of a different materials.

One of the serious problems is the fitting of such restorations, especially veneers, which creates certain difficulties in assessing the final quality of the work. In connection with this, we developed a special gel for the fitting of such restorations, which was studied at the experimental stage.

It is established, that the gel is convenient in use, can be totally removed from the ceramic restoration surface, possess a sufficient force of retention and does not affect the color and other esthetic characteristics of veneers, which allows to recommend it for the study at clinical stages.

Key words*: ceramic restorations, veneers, gel for temporary retention.*

Введение

В настоящее время цельнокерамические реставрации широко используются в стоматологии, поскольку требуют минимально инвазивного препарирования твердых тканей зуба. Кроме того, превосходные свойства цельнокерамических реставраций, такие как цветовая стабильность, механическая прочность, совместимость с тканями пародонта, а также максимальная эстетичность, позволяют рекомендовать их к использованию в большинстве клинических ситуаций [1]. Однако технология их изготовления достаточно сложна и требует применения большого количества материалов [2]. Одной из существенных проблем является примерка таких реставраций, особенно виниров, которые часто не удерживаются на зубе, соответственно, не позволяют точно оценить их качество. Хотя очень важно оценить пассивность посадки, краевое прилегание, плотность контактных пунктов, рельеф поверхности и цвет конструкции таких реставраций в нефиксированном виде и тем самым убедиться, что мы предлагаем пациенту максимально качественный результат ортопедического лечения [3].

Разработаны гели для примерки цельнокерамических конструкций (такие как Variolink II Try in), но использование этих средств в России затруднено по нескольким причинам:

- гель не лицензирован;
- недоступен в розничной продаже;
- высокая стоимость [4].

Поэтому зачастую врачи-стоматологи вынуждены использовать вспомогательные материалы, не предназначенные для этих целей, что некорректно и не всегда удобно.

Цели и задачи исследования

В связи с вышеизложенным целью нашей работы стала разработка нового геля для примерки цельнокерамических реставраций с использованием известных и безопасных для полости рта компонентов, сопоставимого по качеству с импортными аналогами.

Задачи исследования:

1. Анализ литературных данных по актуальности и путям решения проблемы.
2. Разработка состава геля для примерки цельнокерамических реставраций.
3. Экспериментальная апробация разработанного состава на лабораторных моделях.

4. Лабораторная разработка окончательного варианта оптимального по свойствам состава геля и его практическое внедрение.

Материал и методы

Для определения актуальности проблемы нами было проведено анкетирование врачей-стоматологов, которые занимаются изготовлением керамических реставраций, на предмет того, какие средства они используют для их примерки, а также с какими проблемами сталкиваются во время этого этапа.

Методы исследования включали в себя на экспериментальном этапе:

- проверка степени чистоты реставрации после смывания геля с ее поверхности путем окрашивания индикатором;
- проверка силы сцепления реставрации с зубом во время примерки с нанесенным гелем;
- определение цвета реставрации с нанесенным гелем в сравнении с аналогом и с исходным состоянием с помощью аппаратного определения цвета прибором Vita EasyShade;
- определение внешнего вида реставрации с нанесенным гелем под контролем дентальной фотографии.

В качестве средства для примерки был использован разработанный нами гель на глицериновой основе с минеральным наполнителем.

Объектом исследования стали: экспериментальные модели в виде керамических реставраций, а также удаленный зуб с изготовленным на него керамическим виниром.

Результаты и обсуждение

В ходе нашего исследования проводилось анонимное анкетирование врачей-стоматологов в г. Барнауле. На основании анализа его результатов установлено, что 41% стоматологов-ортопедов сталкиваются с проблемами во время примерки цельнокерамических реставраций. Что касается материалов, используемых на данном клиническом этапе, лишь 19% используют Variolink ll Try in, специально предназначенный для этих целей. 19% используют дополнительные материалы, не предназначенные для примерки, например: крем-гель «Корега», коррегирующая масса от Speedox, спрей YETI Dental, гель для УЗИ. К сожалению, 21% стоматологов не используют никакие материалы для примерки, по их мнению, из-за отсутствия материалов или их высокой стоимости. Таким образом, лишь 19% врачей используют на клинических этапах специализированные средства для примерки цельнокерамических реставраций. Подавляющая часть врачей хотела бы использовать новый отечественный состав для примерки виниров, если бы имела такую возможность.

В качестве состава для примерки цельнокерамических виниров использовался разработанный нами водорастворимый гель, включающий неорганический наполнитель, растворенный в глицериновой основе. По физико-химическим свойствам гель был адаптирован для использования согласно существующему аналогу.

В дальнейшем для определения легкости удаления геля после применения провели индикацию его смывания с поверхности реставрации под проточной водой после его предварительного нанесения с выдержкой в течение 5 мин. После чего проводили окрашивание поверхности индикатором с последующим смыванием с различным промежутком времени.

Метод показал, что гель с промежутком в 30 секунд смывается полностью без остатков индикатора, поэтому не может повлиять на прочие применяемые для адгезивной фиксации материалы (рисунок 1).

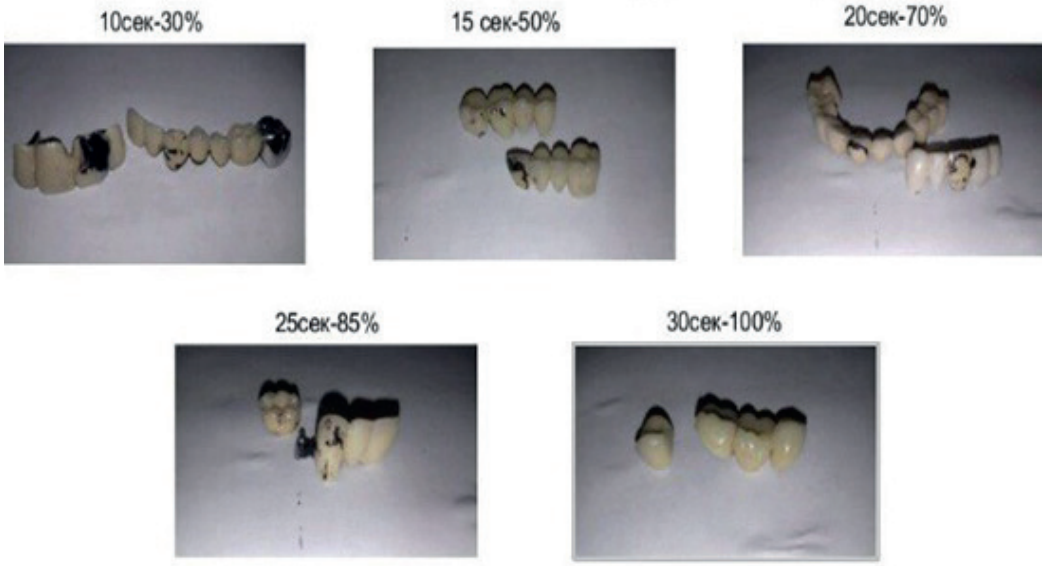


Рисунок 1.
Индикация чистоты смывания геля с поверхности реставрации

Последующим этапом определяли силу фиксации геля, для этого провели сравнение разработанного нами геля с аналогом Variolink II try in. На рисунке предоставлена фотография, наглядно показывающая суть эксперимента, который заключается в том, что каждый материал способен удержать винир от смещения с приложением определенного веса. Максимальные результаты для вариолинка – 3 грамма, для нашего геля – 8 граммов. Таким образом, можно сделать вывод о достаточной силе адгезии геля к поверхностям зуба и реставрации, несколько превышающей импортный аналог.

Далее проводили сравнительную оценку цвета реставрации на лабораторной модели с помощью Vita Easyshade, для этого мы исходно определи цвет реставрации без каких-либо материалов (результат B1 OM3), затем определили цвет реставрации с материалом вариолинк (результат A1 OM3). Разработанный нами гель показал результат (B1 OM3), что совпадает с исходным и доказывает отсутствие влияния средства на цвет керамической реставрации. Данный результат является очень значимым, поскольку изменение цвета во время примерки приводит к неправильной оценке конечного результата и в итоге к негативному восприятию пациентом работы врача-стоматолога.

Анализ дентальных фотографий показал, что разработанный нами гель не влияет на внешний вид реставрации в сравнении с аналогом (Varyolink Tray In), а также при примерке без геля, в частности, на цвет керамического винира и его прилегание к зубу.

Заключение

Итак, согласно результату анкетирования, изучаемая нами проблема является актуальной для врачей-стоматологов, так как большинство из них в г. Барнауле используют материалы, которые не предназначены для примерки керамических реставраций, или вообще не применяют какие-либо средства.

Экспериментальная апробация разработанного нами геля позволяет сделать вывод о его эффективности и безопасности.

Установлено, что гель удобен для примерки цельнокерамических реконструкций, обладает достаточной силой фиксации, не влияет на цвет и прочие характеристики реставрации, что позволяет объективно оценить ее качество. Планируем продолжить наши исследования на клинических этапах.

