

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 13, №4

2014



ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2014, Т.13, №4

Рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 2002 году

Учредитель

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Смоленская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати РФ

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-47250 от 11 ноября 2011 г.

ISSN 2225-6016

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) в 2011 г.

Подписка на печатную версию – индекс издания по каталогу агентства «Пресса России» 43 864э

Подписка на электронную версию – <http://elibrary.ru>

Key title: Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii

Abbreviated key title: Vest. Smol. gos. med. akadem.

Адрес редакции

214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28
Смоленская государственная медицинская академия
Тел.: (4812) 55-47-22, факс: (4812) 52-01-51
e-mail: normaSGMA@yandex.ru, vestniksgma@yandex.ru

Подписано в печать 21.12.2014 г.
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»
Тираж 900 экз.

Отпечатано:
в ООО «СГТ»

214000, г. Смоленск, ул. Маршала Жукова, 16
Тел.: (4812) 38-28-65, (4812) 38-14-53

Главный редактор

И.В. Отвагин,
докт. мед. наук, профессор
Ректор Смоленской государственной медицинской академии

Редакционная коллегия:

В.В. Бекезин, докт. мед. наук, профессор, зам. главного редактора; В.А. Правдивцев, докт. мед. наук, профессор, зам. главного редактора; А.В. Евсеев, докт. мед. наук, профессор, науч. редактор; П.Д. Шабанов, докт. мед. наук, профессор (Санкт-Петербург); Н.А. Мицюк, канд. истор. наук, отв. секретарь; А.В. Борсуков, докт. мед. наук, профессор; В.А. Переверзев, докт. мед. наук (Минск); С.Н. Дехнич, канд. мед. наук, доцент; А.Е. Доросевич, докт. мед. наук, профессор; А.Н. Иванян, докт. мед. наук, профессор; С.А. Касумьян, докт. мед. наук, профессор; О.А. Козырев, докт. мед. наук, профессор; А.В. Литвинов, докт. мед. наук, профессор; Н.Н. Маслова, докт. мед. наук, профессор; Р.Я. Мешкова, докт. мед. наук, профессор; В.А. Милягин, докт. мед. наук, профессор; О.В. Молотков, докт. мед. наук, профессор; Д.В. Нарезкин, докт. мед. наук, профессор; В.Е. Новиков, докт. мед. наук, профессор; В.М. Остапенко, докт. мед. наук, доцент; И.А. Платонов, докт. мед. наук, профессор; В.Г. Плешков, докт. мед. наук, профессор; А.А. Пунин, докт. мед. наук, профессор; В.В. Рафальский, докт. мед. наук, профессор; С.В. Сехин, канд. мед. наук, доцент; А.С. Соловьев, докт. мед. наук, профессор; Л.В. Тихонова, докт. мед. наук, профессор; Н.Ф. Фаращук, докт. мед. наук, профессор; Е.А. Федосов, докт. мед. наук, профессор; В.Е. Шаробаро, докт. мед. наук, профессор; В.Р. Шашмурина, докт. мед. наук, доцент; А.А. Яйленко, докт. мед. наук, профессор

Редакционный совет:

А. Ювко, докт. хим. наук, профессор (Польша); И.И. Балаболкин, докт. мед. наук, профессор (Москва); Р.С. Богачёв, докт. мед. наук, профессор (Калининград); В.А. Глотов, докт. мед. наук, профессор; А.Г. Грачёва, докт. мед. наук, профессор (Москва); В.В. Демидкин, докт. мед. наук, профессор; В.В. Давыдов, докт. мед. наук, профессор (Харьков); В.М. Зайцева, канд. психол. наук, доцент; В.В. Зинчук, докт. мед. наук, профессор (Гродно); Н.А. Коваль, докт. психол. наук, профессор (Тамбов); О.В. Козлов, докт. истор. наук, профессор; Р.С. Козлов, докт. мед. наук, профессор; О.Е. Коновалов, докт. мед. наук, профессор (Москва); З.Ф. Лемешко, докт. мед. наук, профессор (Москва); Т.А. Панкрушева, докт. фарм. наук, профессор (Курск); Л.С. Персин, докт. мед. наук, профессор (Москва); А.Ю. Петренко, докт. мед. наук, профессор (Харьков); Л.С. Подымова, докт. пед. наук, профессор (Москва); В.Н. Прилепская, докт. мед. наук, профессор (Москва); Т.В. Русова, докт. мед. наук, профессор, (Иваново); В.Г. Сапожников, докт. мед. наук, профессор (Тула); В.А. Снежицкий, докт. мед. наук, профессор (Гродно); Е.М. Спивак, докт. мед. наук, профессор (Ярославль); В.Н. Трезубов, докт. мед. наук, профессор (Санкт-Петербург);