Список литературы

1. Кулаков А.А., Гветадзе Р.Ш., Кречина Е.К., Гусева И.Е.. Современные технологии в стоматологии. Вестник Росздравнадзора. 2009; 6: 55-60.
2. Жолудев Д.С. Керамические материалы в ортопедической стоматологии. Проблемы стоматологии. 2012; 5: 8-14.
3. Вартанов Т. О. Основные этапы внедрения технологии безметалловых конструкций в практику врача-стоматолога. Сибирский медицинский журнал. 2012; 4: 102-104.
4. Китаева Т.А., Данилина Т.Ф., Салямов Х.Ю., Верстаков Д.В. Современные технологии изготовления конструкций из безметалловой керамики. Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». 2010; 8: 408-409.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Грохотов Илья Олегович, к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина 40.
Тел.: 8-913-023-57-36.
E-mail: ilident@yandex.ru

УДК 618.29:616-053.31-005.4

АКУШЕРСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС У ДОНОШЕННЫХ МАЛОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

[1]Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
[2]КГБУЗ «Родильный дом № 2», г. Барнаул

Н. С. Долгова[1,2], С. Д. Яворская[1,2], Л.П. Ананьина[2], Е.В. Поженко[2]

Проведен ретроспективный анализ карт 100 доношенных новорожденных, при рождении которым был поставлен диагноз ЗРП. С целью оценки предикторов гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных сформировано две группы сравнения: новорожденные без перинатальных поражений ЦНС (n=49) и с перинатальными поражениями ЦНС средней или тяжелой степени (n=51). Сравнительный анализ проведен по 125 критериям. Установлено, что прогностически неблагоприятными факторами для здоровья новорожденных являются: повышенный вес матери до периода гестации (21,5±0,5 и 23,8±0,7; p=0,011) и тромбоцитопения накануне родов (33,3% и 94,1 %; p=0,011). Беременные с наличием маркеров плацентарной дисфункции по данным допплерометрии (53,1% и 76,5%; p=0,025), в конце третьего триместра беременности – группа риска не только по ЗРП, но и перинатальным поражениям ЦНС.
Ключевые слова: *маловесный плод, ЗРП, новорожденные, беременность, перинатальные поражения ЦНС.*

There was carried the retrospective analysis of case records of 100 full-term newborns with diagnosed fetal growth retardation. In order to estimate the predictors of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns there were formed two groups of comparison: newborns without perinatal disorders of CNS (n=49) and with moderate and severe perinatal disorders of CNS (n=51). The comparative analysis was conducted by 125 criteria. It was stated, that prognostically unfavorable factors for the health of newborns are: mother's excessive weight before the period of gestation (21,5±0,5 and 23,8±0,7; p=0,011) and thrombocytopenia shortly before delivery (33,3% and 94,1 %; p=0,011). Pregnant women with markers of placental dysfunction according to the results of Doppler velocimetry (53,1% and 76,5%; p=0,025) in the third trimester of pregnancy constitute the risk group of not only FGR, but also of perinatal CNS injuries.
Kew words: *low birth-weight fetus, fetal growth retardation, newborns, pregnancy, perinatal CNS injuries.*

Введение

Рождение здорового ребенка – бесценный дар, который совершенно безвозмездно преподносит нам природа. Согласно данным Росстата, за последние 25 лет отмечается снижение младенческой смертности в 2,4 раза (с 17,4 на 1000 родившихся живыми в 1990 г. до 7,4 – в 2014 г.), но, несмотря на положительную динамику, данный показатель остается в два-три раза выше, чем во многих европейских странах [1]. Известно, что здоровье плода и новорожденного во многом зависит от соматического и репродуктивного здоровья матери, течения беременности и родов [2].

Одним из грозных осложнений гестации является задержка роста плода (ЗРП). Данное осложнение повышает риск перинатальной смертности в 6-10 раз в сравнении с новорожденными, родившимися с нормальной массой тела. Дети с ЗРП подвержены высокому риску нарушений неврологического и физического развития, проявлений метаболического синдрома во взрослой жизни, сахарного диабета 2-го типа, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии [4, 5, 6, 7, 8]. Акушерам и неонатологам хорошо известно, что дети, рожденные с низкой массой тела, – разный контингент пациентов. У одних новорожденных определяется сочетанная перинатальная патология, а другие не имеют функциональных нарушений со стороны ЦНС и из родильного дома уходят домой [9].

Цель исследования – установить анамнестические и гестационные особенности матерей, родивших доношенных маловесных новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 100 обменных карт беременных, 100 историй родов и 100 карт новорожденных, родившихся в срок $37^{0/7}$-$41^{6/7}$ недель, которым при рождении был поставлен диагноз ЗРП.

Критерии включения: доношенная беременность, новорожденный с ЗРП, срочные роды одним плодом, родители европейской расы.

Критерии исключения: преждевременные роды, роды двойней, родители не европейской расы.

Срок гестации на момент родов установлен по дате последней менструации и данным УЗИ плодного яйца в срок 11-14 недель [10]. Диагноз ЗРП поставлен после оценки физического развития новорожденного по таблице Г.М. Дементьевой, с учетом срока гестации [11].

В ходе исследования все новорожденные были разделены на две группы сравнения: первая группа – 49 новорожденных без выраженных нарушений со стороны ЦНС (ушли домой), вторая группа – 51 новорожденный, с перинатальными поражениями ЦНС средней и тяжелой степени, которым понадобился второй этап выхаживания. Для установления предикторов сочетанной перинатальной патологии проведен сравнительный анализ по 125 критериям, которые были ранжированы по группам, с учетом анамнестических данных матери, особенностей течения беременности и родов.

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с использованием прикладных программ Statistica 10.0 и Excel 2007. В работе использованы различные методы статистической обработки в зависимости от типа случайных величин и поставленной задачи исследования [12]. Для оценки нормальности распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии, характеризующие форму кривой распределения.

Значения непрерывных величин представлены в виде M±m, где M – выборочное среднее и m – стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот и процентов. В случаях нормального распределения, а также равенства дисперсий, для сравнения средних использовали t-критерий Стьюдента. Равенство дисперсий оценивали по F-критерию. В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий, использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Для сравнения качественных признаков использовали непараметрический критерий $\chi 2$. При наличии малых частот (менее 10) для данного критерия использовали поправку Йейтса на непрерывность. При частотах меньше 5 использовали метод четырехпольных таблиц сопряженности Фишера. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равный 0,05. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев.

Результаты и обсуждения

Средний возраст матерей (26,6±0,8 и 27,7±0,8; p=0,3) в группах не различался. Не установлено различий и при оценке данных социального и акушерско-гинекологического анамнезов матерей двух групп сравнения. Такие значимые для формирования плацентарной дисфункции и ЗРП соматические заболевания матери, как гипертензионный синдром (10,2% и 7,8%; p=0,95), нарушение углеводного обмена (6,1% и 7,8%; p=0,956) и функции щитовидной железы (18,4% и 25,5%; p=0,537), болезни мочевыделительной системы (30,6% и 51%; p=0,062), в группах сравнения также значимо не различались. При оценке антропометрических данных установлено, что при одинаковых средних показателях роста матерей групп сравнения (162,7±0,9 и 162,8±0,8; p=0,9) массо-ростовой коэффициент у них был различный. Матери, родившие детей с более низким индексом здоровья, вступили в беременность с большей массой тела (56,8±1,3 и 63,1±2,1; p=0,012), у них изначально был более высокий индекс массы тела (21,5±0,5 и 23,8±0,7; p=0,011), что может говорить о имеющемся скрытом нарушении углеводно-жирового обмена. Ряд авторов считает, что избыточный вес – фактор риска неблагоприятного исхода беременности [13]. Избыточный вес до беременности значимо чаще имели матери детей второй группы сравнения (14,3% и 37,3%; p=0,017).

При оценке течения беременности у пациенток двух групп сравнения установлено, что у большей части женщин она протекала осложненно. Уже в первом триместре беременности клинические и параклинические признаки угрозы прерывания зафиксированы у каждой десятой пациентки двух групп сравнения (10,2% и 9,8%; p=0,79), у каждой пятой был ранний токсикоз, требующий стационарного лечения (20,4% и 19,6%; p=0,881). Острые респираторные вирусные инфекции в ранние сроки беременности перенесла каждая четвертая пациентка первой и каждая пятая второй групп сравнения (26,5% и 19,6%; p=0,559). Все это могло негативно сказаться на формировании плацентарного комплекса и в последующем стать причиной ее дисфункции. Второй триместр беременности протекал на фоне угрозы прерывания беременности в 31% случаев, без значимых различий в группах сравнения (30,6% и 31,4%; p=0,893), а вот вульвовагиниты неспецифической этиологии значимо чаще установлены в группе матерей, родивших детей с низкой массой тела без перинатальных поражений ЦНС (38,8% и 17,6%; p=0,033). Острые респираторные вирусные заболевания во втором триместре беременности матери детей групп сравнения перенесли практически с одинаковой частотой (20,4 и 17,6%; p=0,923). Ультразвуковые маркеры ЗРП во втором триместре беременности диагностированы в 2% случаев, в группах сравнения с одинаковой частотой.

Значимые для гестации осложнения беременности третьего триместра: отеки, обусловленные беременностью (20,4% и 23,5%; p=0,892),

угроза преждевременных родов (16,3% и 19,6%; p=0,868), преэклампсия (4,1% и 15,7%; p=0,11), в группах сравнения значимо не различались. Интересные данные мы получили при изучении гематологических показателей красной крови матерей, родивших маловесных детей. Так, при статистически незначимых различиях по среднему уровню лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина средний уровень тромбоцитов в третьем триместре беременности был более низким в группе матерей, родивших детей с перинатальными поражениями ЦНС (247,2±64,6 и 135,3±4,4; p=0,006). Тромбоцитопения легкой степени тяжести накануне родов в этой группе выявлена в три раза чаще (33,3% и 94,1 %; p=0,011). Возможно, это связано с тем, что часть матерей новорожденных второй группы во время беременности получала курсы низкомолекулярных гепаринов, с целью коррекции прогрессирующей плацентарной дисфункции. Диагноз «задержка развития плода во время беременности» несколько чаще поставлен матерям, родившим детей с перинатальными поражениями ЦНС (32,7% и 43,1%; p=0,382), что послужило причиной для дородовой госпитализации. При оценке состояния плацентарного комплекса накануне родов признаки преждевременного старения плаценты, в частности кальцинаты, чаще выявлены у беременных, родивших детей без перинатальных осложнений со стороны ЦНС (65,3% и 45,1%; p=0,057), что может косвенно свидетельствовать о более высокой их готовности к внеутробной жизни. По данным допплерометрии, нарушения маточно-плацентарного кровотока значимо чаще установлены, наоборот, у беременных второй группы (53,1% и 76,5%; p=0,025). Способ родоразрешения в сравниваемых группах был идентичен, частота оперативных родов высокой (49,0% и 49,0%; p=0,845).

В большинстве случаев новорожденные групп сравнения родились без признаков асфиксии, с оценкой по шкале Апгар 8-10 баллов (91,8% и 88,2%; p=0,790). Однако в дальнейшем у каждого десятого новорожденного второй группы сравнения были респираторные нарушения (0% и 11,8%; p=0,04). В этой же группе новорожденных в два раза чаще диагностированы признаки морфофункциональной незрелости (4,1% и 7,8%; p=0,711). После оценки антропометрических данных всем новорожденным групп сравнения был поставлен диагноз ЗРП, но новорожденные первой группы сравнения по всем антропометрическим критериям превосходили новорожденных второй группы: средний вес (2558,4±26,2 и 2423,4±32,1; p=0,002), средний рост (49±0,2 и 47,7±0,2; p=0,001), окружность головы (32,1±0,2 и 31,5±0,2; p=0,023), окружность груди (31,3±0,2 и 30,2±0,3; p=0,003), что говорит о более позднем развитии плацентарной дисфункции в этой группе. У большинства новорожденных установлен гипотрофический тип ЗРП, значимо чаще в первой группе (87,8% и 70,6%; p=0,063), как правило, в виде гипотрофии 1 степени (77,6% и 54,9%; p=0,029). Гипопластический вариант ЗРП, наоборот, в 2,4 раза чаще установлен у новорожденных второй группы (12,2% и 29,4%; p=0,063).

В период адаптации (первые трое суток жизни) клинические признаки перинатальных поражений ЦНС легкой степени тяжести имели только 8,2% новорожденных первой группы сравнения, все новорожденные второй группы сравнения имели перинатальные поражения ЦНС средней или тяжелой степени (p=0,001). Наиболее частыми клиническими проявлениями перинатального поражения ЦНС были мышечная гипотония (6,1% и 29,4%; p=0,006), нервно-рефлекторное возбуждение (2% и 21,6%; p=0,007) и церебральная ишемия, которая имела место только у трех новорожденных второй группы (0% и 5,9%; p=0,255). При проведении нейросоноскопии субэпендимальные кисты значимо чаще имели новорожденные второй группы (2% и 15,7%; p=0,042).

Таким образом, доношенные маловесные новорожденные – разный контингент не только по степени выраженности и типу гипотрофии, но и по исходному состоянию центральной нервной системы. Учитывая то, что степень гипотрофии у доношенных новорожденных, как правило, нерезко выражена (поздняя реализация плацентарной дисфункции), у них высока частота запоздалой и неудовлетворительной диагностики внутриутробного состояния плода, постановки диагноза постфактум, что, возможно, у части плодов приводит к выраженным изменениям центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза. Прогностически неблагоприятными факторами для здоровья новорожденных являются: повышенный вес матери до периода гестации и тромбоцитопения накануне родов. Беременные с наличием маркеров плацентарной дисфункции, по данным допплерометрии, в третьем триместре беременности – группа риска не только по ЗРП, но и перинатальным поражениям ЦНС. Все доношенные новорожденные, родившиеся с низкой массой тела, нуждаются в комплексной ранней диагностике маркеров гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Список литературы

1. Численность и миграция населения Российской Федерации в 2014 году. *Бюллетень Росстата*. 2015.
2. Фадеева Н.И., Ремнева О.В., Яворская С.Д. *Плацентарная недостаточность: профилактика, диагностика, подходы к родоразрешению, перинатальнве исходы*. Барнаул, 2011.

3. Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И. *Задержка роста плода. Врачебная тактика: Учебн.пособие*. 3-е изд. М.: МЕД-пресс-информ, 2016.
4. Kady S.M., Gardosi J. Perinatal mortality and fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2004; 18: 397–410.
5. Pallotto E.K., Kilbride H.W. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin ObstetGynecol*. 2006; 49: 257–69.
6. Y. Leitner et. al. Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10 year prospective study. *J Child Neurol* 2007; 22: 580–7.
7. Barker D.J. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006; 49: 270–83.
8. Varvarigou A.A. Intrauterine growth restriction as a potential risk factor for disease onset in adulthood. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010; 23: 215–24.
9. Малевич Ю. К., Шостак В. А. *Фетоплацентарная недостаточность*. Минск: Беларусь, 2007.
10. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 N 572н (ред. от 17.01.2014) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (Зарегистрировано в Минюсте России 02.04.2013 N 27960).
11. Дементьева Г.М. Клинико-патогенетическая характеристика и критерии диагностики задержки роста и развития новорожденных: автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 1984.
12. Гланц С. *Медико-биологическая статистика. Пер. с англ*. М., 1998.
13. Cody F. et. al. The effect of maternal obesity on sonographic fetal weight estimation and perinatal outcome in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2016; 44 (1): 34-9.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Долгова Надежда Сергеевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г.Барнаул.
Тел.: (3852) 36-85-87.
E-mail: author-dolgovans@yandex.ru

УДК 618.14-002:615.32

РЕЦЕПЦИЯ ЭНДОМЕТРИЯ И НЕКОТОРЫЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ЭКСТРАКТОМ ОРТИЛИИ ОДНОБОКОЙ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Скоропацкая О.А., Фадеева Н.И., Яворская С.Д., Таранина Т.С.

Моноцентровое, проспективное исследование в группе пациенток (n=20) с хроническим эндометритом, которые на этапе реабилитации получали экстракт ортилии однобокой 2,5 мг/сутки в течение двух менструальных циклов. При оценке результатов терапии установлено значимое увеличение эстриола сыворотки крови, активация гуморального противовирусного иммунитета, восстановление структуры эндометрия, и восстановление рецепторного аппарата эндометрия к половым стероидам. Полученные результаты совпадают с результатами, ранее установленными в эксперименте.

Ключевые слова: *ортилия однобокая, хронический эндометрит, фитотерапия, реабилитационный этап.*

Monocentric, prospective study in the group of female patients (p=20) with chronic endometritis, who received the extract of ortilia secunda at the stage of rehabilitation 2,5 mg/day during two menstrual periods. According to the therapy results there was stated a significant increase of estriol in the blood serum, activation of humoral antiviral immunity, restoration of endometrium structure and receptor apparatus of endometrium to sex steroids. The obtained results correspond to the results of the earlier experiment.

Key words: *ortilia secunda, chronic endometritis, phytotherapy, rehabilitation stage.*

Хронический эндометрит остается актуальной проблемой современной гинекологии, так как нередко после этиотропной терапии остаются нарушения микроциркуляции в эндометрии, снижение чувствительности рецепции к стероидным гормонам, неполноценность местного иммунитета [1]. Предлагаются разные методы прегравидарной подготовки при хроническом эндометрите, направленные на устранение вышеперечисленных нарушений. Наиболее часто используются неспецифические иммуномодуляторы, гормонотерапия, ряд преформированных факторов [2].

Экспериментально доказаны противовоспалительные, антикоагулянтные и иммуномодулирующие свойства сухого экстракта ортилии однобокой [3]. Также подтверждена антимикробная активность отвара листьев ортилии однобокой в отношении энтеробактерий, псевдомонад, стафиллококков, грибов рода Кандида [4]. Нами ранее был проведен эксперимент на 90 белых беспородных крысах, подтвердивший эффективность экстракта ортилии однобокой в быстром восстановлении нормальной структуры эндометрия после экспериментального эндометрита [5]. При гистологическом исследовании эндометрия секреторные изменения установлены у крыс, которые с целью лечения экспериментального эндометрита получали экстракт ортилии однобокой. У интактных крыс такие изменения не установлены. Полученные данные позволили предположить, что экстракт ортилии однобокой обладает не только противовоспалительными свойствами, но и способствует нормализации рецепторного аппарата эндометрия. Полученные в эксперименте результаты явились поводом для дальнейшего исследования – оценки эффективности перорального применения экстракта ортилии однобокой у пациенток с хроническим эндометритом.

Материалы и методы

Наше исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266.

В исследование были включены 20 пациенток в возрасте 30-35 лет, с эхоскопически и гистологически верифицированным хроническим эндометритом. Критериями включения были: верифицированный хронический эндометрит как показание к прегравидарной подготовке. Критериями исключения – прочие органические заболевания гениталий, ановуляции, субкомпенсированные и декомпенсирпованные соматические заболевания; возраст пациентки более 35 лет. Всем пациенткам на этапе реабилитации после этиотропного лечения эндометрита был назначен экстракт ортилии

однобокой 2,5 мг/сутки в течение двух менструальных циклов. Используемый в эксперименте экстракт ортилии однобокой был получен на базе лаборатории по изучению и использованию природных ресурсов НИЦФМ Алтайского государственного медицинского университета методом вакуумно-импульсной экстракции. Данная методика экстракции позволяет получать высокоочищенные и высококонцентрированные экстракты трав [6].

Всем пациенткам до и после приема экстракта ортилии однобокой на 21-25-й день менструального цикла наряду со стандартными исследованиями (клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи, бактериоскопия и ПЦР-диагностика отделяемого цервикального канала) в сыворотке крови были определены эстрадиол, эстриол, прогестерон, ДГЭС, тестостерон, 17-ОПК и кортизол, оценка интерферонового статуса крови (альфа- и гамма-интерфероны) [7]. Пайпель-биопсия эндометрия проводилась на 5-7-й день цикла с последующим гистологическим и гистохимическим исследованиями биоптата. Иммуногистохимическое определение характера воспаления проводилось по методу Е.А. Михниной и соавторами [8]. По предлагаемому способу количество клеток CD 56+, CD 16+, HLA DR(II)+ от 0 до 10 в поле зрения характерно для здоровых людей. При повышении только CD 56+ (выше 10) диагностируют аутоиммунный хронический эндометрит. При повышении только CD 16+ и HLA-DR(II)+ (выше 10) − хронический эндометрит с обострением или острый эндометрит. При повышении всех показателей диагностируется хронический эндометрит, вне обострения. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование гормональных рецепторов эндометрия (α-эстрогеновых – ЭР и прогестероновых – ПР) проводилось с использованием моноклональных антител к α-ЭР (клон SP1, разведение 1:200, Epitomics, США), ПР (клон YR85, разведение 1:350, Epitomics, США). Интенсивность ИГХ-реакции ЭР и ПР оценивали по методу гистологического счета «quickscore»: A×B, где A – процент позитивно окрашенных клеток (подсчет не менее чем 1000 клеток в 10 полях зрения) [9].

Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью программы для статистической обработки Statistic 10. Достоверными считались значения p менее 0,05. Для оценки типа распределения признаков использовали критерий Шапиро-Уилка в случае малых выборок, в случае больших выборок использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Значения интервальных величин, подчиняющихся нормальному распределению, представлены в виде M±m, где M – выборочное среднее арифметическое и m – стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот и процентов. В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий для сравнения выборок использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования

При оценке гормонального профиля пациенток с хронических эндометритом установлено, что уровни всех исследуемых гормонов до и после терапии экстрактом ортилии однобокой были в пределах возрастных норм. Однако после курса терапии произошло значимое увеличение средних уровней эстрадиола, наметилась тенденция к росту среднего уровня эстриола, прогестерона и кортизола (табл. 1), что можно расценить как усиление активности яичников под влиянием терапии экстрактом ортилии однобокой.