Тех. редактор

В.Г. Иванова

Отв. за on-line версию

И.М. Лединников – <http://www.sgma.info>

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Переверзев В.А. Эпизодическое употребление алкоголя как вероятный фактор риска возникновения сахарного диабета типа 2 5

Фролова А.В., Окулич В.К. Биологические свойства возбудителей гнойно-воспалительных процессов и их регуляция растительными средствами 15

ОБЗОРЫ

Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия 24

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Абрамова Е.С., Никитин Г.А., Фёдоров Г.Н., Руссиянов В.В., Дукова В.С., Баженов С.М., Дубенская Л.И. Анализ применения иммуномодулятора циклоферона при лечении больных язвенной болезнью желудка 34

Трезубов В.Н., Булычева Е.А., Алпатьева Ю.В., Булычева Д.С. Использование инструментального метода диагностики для определения соотношения между положениями высоты функционального покоя жевательных мышц и привычной окклюзии 39

Адамов П.Г., Николаев А.И., Бирюкова М.А., Ивкина Н.П., Сухенко А.П. Исследование прочности связи с дентином различных адгезивных систем 48

ОБЗОРЫ

Костенко О.В. Стенозы сонных артерий: диагностика и тактика ведения 54

Касаминская Е.С., Маслова Н.Н. Некоторые аспекты детской эпилепсии 58

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Майорова Н.Г., Павлов В.А. Случай редкого фенотипа наследственной спастической параплегии 71

CONTENTS

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

Pereverzev V.A. Eventual application of alcohol like health hazard of diabetes mellitus genesis of type 2

Frolova A.V., Okulich V.K. Biological properties of causers of purulent-inflammatory processes and their regulation by herbal remedies

REVIEWS

Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pogilova E.V. Mitochondrial pore as a pharmacological target

CLINICAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLES

Abramova E.S., Nikitin G.A., Fedorov G.N., Russiyanov V.V., Dukova V.S., Bazhenov S.M., Dubenskaya L.I. Analysis of the application cycloferon immunomodulator in the treatment of patients with gastric ulcer

Trezubov V.N., Bulycheva Y.A., Alpatyeva Y.V., Bulycheva D.S. The use of instrumental methods of diagnostics to determine the relationship between the static and the habitual dynamic occlusion positions of the functional masticatory muscles

Adamov P.G., Nikolaev A.I., Birjukova M.A., Ivkina N. P., Sachenko A.P. Investigation of the bond strength with different dentin adhesive systems

REVIEWS

Kostenko O.V. Carotid stenosis: diagnosis and management tactics

Kasaminskaya E.S., Maslova N.N. Some aspects of epilepsy in children

BRIEF REPORTS

Mayorova N.G., Pavlov V.A. Case of rare phenotype of hereditary spastic paraplegia

УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС

Никитин Г.А., Янковая Т.Н., Т.Е. Афанасенкова Этико-деонтологическое воспитание – важная составляющая профессиональной подготовки будущего врача 75

СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА ЗА 2014 г. (Том 13)

EDUCATION PROCESS

Nikitin G.A., Yankovaya T.N., Afanasenkova T.E. Ethical-deontological education – an important component of training future doctor

CONTENTS FOR 2014 (Volume 13)

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 612.393.1:616.379-008.64

ЭПИЗОДИЧЕСКОЕ УПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ КАК ВЕРОЯТНЫЙ ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2© **Переверзев В.А.***Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83*

Резюме: Цель исследования – анализ взаимосвязей между содержанием глюкозы в цельной капиллярной крови у людей при различных функциональных состояниях (покоя и умственной деятельности) натощак, а также во время проведения перорального теста толерантности к глюкозе) с показателями потребления ими алкоголя (разовой и месячной дозами, частотой потребления) и длительностью периода трезвого состояния. Исследование выполнено при добровольном участии 27 мужчин 20-29 лет, эпизодически употребляющих (n=19) и не употребляющих (n=8) алкогольные напитки. У испытуемых с помощью психометрических тестов определялось отношение к алкоголю. Во время исследования уровень гликемии определялся 7 раз. 1-й раз измеряли содержание глюкозы в цельной капиллярной крови в состоянии функционального покоя. Следующие 3 раза измерение проводили во время умственной деятельности через 2, 4 и 6 ч. от начала работы. Последние 3 раза – в ходе перорального теста толерантности к глюкозе (через 30, 60 и 120 мин. после приёма – 75 г. Статистически устанавливали коэффициенты линейной и ранговой корреляции между показателями употребления алкоголя и содержанием глюкозы.