Таблица 1

Динамика средних уровней некоторых гормонов в крови, взятой на 21-23-й день цикла у пациенток с хроническим эндометритом

	Уровень гормонов до лечения	Уровень гормонов после лечения	P	Референсные значения на 21-23 день цикла
Эстрадиол, пг/мл	152,78±7,34	209,22±10,43	p =0,004	48,3 -211
Кортизол, мкг/дл	2,79±0,53	3,80±0,26	p =0,25	6,2-19,9
Эстриол, нмоль/л	0,8±0,35	1,26±0,31	p =0,004	0 - 1,4
Прогестерон, нмоль/л	5,47±2,62	7,01± 1,89	p =0,17	0,5-9,4
17–ОНП, нмоль/л	5,96 ± 0,32	5,67±0,33	p =0,98	1,0 – 11,5
АКТГ, пг/мл	38,44±22,8	37,66±21,29	p =0,94	0 - 46
ДГЭАС, мкг/дл	295,5± 26,3	302,2±24,8	p =0,95	98,8-340
Общий тестостерон, нмоль/л	0,32±0,03	0,36±0,02	p =0,99	0,45 - 3,75

При гистохимическом исследовании эндометрия до терапии выявлено повышение CD20+, CD138+, естественных киллеров (CD56+, CD16+) и лимфоцитов, экспрессирующих маркер активации комплекса гистосовместимости HLA−DR+II класса, что характерно для хронического эндометрита, вне обострения [4]. Высокий уровень лимфоцитов CD56+ (от 25 до 60), выявленный в 30% случаев, – маркер выраженного аутоиммунного характера хронического эндометрита [4].

После курса терапии произошло снижение частоты выявления в эндометрии повышенной лейкоцитарной активности: CD 20+ (100% и 15%, p=0,0001); CD138+ (100% и 30%, p>0,0002); CD 56+ (100% и 20% p>0,0015); CD 16+ (100% и 20% p>0,0015); HLA−DRII+ (100% и 30%, p>0,0002) в сочетании со снижением среднего значения уровня активированных лейкоцитов: CD 20+ (11,15±1,2 и 3,0±1,2 p=0,0002); CD138+ (16,44±3,4 и 1,55±0,2, p>0,0025; CD 56+ (26,88 ±3,6 и 9,55±0,32, p=0,015); CD 16+ (17,3±2,43 и 9,11±0,18, p=0,009); HLA−DRII+ (19,55±4,23; 9,88±2,3; p=0,006).

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование гормональных рецепторов эндометрия (α-эстрогеновых – ЭР и прогестероновых – ПР) в динамике позволило установить, что по завершении терапии экстрактом ортилии однобокой у всех пациенток средний уровень эстрогеновой рецепции эндометрия значимо увеличился, как в клетках стромы (22,22±2,3 и 44,88±2,6 p=0,00003), так и в железах (20,22±4,2 и 41±2,2, p=0,00003). Кроме того, значимо увеличился средний уровень прогестероновой рецепции эндометрия в клетках стромы (32,55±4,3 и 48,77±4,3, p=0,008) и в железах (32,66±2,2 и 48,44±2,2, p=0,02).

При оценке уровня альфа- и гамма-интерферонов в гепаринизированной крови на 21-23-й день цикла исходная недостаточность первой степени альфа-интерферона выявлена в 20% случаев, тогда как при завершении терапии частота ее выявления возросла до 40% случаев (p=0,08), что сопровождалось снижением среднего уровня изучаемых показателей в крови (849,55±120 и 646±120 Ед/мл; p=0,06).

Недостаточность гамма-интерферона первой степени исходно определена в 90% случаев, что может быть сопряжено с недостаточным противовирусным иммунитетом [1]. По завершении терапии недостаточность выявлена только в 10% случаев (p=0,0001), отмечена общая тенденция к повышению среднего уровня гамма-интерферонов (104,44± 6 и 193,55± 4 Ед/мл, p= 0,0001), что можно расценить как восстановление противовирусной и антипролиферативной активности [1, 2].

При гистологическом исследовании пайпель-биоптатов эндометрия, на 5-7-й день цикла, во всех случаях обнаружены воспалительные инфильтраты: диффузные – в 40% и очаговые − в 60% случаев. По завершении терапии у всех пациенток отмечено улучшение гистологической картины в виде снижения частоты лейкоцитарной инфильтрации, представленной только диффузной формой (100% и 20%; p=0,00001). Очаговый фиброз, выявленный исходно в 50% случаев, сохранился после терапии только в 20% случаев, в сочетании с диффузным лейкоцитарным инфильтратом. У каждой второй пациентки по завершении курса терапии гистологических маркеров хронического эндометрита не установлено.

Таким образом, двухмесячный курс терапии хронического эндометрита экстрактом ортилии однобокой в дозе 2,5 мг/сутки позволил значимо увеличить средний уровень эстрадиола в сыворотке крови и средний уровень эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эндометрии; активировать гуморальный противовирусный иммунитет, за счет снижения частоты гамма-интерфероновой недостаточности и повышения среднего уровня гамма-интерферонов крови; повысить частоту нормального значения активированных лейкоцитов CD 20+, CD138+, CD 56+, CD 16+, HLA−DRII+; устранить очаговые лейкоцитарные инфильтраты и уменьшить диффузные лейкоцитарные инфильтраты при сохранении очагового фиброза.

Список литературы:

1. Amir W., Micha B., Ariel H., Liat L.G., Jehoshua D., Adrian S. Predicting factors for endometrial thickness during treatment with assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2007; 87(4): 799−804.
2. Ломбоева С. С., Оленников Д.Н., Танхаева Л.М. Фармакогностическое исследование надземной части Ортилии Однобокой (Ortilia secunda (L.) House). Химия растительного сырья. 2010; 1:109– 114.
3. Carson D. D., Bagchi I., Dey S. K., Enders A. C., Fazleabas A. T., Lessey B. A., Yoshinaga K. Embryo implantation. *Developmental biology*. 2000; 223 (2): 217– 237.
4. Feinen B., Jerse A. E., Gaffen S. L., Russell M. W. Critical role of Th17 responses in a murine model of Neisseria gonorrhoeae genital infection. *Mucosal immunology*. 2010; 3(3): 312– 321.
5. Iwasaki A. Antiviral immune responses in the genital tract: clues for vaccines. *Nature reviews. Immunology*. 2010; 10(10): 699– 711.
6. Janeway C. A. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunology today*. 1992; 13(1): 11– 16.
7. Lieberman J. The ABCs of granule–mediated cytotoxicity: new weapons in the arsenal. *Nature reviews. Immunology*. 2003; 3(5): 361– 370.

8. Михнина Е. А., Давыдова Н. И., Калинина Н. М., Эллиниди В. Н. Гормональные и иммунологические нарушения в формировании патологии эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом. Журнал акушерства и женских болезней. 2006; 4(4): С. 1–14
9. Lopes R.G., Baracat E.C., L.C. de Albuquerque Neto, Ramos J.F., Yatabe S., Depesr D.B., Lippi U.G., Minim J. Analysis of estrogen– and progesterone–receptor expression in endometrial polyps. *Invasive Gynecol*. 2007; 14(3): 300–303.
10. Mor G., Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *American journal of reproductive immunology*. 2010; 63(6): 425–433.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Скоропацкая Ольга Алексеевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, ул.Молодежная, 9.
Тел.: (3852) 368587.
Email: lipsi-gutan@yandex.ru

УДК 612.1:615.324-092.4

АДАПТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОДУКТОВ ПАНТОВОГО ОЛЕНЕВОДСТВА НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У КРЫС ПРИ СВЕРХПОРОГОВОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Алтайский государственный медицинский университет, г.Барнаул

Блажко А.А., Шахматов И.И., Киселев В.И., Жариков А.Ю.

В статье представлены данные исследования системы гемостаза крыс интегральным методом – тромбоэластографией при сверхпороговой физической нагрузке без предварительного приема адаптогена и при предварительном курсовом 30-дневном приеме концентрата, содержащего кровь и гистолизат из репродуктивных органов марала. Также рассмотрено влияние курсового приема концентрата и отдельно добавок (глюкоза, аскорбиновая кислота, фруктовая эссенция), входящих в состав исследуемого концентрата, на показатели системы гемостаза. Авторами показано, что предварительный 30-дневный прием концентрата снижает риск развития состояния тромботической готовности у крыс после 8-часовой физической нагрузки за счет повышения на 30-й день приема концентрата фибринолитической активности плазмы крови. Также показано, что компонентами, повышающими адаптивные свойства системы гемостаза у крыс, являются активные вещества, содержащиеся в крови и гистолизате из репродуктивных органов самцов марала.

Ключевые слова: *тромбоэластография, гистолизат из репродуктивных органов марала, система гемостаза.*

The article presents the results of the study of the hemostatic system of rats by means of an integral method – thromboelastography by suprathreshold physical load without prior intake of the adaptogene and by preliminary course 30-day intake of the concentrate containing blood and histolysate of the Siberian stag reproductive organs. There was also studied the influence of the course intake of the concentrate and separate additives (glucose, ascorbic acid, fruit essence) contained in the studied concentrate on the hemostatic system parameters. It was showed, that the preliminary course 30-day intake of the concentrate decreases the risk of development of the state of thrombotic readiness in rats after 8-hour physical load due to the increased intake of the concentrate of blood plasm fibrinolytic activity. It was also proved, that the components increasing adaptive qualities of the hemostatic system in rats are active agents contained in blood and histolysate of the Siberian stag reproductive organs.

Key words: *thromboelastography, histolysate of the Siberian stag reproductive organs, hemostatic system.*

Введение

Физическая нагрузка является одним из наиболее часто встречающихся видов стрессорного воздействия на организм человека и при регулярном действии может повышать его устойчивость за счет механизмов перекрестной адаптации [1, 2]. При этом сверхпороговая физическая нагрузка может приводить к развитию повреждений органов и систем, вызывая в организме состояние дистресса [3]. Известно, что дистресс со стороны системы гемостаза проявляется развитием состояния тромботической готовности [3, 4]. Существует множество методик для распознавания развития состояния тромботической готовности, однако общую картину свертывания от начала коагуляции до процесса фибринолиза с определением вязкоупругих свойств сгустка позволяет зафиксировать только интегральный метод – тромбоэластография [5, 6].

Ранее в нашей лаборатории установлено, что для того, чтобы избежать развития состояния тромботической готовности при сверхпороговом стрессорном воздействии, необходимо повышать устойчивость организма и системы гемостаза в частности физическими тренировками или приемом растительных адаптогенов [7, 8]. К адаптогенам животного происхождения относятся продукты пантового оленеводства, которые повышают умственную и физическую работоспособность организма [9]. Известно, что в продуктах пантового оленеводства отсутствуют запрещенные допинговые вещества или близкие к ним аналоги [10]. Причем отмечено, что концентраты, содержащие помимо крови марала еще и гистолизат из половых органов самцов, обладают более выраженным тонизирующим действием за счет повышения биосинтетической активности в клетках скелетной мускулатуры крыс [11].

Ранее нами уже было рассмотрено действие курсового приема продуктов пантового оленеводства на состояние системы гемостаза [12, 13]. Однако действие предварительного приема концентрата и его составляющих на показатели системы гемостаза, оцененных методом тромбоэластографии, при сверхпороговой физической нагрузке изучено не было.

Цель работы – оценить реакции системы гемостаза методом тромбоэластографии у крыс после сверхпороговой физической нагрузки при предварительном курсовом приеме концентрата, содержащего кровь и гистолизат из репродуктивных органов марала, а также исключить возможное адаптивное действие на систему гемостаза добавок (глюкоза, аскорбиновая кислота, фруктовая эссенция), входящих в состав используемого концентрата.

Материалы и методы исследования

Исследования были выполнены на 50 крысах-самцах линии Wistar массой 250 ± 30 г. Животные были разделены на пять групп (интактная и четыре экспериментальные группы).

Первые две экспериментальные группы животных подвергались восьмичасовой физической нагрузке в виде навязанного бега в тредбане со скоростью вращения 6-8 м/мин. При этом животные второй экспериментальной группы, в отличие от первой, предварительно принимали концентрат в течение 30 дней. Сразу после окончания воздействия физической нагрузки кровь для исследования забиралась в объеме 5 мл из печеночного синуса в полистироловый шприц, содержащий 3,8% раствор цитрата натрия (соотношение крови и цитрата 9:1) под наркозом.

Третья и четвертая группы экспериментальных животных принимали в течение 30 дней концентрат (третья группа) и отдельно добавки (глюкоза, аскорбиновая кислота, фруктовая эссенция), входящие в состав используемого концентрата (четвертая группа), и не подвергались воздействию физической нагрузки. Кровь забиралась на 31-й день приема концентрата и добавок.

Экспериментальные животные принимали концентрат, содержащий кровь и гистолизат половых органов самцов марала, выпускающийся под торговым названием «Пантогематоген (Лубяньгем)» (ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт пантового оленеводства» ФАНО России, г. Барнаул) по 4,5 мл в сутки. Расчет дозы концентрата для крыс производился с учетом коэффициентов межвидового пересчета [14]. Экспериментальные животные содержались в индивидуальных клетках и принимали водный раствор концентрата перорально из индивидуальных поилок. Раствор приготавливался путем добавления 4,5 мл концентрата в воду с доведением раствора до общего объема 40 мл (суточная норма потребления воды для данных крыс, выявленная нами до начала эксперимента).

Животные четвертой экспериментальной группы принимали добавки (глюкоза, аскорбиновая кислота, фруктовая эссенция), входящие в состав исследуемого концентрата, в объеме 1,7 мл в сутки в течение 30 дней. Объем 1,7 мл добавок концентрата разводился водой до 4,5 мл; тем самым предполагаемое действующее вещество (кровь и гистолизат половых органов самцов марала) было заменено водой в соответствующих пропорциях. Интактные животные принимали воду в том же объеме, что и экспериментальные животные.

Запись тромбоэластограммы проводилась на аппарате RotemGamma (Германия) в режиме Natem в течение 35 минут с использованием активатора Star-tem. Оценивались такие параметры тромбоэластограммы, как:

- Время коагуляции (CT) – время от момента внесения активатора до достижения тромбоэластограммой амплитуды в 2 мм, данный интервал отражает фазу инициации свертывания крови [15].

- Время формирования сгустка (CFT) – время изменения амплитуды тромбоэластограммы с 2 мм до 20 мм, данный показатель характеризует фазу усиления процесса тромбообразования [15].

- Угол альфа (ALP) – угол, образованный продольной осью тромбоэластограммы и прямой, проведенной по касательной к тромбоэластограмме из точки, соответствующей амплитуде сгустка 2 мм. Эта величина отражает кинетику образования сгустка и характеризует фазу распространения [16].

- Максимальная твердость сгустка (MCF) – показатель, соответствующий максимальной амплитуде сгустка и отражающий функции тромбоцитов и фибриногена [8].

- Максимальный лизис (ML) – показатель, характеризующий уровень максимального фибринолиза, зарегистрированного в течение анализа. Определяется как нахождение самой низкой амплитуды после достижения MCF.

Использование крыс в экспериментах осуществлялось в соответствии с Европейской конвенцией по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте, а также Директивами – 86/609/EEC. Обезболивание животных проводилось в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Обработка данных

Полученные в ходе исследования данные представлены в таблицах в виде (m [25-75 %]), где m – медиана в выборочной совокупности; [25-75 %] – 25-й и 75-й перцентиль. Статистический анализ проводился на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Достоверность различий оценивалась при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни, так как исследуемые признаки не подчинялись нормальному распределению. Различия счита-

лись достоверными при уровне статистической значимости p<0,05.

Результаты и обсуждение

Как следует из данных, представленных в таблице 1, восьмичасовая физическая нагрузка вызывала у крыс (первая экспериментальная группа) укорочение времени коагуляции (CT) на 26 % (p1=0,002), повышение показателя «угол альфа» на 10% (p1<0,001) и сокращение времени формирования сгустка (CFT) на 22% (p1=0,028) по сравнению с показателями интактных животных, что говорит о сдвиге системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции и согласуется с уже описанными данными, полученными с помощью коагулологических тестов. Максимальная твердость сгустка (MCF) по завершении восьмичасового стрессорного воздействия уменьшалась на 11% (p1=0,018) по сравнению с интактными животными, что свидетельствовало об уменьшении количества тромбоцитов и снижении уровня фибриногена в крови экспериментальных животных вследствие их потребления на внутрисосудистое тромбообразование. Максимальный лизис сгустка (ML) после восьмичасовой нагрузки, в отличие от интактных животных, не определялся, что говорило о снижении фибринолитической активности плазмы крови. Таким образом, изменения описанных показателей тромбоэластограммы свидетельствуют о том, что восьмичасовая физическая нагрузка вызывает у крыс развитие состояния тромботической готовности [3, 4].

У животных второй экспериментальной группы, которые были подвержены действию восьмичасовой физической нагрузки после 30-дневного курсового приема концентрата, содержащего кровь и гистолизат из репродуктивных органов марала, показатели тромбоэластограммы не отличались от таковых у интактных животных. Следовательно, предварительный прием адаптогена уменьшал риск развития состояния тромботической готовности у крыс после восьмичасовой физической нагрузки.

Как следует из данных, представленных в таблице 2, у крыс 30-дневный прием концентрата, содержащего кровь и гистолизат из репродуктивных органов марала, вызывал снижение максимальной твердости сгустка на 12 % (p1=0,014), а также повышение максимального лизиса (ML) на 125 % (p1=0,021) по сравнению с интактными животными, что свидетельствует о повышении фибринолитической активности плазмы крови. Такое адаптивное действие приема концентрата может быть связано с активацией выделения эндотелием тканевого активатора плазминогена (t-PA) и уменьшением количества ингибитора активации плазминогена (PAI-1) [17].

Прием добавок (глюкоза, аскорбиновая кислота, фруктовая эссенция), входящих в состав исследуемого концентрата, в течение 30 дней у крыс не вызывал изменений показателей тромбоэластограммы по сравнению с интактными животными. Следовательно, можно предположить, что действующими компонентами концентрата, повышающими адаптивность системы гемостаза, проявляющуюся в повышении фибринолитической активности плазмы крови, являются активные вещества, содержащиеся в крови и гистолизате из репродуктивных органов маралов.

Выводы

1. Сверхпороговая восьмичасовая физическая нагрузка вызывает у крыс развитие состояния тромботической готовности.
2. Предварительный 30-дневный прием концентрата, содержащего кровь и гистолизат из репродуктивных органов марала, снижает риск развития состояния тромботической готовности у крыс после сверхпороговой физической нагрузки.
3. Повышение адаптированности системы гемостаза при приеме концентрата, содержащего кровь и гистолизат из репродуктивных органов марала, заключается в повышении фибринолитической активности плазмы крови.
4. Действующими компонентами используемого концентрата «Пантогематоген (Лубяньгем)», повышающими адаптивные свойства системы гемостаза у крыс, являются активные вещества, содержащиеся в крови и гистолизате из репродуктивных органов самцов марала.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А., Баевский Р.М., Береснева А.П. Учение о здоровье и проблемы адаптации. – Ставрополь: Изд-во СГУ, 2000. – 203 с.
2. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2001; 3: 28-40.
3. Шахматов И.И. Влияние различной продолжительности однократной физической нагрузки и иммобилизации на реакции системы гемостаза // Фундаментальные исследования. 2010; 3: 144-150.
4. Момот А.П. и др. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности. – Барнаул, 2011. – 138 с.
5. Trzebicki J., Kuzminska G., Domagala P. Thromboelastometry – a new method supporting the therapeutical decisions in the coagulopathy based on the Hartet's thromboelastography // Pol. Merkur. Lekarski. 2009; 27(158): 85-91.

Таблица 1

Показатели тромбоэластограммы: интактных животных; экспериментальных крыс после 8-часовой физической нагрузки; экспериментальных животных после 8-часовой физической нагрузки при предварительной 30-дневном приеме концентрата

Показатели	Интактные крысы (n=10)	8-часовая физическая нагрузка (n=10)	8-часовая физическая нагрузка на 31-й день приема концентрата (n=10)
Время коагуляции (CT), сек	193,0 [167,3-206,3]	143,0 [114,0-163,0] p1=0,002 (Δ1 – 26 %)	176,0 [163,5-183,5] p1=0,349
Время формирования сгустка (CFT), сек	76,0 [64,3-106,5]	59,5 [52,5-67,8] p1=0,028 (Δ1 – 22 %)	74,0 [70,0-80,0] p1=0,690
Угол альфа (ALP), ^{0}	73,0 [68,5-77,0]	80,0 [79,5-82,0] p1<0,001 (Δ1 + 10 %)	74,5 [68,0-77,0] p1=0,939
Максимальная твердость сгустка (MCF), мм	68,0 [62,0-70,8]	60,5 [59,0-65,3] p1=0,018 (Δ1 - 11 %)	67,5 [66,8-70,3] p1=0,562
Максимальный лизис (ML), %	4,0 [1,0-6,0]	0,0 [0,0-1,0] p1=0,013 (Δ1 - 100 %)	3,0 [0,8-6,5] p1=0,894

Примечания: результаты представлены в таблицах в виде (m [25-75 %]), где m – медиана в выборочной совокупности; [25-75 %] – 25-й и 75-й перцентиль. Δ1 – статистически значимая разница экспериментальной группы с интактными животными при p < 0,05; p1 – уровень значимости различий экспериментальной группы с интактными животными. CT – время коагуляции, CFT – время формирования сгустка, MCF – максимальная твердость сгустка, ML – максимальный лизис.

Таблица 2

Показатели тромбоэластограммы: интактных животных; экспериментальной группы крыс, принимавших в течение 30 дней концентрат; экспериментальных животных, принимавших в течение 30 дней добавки концентрата

Показатели	Интактные крысы (n=10)	30-дневный прием	
		концентрата (n=10)	добавок концентрата (n=10)
Время коагуляции (CT), сек	193,0 [167,3-206,3]	209,0 [173,0-250,0] p1=0,270	189,5 [181,5-197,8] p1=0,979
Время формирования сгустка (CFT), сек	76,0 [64,3-106,5]	101,0 [90,0-106,0] p1=0,064	81,0 [72,8-90,0] p1=0,655
Угол альфа (ALP), ^{0}	73,0 [68,5-77,0]	73,0 [71,0-76,0] p1=0,944	71,5 [70,3-74,8] p1=0,930
Максимальная твердость сгустка (MCF), мм	68,0 [62,0-70,8]	60,0 [57,0-65,0] p1=0,014 (Δ1 – 12 %)	67,0 [63,3-72,0] p1=0,396
Максимальный лизис (ML), %	4,0 [1,0-6,0]	9,0 [5,0-12,0] p1=0,021 (Δ1 + 125 %)	5,5 [2,0-10,0] p1=0,482

Примечания: результаты представлены в таблицах в виде (m [25-75 %]), где m – медиана в выборочной совокупности; [25-75 %] – 25-й и 75-й перцентиль. Δ1 – статистически значимая разница экспериментальной группы с интактными животными при p < 0,05; p1 – уровень значимости различий экспериментальной группы с интактными животными. CT – время коагуляции, CFT – время формирования сгустка, MCF – максимальная твердость сгустка, ML – максимальный лизис.

6. Theusinger O.M., Wanner G.A., Emmert M.Y., Billeter A., Eismon J., Seifert B., Simmen H.P., Spahn D.R., Baulig W. Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry (ROTEM1) is associated with higher mortality in patients with severe trauma // Anesth Analg. 2011; 113(5): 1003-1012.
7. Алексеева О.В., Бондарчук Ю.А., Шахматов И.И., Вдовин В.М., Бондаренко Н.А. Адаптивные изменения в показателях периферической крови в процессе физических тренировок // Бюллетень сибирской медицины. – 2005; 4: 35.
8. Шахматов И.И., Бондарчук Ю.А., Вдовин В.М., Алексеева О.В., Киселев В.И. Нарушения гемостаза и их коррекция адаптогеном // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2010; 2: 43-46.
9. Суслов Н.И., Гурьянов Ю.Г. Продукция на основе пантогематогена. Механизмы действия и особенности применения. – Новосибирск: Сибирское университетское издательство. – 2008. – 146 с.
10. Семенов В.А., Латков Н.Ю., Кошелев Ю.А., Позняковский В.М. Применение пантогематогена в спортивно-медицинской практике // Техника и технология пищевых производств. – 2014; 2: 113-117.
11. Жариков А.Ю., Луницын В.Г., Лампатов В.В., Мотин Ю.Г., Талалаева О.С., Елисеев Д.В., Павляшик Г.В. Влияние новых средств из сырья пантовых оленей на биосинтетические процессы в клетках скелетной мускулатуры крыс в условиях длительной физической нагрузки // Биомедицина. – 2016; 1: 90-94.
12. Бондарчук Ю.А., Блажко А.А., Алексеева О.В., Шахматов И.И., Николаев В.Ю. Влияние курсового приема элеутерококка и пантогематогена на состояние системы гемостаза // Современные проблемы науки и образования. – 2016; 6. URL: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25928 (дата обращения: 25.11.2017).
13. Блажко А.А., Шахматов И.И., Москаленко С.В., Лычева Н.А. Активирующее действие пантогематогена на реакции системы гемостаза // Сибирский научный медицинский журнал. – 2016; 36(4): 51-55.
14. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М: Медицина, 2005. – 829 с.
15. Kawassaki J., Katori N., Kodaka M., Miyao H., Tanaka K.A. Electron microscopic evaluation of clot morphology during thrombelastography // Anesth. Analg. 2004; 99(5): 1440—4.
16. Johansson P.I., Svenders M.S., Salado J., Bochsen L., Kristensen A.T. Investigation of the thrombin-generating capacity, evaluated by thrombogram, and clot formation evaluated by thrombelastography of platelets stored in the blood bank for up to 7 days // Vox Sang. 2008; 94(2): 113—8.
17. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал. – 2015; 96(4): 659-665.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Блажко Александр Александрович, преподаватель кафедры нормальной физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 566861.
Email: blazhko_1990@mail.ru

УДК 618.256-005.2

ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ЦИКЛЕ ЭКО И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОЦЕДУРЫ

[1]Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
[2]Гематологический научный центр Минздрава России, г. Барнаул
[3]Министерство здравоохранения Алтайского края, г. Барнаул
[4]Алтайский краевой клинический перинатальный центр, г. Барнаул

Момот А.П.[1,2], Молчанова И.В.[1,2,3,4], Цывкина Л.П.[1]

Для решения проблемы бесплодия широко используется экстракорпоральное оплодотворние (ЭКО), неудачи которого связываются с рядом причин, в том числе с нарушениями в системе гемостаза. В данной работе проведен анализ факторов риска неудач ЭКО до и после терапевтической коррекции избыточной генерации тромбина и гипофибринолиза.
Ключевые слова: *экстракорпоральное оплодотворение, беременность, генерация тромбина, гипофибринолиз, гепаринопрофилактика, вазокомпрессия.*

In vitro fertilization (IVF) is widely used for the solvation of infertility problem. Its failures are connected with a number of reasons including disorders of the hemostatic system. In terms of the current study, there were analyzed risk factors of IVF failures before and after the therapeutic correction of excessive generation of thrombin and hypofibrinolysis.
Key words: *extracorporal fertilization, pregnancy, thrombin generation, hypofibrinolysis, heparin prevention, vasocompression.*

Сегодня вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) и прежде всего экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и перенос эмбрионов (ПЭ), интраплазматическое введение сперматозоидов (ИКСИ), донорство ооцитов (ДО) из уникальных для нашей страны превратились почти в рутинные, осуществляемые в рамках программы обязательного медицинского страхования (ОМС).

Техника этих процедур отработана очень детально и с успехом применяется в центрах ВРТ по всей стране. В 2015 году, по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в нашей стране проведено 37 664 цикла ВРТ в рамках программы ОМС, что на 12 137 циклов больше, чем в 2012 г. Широкое внедрение ВРТ, достаточно высокий уровень квалификации репродуктологов и эмбриологов позволили не только увеличить число циклов, проведенных в целом по стране, но и повысить их эффективность до 32-33% [3, 4].

При этом следует признать, что увеличение числа циклов и накопление врачебного опыта привело к лавинообразному нарастанию информации о проблемах ВРТ, в т.ч. и в региональных центрах, к которым относится и Краевой центр сохранения и восстановления репродуктивной функции в г. Барнауле. Центр был создан в 2009 г. при поддержке губернатора Алтайского края А.Б. Карлина. Центр сделал доступным для населения высокотехнологичный способ преодоления бесплодия, так как его финансирование изначально осуществлялось за счет краевого бюджета. Государственная форма работы данного центра позволила накопить бесценный опыт и в дальнейшем безболезненно перейти на работу по ОМС, увеличив объемы в четыре раза, с 300 до 1200 циклов в год. При этом, несмотря на ежегодное увеличение эффективности ВРТ, вопрос этот до сих пор стоит остро.

Известно, что беременность во многом зависит от двух составляющих – функционально полноценного эмбриона на стадии бластоцисты и рецептивности эндометрия, которые, по современным представлениям, являются определяющими в достижении оптимальных условий имплантации, и что многие механизмы, вовлеченные в этот процесс (гормональные взаимодействия, образование пиноподий, состояние локального иммунитета, аутоиммунные реакции, комплекс молекулярных и клеточных взаимодействий, регулируемых пара- и аутокринными факторами, формирование окна имплантации), еще не изучены достаточно глубоко [1, 2, 8, 9, 13]. Логично предположить, что имплантация является наиболее уязвимым этапом программы ЭКО/ИКСИ и ПЭ как с точки зрения возникновения беременности, так и ее вынашивания на ранних этапах. Безусловно, во всех случаях отсутствия или неполноценной имплантации с дальнейшей потерей беременности имеет значение сочетанное действие различных неблагоприятных факторов. Как ни парадоксально это звучит, но факторами, нарушающими процессы имплантации и способствующими ранним потерям беременности после ЭКО, большинство авторов считают при-

менение препаратов – индукторов суперовуляции, которые создают предпосылки для прерывания беременности наряду с высоким уровнем содержания фолликулостимулирующего гормона, изменение гормонального фона, явления гиперкоагуляции в результате проведения мероприятий, направленных на созревание фолликулов [5, 6, 7].

Среди упорных научных поисков роли тромбофилии в формировании акушерско-гинекологической патологии не вызывает сомнения факт, что стимуляция суперовуляции в цикле ЭКО является фактором тромбогенного риска, способствуя развитию гиперкоагуляционного синдрома, который лабораторно подтверждается увеличением фактора фон Виллебранда, V и VIII факторов, фибриногена, усиливается резистентность APC- (активированный протеин С), на фоне снижения активности основных физиологических антикоагулянтов – антитромбина, протеинов С и S. [10, 11, 12.]. Однако научных исследований, устанавливающих влияние этих гемостезиологических изменений на рецептивные свойства эндометрия и в конечном итоге на исходы экстракорпорального оплодотворения, очень немного. Но и в этих работах не предлагается диагностических маркеров, с четкими, клинически значимыми параметрами сдвигов в системе гемостаза, которые так важны для практической деятельности врачей центров репродукции. Поэтому до сих пор вопрос коррекции изменений в системе гемостаза, возникших на фоне стимуляции суперовуляции, остается открытым и спорным, что послужило мотивом для собственных исследований, проведенных сотрудниками Алтайского филиала «Гематологический научный центр» Минздрава России и «Алтайского государственного медицинского университета».

Материалы и методы

Нами были изучены изменения в коагуляционном гемостазе и фибринолитические свойства у 163 пациенток с трубно-перитониальным бесплодием, которым было показано ЭКО. Параметры включения:

1. Трубно-перитониальный фактор бесплодия.
2. Возраст до 35 лет.
3. В анамнезе 1-2 неудачные попытки ЭКО.
4. Идентичный протокол проведения стимуляции суперовуляции (длинный протокол с использованием диферелина (0,1 мг) или декапептила (0,1) и гонадотропинов (пурегон 150-250 МЕ или гонала 225 МЕ) Все пациентки получали прогестерон (дюфастон) с момента пункции фолликулов 30 мг в сутки, с момента переноса эмбриона 40 мг в сутки.
5. Эмбрионы хорошего качества (класс А и Б).

Параметры исключения:

1. Патология репродуктивной системы, меняющая рецептивные свойства эндометрия (врожденные аномалии развития, опухолевые и гиперпластические процессы, аденомиоз).
2. Тяжелая соматическая патология (системные, эндокринные, аутоиммунные заболевания).
3. Сниженный овариальный резерв.
4. Сочетанный фактор бесплодия (мужской, эндокринный).

Это были молодые пациентки, без особых проблем со здоровьем, как репродуктивным, так и соматическим, при этом каждая из них имела в анамнезе неудачную попытку ЭКО.

При выборе методов исследования гемостаза мы использовали современные, общепризнанные и широко вошедшие в клиническую практику маркеры тромботической готовности, отражающие состояние как коагуляционного гемостаза, так и фибринолитической активности. Однако мы учли тот факт, что разные факторы тромбогенного риска приводят к нарушениям на различных этапах коагуляционного каскада и фибринолиза и этот процесс сопровождается появлением в крови маркеров, специфических только для данного вектора активации системы гемостаза, что зачастую затрудняет интерпретацию этих данных.

Данное обстоятельство послужило мотивацией для использования в нашем исследовании принципиально новых интегральных тестов, позволяющих оценить конечный этап свертывания крови. К таким тестам относится тест-генерации тромбина (ТГТ) – пиковая концентрация тромбина нмоль/л и эндогенный тромбиновый потенциал (ЭТП) (нмоль х мин) Универсальность его заключается в том, что он отражает различные механизмы активации гемостаза, как коагуляционного, так и клеточного, которые совместно неизбежно приводят к тромбинемии.

Фибринолитическую активность крови мы оценивали с помощью индекса активирующей фибринолиз способности эндотелия (индекс АФСЭ, %), который рассчитывался по соотношению активности тканевого активатора плазминогена и его ингибитора, времени лизиса сгустка.

Исследование гемостаза проводили трижды, до начала стимуляции суперовуляции, перед пункцией фолликулов и в день сдачи ХГЧ.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования выяснено, что изменения показателей гемостаза на фоне стимуляции суперовуляции выявлены у 114 пациенток (70%), низкая фибринолитическая активность до вступления в цикл – у 36

пациенток (22%), признаки гиперкоагуляции – у 78 пациенток (48%)

При этом из приведенных данных в таблице 1 видно, что стимуляция суперовуляции вызывает увеличение генерации тромбина и практически не влияет на параметры фибринолитической активности плазмы. Наши данные полностью согласуются с выводами, опубликованными в 2012 г. Westerlund, который считает, что фибринолитическая активность имеет индивидуальные особенности в каждом конкретном случае [14].

Таблица 1

Динамика показателей гемостаза и фибринолиза (M+SD) при проведении суперовуляции и переноса эмбриона в полость матки (n=163)

Показатель	1 точка наблюдений	2 точка наблюдений	3 точка наблюдений
ЭТП, нмоль/мин.	1461,2±81,6 P_{1-2}<0,001	1849,3±89,2 P_{2-3}<0,001	1891,4±53,5 P_{1-3}<0,001
ПКТ, нмоль/л	310,1±23,1 P_{1-2}<0,001	382,4±19,5 P_{2-3}<0,001	375,6±25,2** P_{1-3}<0,001
t-PA, активность, ед./мл	0,30±0,16 P_{1-2}>0,5	0,33±0,15 P_{2-3}>0,5	0,31±0,15 P_{1-3}>0,5
PAI-1, активность, ед./мл	2,40±1,13 P_{1-2}>0,5	2,50±1,22 P_{2-3}>0,5	2,44±1,98 P_{1-3}>0,5
Индекс АФСЭ, %	12,5±3,1 P_{1-2}>0,5	13,2±4,2 P_{2-3}>0,5	12,7±3,6 P_{1-3}>0,5
Время лизиса сгустка, мин	9,4±3,0 P_{1-2}>0,5	8,7±3,3 P_{2-3}>0,5	10,1±3,5 P_{1-3}>0,5

Примечание: * - в данной таблице достоверность различий по сравнению с контрольными показателями – Рк <0,05; ** - то же, Рк <0,01.

При проведении корреляционного анализа между обнаруженными сдвигами системы гемостаза и неудачными попытками ЭКО выяснено, что установлена высокая корреляционная связь избыточной генерации тромбина и низкой фибринолитической активности сосудистой стенки с неудачными исходами ЭКО. Коэффициент корреляции (по Спирмену) составил соответственно: 0,88 (P<0,002) и 0,67 (P<0,02) (табл. 2).

Таблица 2

Оценка информативности изменений исследуемых параметров гемостаза к неудачным исходам ЭКО

Показатель	Коэффициент корреляции (Р – достоверность)	
	на 1-й точке наблюдений	на 2-й точке наблюдений
ЭТП, нмоль×мин	0,03 (0,26)	0,79 (0,001)
ПКТ, нмоль/л	0,08 (0,44)	0,88 (0,002)
Уровень плазминогена, %	- 0,31 (0,23)	- 0,24 (0,31)
Время лизиса сгустка, мин	0,71 (0,01)	0,66 (0,02)
t-PA, активность, ед/мл	0,60 (0,02)	0,52 (0,01)
PAI 1, активность, ед/мл	0,51 (0,01)	0,47 (0,02)
Индекс АФСЭ, %	0,67 (0,02)	0,53 (0,01)

Далее нами были определены пороговые значения этих тестов, имеющие отношение к неудачам ЭКО. Оказалось, что беременность не наступает при увеличении эндогенного тромбинового потенциала на фоне стимуляции суперовуляции свыше 1900 нмоль×мин и ПКТ более 360 нмоль×л (табл3).

Неудачами ЭКО завершается у пациенток со сниженной фибринолитической активностью сосудистой стенки по расчетному индексу АФСЭ менее 11% (табл. 3).

На основании полученных объективных лабораторных критериев мы сформировали группы женщин, нуждающихся в терапевтической коррекции изменений гемокоагуляции.

У пациенток с высокой генерацией тромбина мы использовали низкомолекулярные гепарины, у женщин с нарушенным фибринолизом применяли вазокомпрессионную терапию. При сочетании этих изменений использовали комбинированную терапию. В своем центре сохранения и восстановления репродуктивной функ-

ции мы применили эти методы лечения у 98 женщин, вступающих в цикл ЭКО, и сравнили исходы вспомогательных репродуктивных технологий с группой женщин, состоящей из 154 пациенток, с идентичными изменениями гемостаза, но не получивших предложенной терапии.

В ходе исследования было определено, что применение низкомолекулярного гепарина, начиная со следующего дня после пункции фолликулов, приводит к закономерному снижению интенсивности теста генерации тромбина, Похожую динамику имела и пиковая концентрация тромбина.

Аналогичные результаты получены и у пациенток с сочетанной терапией гепарином и вазокомпрессией. У женщин, прошедших такую терапию, нормализовывались показатели, отражающие как скорость образования фибрина, так и фибринолитическую активность плазмы крови и сосудистой стенки.

В итоге установлено, что все виды предпринятого нами лечения снижают риск негативного исхода ЭКО. Снижение относительного риска (RRR) при применении гепаринотерапии составило больше 25%, что соответствует явному клиническому эффекту. В частности, обоснованное назначение низкомолекулярного гепарина при высокой генерации тромбина способствует снижению числа случаев неблагоприятных исходов экстракорпорального оплодотворения на 33%. При комбинировании профилактических доз низкомолекулярного гепарина с вазокомпрессией в случае сочетанных нарушений гемостаза и фибринолиза относительный риск составил больше 50%, что указывает на выраженный клинический эффект. В этой клинической группе наблюдалось снижение числа неудач в цикле ЭКО почти на 40%.

Таблица 3

Факторы, способствующие неудачам наступления беременности в цикле ЭКО (n=163)

Признак	Неудача ЭКО (n=107)		Удача ЭКО (n=56)		ОШ (0,95% ДИ*)	P
	Абс	%	абс	%		
2. ЭТП свыше 1900 нмоль/мин (на 2-й точке наблюдений)	73	68,2	4	7,1	27,9 (9,33-83,4)	<0,00001
3. ПКТ более 360 нмоль/л (на 2-й точке наблюдений)	74	69,1	5	8,9	22,8 (8,36-62,5)	<0,00001
5. Время лизиса сгустка более 12 мин (на 1-й точке наблюдений)	69	64,5	5	8,9	18,5 (6,81-50,3)	<0,000001
6. Индекс АФСЭ менее 11% (на 1-й точке наблюдений)	62	57,9	6	10,7	11,5 (4,53-29,1)	0,00005
9. Мутация гена FII (G/A, A/A)	3	2,8	0	0	3,78 (0,19-74,5)	0,319
11. Гипоплазия эндометрия	11	10,3	3	5,3	2,02 (0,54-7,57)	0,383
12. Неудачная попытка ЭКО в анамнезе	20	18,7	6	10,7	1,91 (0,72-5,08)	0,260
13. Гомоцистеин в крови более 15 мкмоль/л (на 1-й точке наблюдений)	22	20,5	7	12,5	1,81 (0,72-4,54)	0,280
16. Сочетание полиморфизмов MTHFR (G/A, A/A) и PAI-I (G/A, A/A)	26	24,3	9	16,0	1,67 (0,72-3,87)	0,315
18. Полиморфизм гена PAI-I (G/A, A/A)	42	39,2	20	35,7	1,16 (0,59-2,27)	0,735
20. Гиперфибриногенемия более 5,0 г/л (на 2-й точке наблюдений)	14	13,0	7	12,5	1,05 (0,39-2,78)	>1,00
21. Уровень D-димеров более 500 нг/мл (на 2-й точке наблюдений)	19	17,7	10	17,8	0,99 (0,42-2,31)	>1,00
26. Полиморфизм гена MTHFR (G/A, A/A)	30	28,0	23	41,0	0,55 (0,28-1,10)	0,113
27. Мутация гена FV Leiden (G/A)	1	0,9	1	1,7	0,51 (0,03-8,45)	>1,00

Таблица 4

Влияние использованных методов коррекции гемостатических и фибринолитических реакций на эффективность ЭКО

Способы терапевтического воздействия	Нуждающиеся в лечении, но не прошедшие его (подгруппы 1.2 и 2.2.4; n=154)			Нуждающиеся в лече-нии и пролечившиеся (подгруппы 2.2.1, 2.2.2 и 2.2.3; n=98)		
	Абс. кол-во	Из них забеременели	%	Абс. кол-во	Из них забеременели	%
Гепаринопрофилактика	64	4	6,2	38	15	39,5
Курс ППК	48	7	14,6	23	10	43,5
Сочетанное воздействие	42	3	7,1	37	17	45,9

Таблица 5

Эффективность различных методов терапии у женщин в цикле ЭКО

Способы терапевтического воздействия	Показатель					
	ARR	NNT	OR	CI 95% (RRR)	CI 95% (OR)	RRR%
Гепаринопрофилактика	0,27	3,7	0,22	0,52-0,92	0,07-0,69	31
Курс ППК	0,31	3,2	0,19	0,44-0,94	0,05-0,65	35
Гепаринопрофилактика в сочетании с курсом ППК	0,55	1,8	0,24	0,23-0,60	0,02-0,22	63

Список литературы

1. Агаджанова Л. Эндометриальные пиноподии как маркеры имплантации человека. Пробл. репрод. 2004; 3: 6–11.
2. Бурлеев В. А., Кузмичев Л. Н., Щетинина Н. С. и др. Состояние молекулярного имплантационного окна: роль в исходах ЭКО (обзор литературы. Пробл. репрод. 2009; 6: 24–27.
3. Вартанян Э.В., Айзикович И.В., Антонов А.Р. Причины неудач ЭКО (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2010; 3: 57-61.
4. Корсак В. С. ВРТ в России. Отчет за 2007 год. Пробл. репрод. 2009; 6: 14–15.
5. Макаров О. В., Керчелаева С. Б., Озолиня Л. А. Приобретенные и наследственные факторы тромбофилии в развитии осложнений беременности. Москва, 2006.
6. Макацария А. Д., Долгушина Н. В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. М.: Триада-Х, 2008.
7. Пилипенко М. А. Значение тромбофилии в формировании ранних эмбрионических потерь при проведении экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов: Автореф. дисс… канд. мед. наук. Омск, 2009.
8. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология (избранные главы). М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008.
9. Ранние сроки беременности (2-е изд., испр. и доп.). Под ред. В. Е. Радзинского, А. А. Оразмурадова. М.: Status Praesens, 2009.
10. Рудакова Е. Б., Лобода О. А., Полторака Е. В. и др. Патология гемостаза и хронический эндомиометрит как причина неудач и эмбрионических потерь при экстракорпоральном оплодотворении // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2008. № 2 (20). С. 59–60.
11. Рудакова Е. Б., Полторака Е. В., Лузин А. А. и др. Возможности повышения результативности вспомогательных репродуктивных технологий. Вестник НГУ. 2009; 7(2): 20–24.
12. Рудакова Е. Б., Полторака Е. В., Пилипенко М. А., Лобода О. А. Роль хронического эндометрита и тромбофилии в формировании преэмбрионических и эмбрионических потерь. Сб. тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Амбулаторно-поликлиническая практика — платформа женского здоровья». М., 2009. 1: 33–34.
13. Светлаков А. В., Ямакова М. В., Егорова А. Б., Михуткина С. В. Молекулярно-биологические аспекты имплантации у человека и животных. Пробл. репрод. 2002; 2: 16–28.
14. *Westerlund E., Henriksson P., Wallén H., Hovatta O., Rodriguez-Wallberg K., Antovic A.* Detection of a procoagulable state during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis. *Thromb. Res*. 2012; 46(4): 417-425.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Момот Андрей Павлович, д.м.н., профессор, научный руководитель лаборатории гематологии ЦНИЛ Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656045, г.Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.
Тел.: (3852) 689-800
Email: xyzan@yandex.ru

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ В НАУЧНОМ ЖУРНАЛЕ «БЮЛЛЕТЕНЬ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ»

Научный журнал «Бюллетень медицинской науки» публикует оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, дискуссии. Тематика всех разделов отражает медицинскую направленность.

Редакция журнала «Бюллетень медицинской науки» при получении, оформлении и публикации статей руководствуется положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы». К печати принимаются материалы, оформленные в соответствии с этими требованиями.

ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, экспертным заключением (по требованию редакции) и визой научного руководителя.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа, весь текст – через двойной интервал, ширина полей 2,5-3 см. В редакцию необходимо присылать два экземпляра.

3. В начале 1-й страницы пишутся инициалы и фамилии всех авторов, название статьи, учреждение, где была выполнена работа. На последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество всех авторов статьи, а также полный адрес, телефоны и E-mail (при наличии) автора, с которым редакция будет вести диалог. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

4. Объем оригинальной статьи должен составлять от 12 до 18 тысяч знаков с пробелами. Количество рисунков и таблиц должно соответствовать объему представляемой информации, по принципу «необходимо и достаточно». Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста и наоборот.

5. К статье необходимо приложить резюме *на русском и английском языках*, каждое – на отдельной странице, размером примерно 0,5 страницы машинописи, в начале которого полностью повторить фамилии и инициалы авторов и название материала. В конце резюме с красной строки нужно указать 3-5 ключевых слов или выражений.

6. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Изложение материала должно быть ясным, без длинных введений и повторений. В работе должна использоваться международная система единиц СИ. Если исследование выполнялось на приборах, дающих показатели в других единицах, необходимо последние перевести в систему СИ с указанием в разделе «Материал и методы» коэффициента пересчета либо компьютерной программы, в которой этот пересчет производился.

7. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

8. Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

9. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, первые два слова из названия статьи, номер рисунка, обозначается верх и низ рисунка словами «верх» и «низ» в соответствующих местах. Подрисуночные подписи даются на отдельном листе с обозначением фамилии автора и названия статьи, с указанием номера рисунка, с объяснением значений всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений. Особые требования автора по размещению рисунков учитываются при верстке при их обозначении в макете.

10. Таблицы должны быть наглядными, иметь название, порядковый номер, заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. На каждую таблицу должна быть ссылка в статье. Оформляются таблицы аналогично рисункам.

11. Статьи с оригинальными исследованиями должны содержать следующие разделы, четко разграниченные между собой: 1. «Введение», 2. «Цель исследования»; 3. «Материал и методы»; 4. «Результаты»; 5. «Обсуждение»; 6. «Выводы» или «Заключение». Возможно объединение 4-го и 5-го разделов в один, т. е. «Результаты и обсуждение». Во «Введении» приводится краткое изложение сути проблемы. «Цель (и) работы» содержит 2-3 предложения, ясно и четко ее формулирующие. Возможно использование дробления цели на задачи. В этом случае раздел обозначают как «Цели и задачи». «Материал и методы» включает в себя подробное изложение методик исследования, аппаратуры, на которой оно проводилось, количество и характеристику пациентов с разбивкой их по полу и возрасту, с указанием средних величин. Обязательно указывается принцип разбиения на группы пациентов, а также дизайн

исследования. Если исследование было рандомизированным, указывается принцип рандомизации. Данный раздел должен содержать максимальную информацию, что необходимо для последующего возможного воспроизведения результатов другими исследователями, сравнения результатов аналогичных исследований и возможного включения данных статьи в мета-анализ. В конце раздела «Материал и методы» выделяется подраздел «Обработка данных», в котором подробно указывается, какими методами обработки данных пользовался автор. Средние величины приводятся в виде M+σ, где M – среднее арифметическое, *σ* – среднеквадратичное отклонение. В тексте статьи и в таблицах при указании достоверности желательно приводить полное значение p (p=..., а не p<....). Коэффициенты корреляции приводить только с указанием их достоверности, т.е. со значением p, например (r=0,435; p=0,006).

12. Список литературы должен быть напечатан на отдельном листе, каждый источник с новой строки под порядковым номером. Нумерация осуществляется по мере цитирования их в статье. Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями Ванкуверского стиля. За правильность приведенных в литературном списке данных ответственность несет автор. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.

13. Текст следует дублировать в электронном виде в текстовом редакторе Word (текст набирается без абзацных отступов, без переносов) присылать на CD-диске и (или) E-mail редакции с отметкой «Для «Медицинского обозрения». Каждый рисунок / фото формировать отдельным файлом с расширением .tif или .jpeg, с разрешением не менее 300 dpi. Таблицы и диаграммы необходимо дублировать дополнительно в формате Excel, название файла должно быть одноименное с основным файлом формата Word.

14. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей. Рецензии на статьи будут отправлены авторам при наличии письменного запроса.

15. За опубликование рукописей аспирантов плата не взимается. Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи обратно не возвращаются.

Контактные данные редакции:

656038, РФ, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, 40, кабинет 220.
Телефон: +7(3852) 566869.
Email: bmn@agmu.ru www.bmn.asmu.ru