Установлено, что у трезвенников в состоянии функционального покоя натощак содержание глюкозы является оптимальным и составляет в среднем 4,24 мМ/л. Во время умственной деятельности у трезвенников уровень гликемии повышается в среднем на 0,67; 1,16 и 1,54 мМ/л через 2, 4 и 6 ч. от начала работы соответственно. У трезвых молодых людей, употребляющих алкогольные напитки, уровень гликемии натощак повышен и превышает порог стимуляции секреции инсулина. Во время умственной нагрузки натощак через 6 ч. от начала работы в течение 3-14 дней уровень гликемии становится ниже порога стимуляции секреции контринсулярных гормонов. Линейный и ранговый корреляционный анализ показали наличие положительных взаимосвязей между содержанием глюкозы в крови и показателями потребления этанола, а также отрицательных взаимосвязей между уровнем гликемии и частотой, разовой и месячной дозами употребления алкоголя. Во время проведения перорального теста толерантности установлена более выраженная динамика «сахарной» кривой у трезвых респондентов по сравнению с трезвенниками и её взаимосвязь с показателями потребления этанола (положительная) и длительностью периода трезвого состояния (отрицательная). Выраженность динамики «сахарной» кривой у трезвых респондентов приближалась к таковой у больных сахарным диабетом. В 27,8% случаев у выпивающих испытуемых содержание глюкозы в крови после её приёма в количестве 75 г достигало значений 10,9 и 11,0 мМ/л, что может рассматриваться как ранний признак предрасположенности к сахарному диабету.

Ключевые слова: глюкоза, алкоголь, этанол, сахарный диабет

EVENTUAL APPLICATION OF ALCOHOL LIKE HEALTH HAZARD OF DIABETES MELLITUS GENESIS OF TYPE 2

Pereverzev V.A.

Belarusian State Medical University, Republic of Belarus, 220116, Minsk, Dzerjinsky Av., 83

Summary: The aim of research was the analysis of interconnections between content of glucose in integrate capillaceous blood of people with different functional states (attitude of rest and mental work in fasting state, also in time of Oral Glucose Tolerance Test) and factors of using alcohol (once and monthly

doses, rates of using), continuance of a period sober state. Research made with unconstrained participation of 27 male (20-29 aged) people, eventually drinking (n=19) and non-drinking (n=8) alcohol. Relation of each probationer to alcohol was identified with the help of psychometric tests. In the time of research the level of glycemia was identified in each youth. First time the level of glucose in integrate capillaceous blood was measured started from functional attitude of rest. Next 3 times the level of glycemia was measured in time of mental work after 2, 4 and 6 hours from the beginning of the work. The last 3 times – in time of Oral Glucose Tolerance Test (after 30, 60 and 120 min after using 75 grams of glucose). Then using methods of the mathematical statistic, coefficient of linear and rank correlation between indexes of using alcohol and glucose content in integrate capillaceous blood in different states and glycemia level dynamics was calculated.

Abstainers in the functional attitude of rest and fasting state have optimal level of glucose in integrate capillaceous blood. It is 4.24 mmol/L. In the time of mental work of abstainers the level of glycemia constantly rises in general on 0.67; 1.16 and 1.54 mmol/L after 2, 4 and 6 hours from the beginning of the work. The glycemia level of sober young people, who drink alcohol, in fasting state is increased and exceeds the threshold of stimulating effect secretion of pancreatic hormone. In the time of mental work in fasting state after 6 hours the level of glycemia of sober persons starts to fall and become less than the threshold of stimulating effect secretion of coninsular hormones. Linear and rank correlation shows availability of significant straight (positive) correlation between contention of glucose in blood in fasting state and indexes of using ethanol (rates of using, once and monthly doses), also of significant reciprocal (negative) correlations between the level of glycemia with alcohol rates of using, once and monthly doses. In the time of the tolerance test was significantly fixed a good deal of “sugar” curve dynamics expression of sober respondents than of abstainers and its interconnections with indexes (factors) of ethanol intake (its positive) and continuance of a sober state period (negative). Dynamics intensity of “sugar” curve of sober respondents approaches to this one in case if people have diabetes mellitus. In 27.8% cases testing sobers have 10.9 and 11.0 mmol/L of glucose after taking 75 grams. This can be contemplated as early sign of disturbed tolerance to glucose and aptitude to diabetes mellitus.

Key words: glucose, alcohol, ethanol, diabetes mellitus

Введение

Сахарный диабет (СД) типа 2 (СД-2) является преобладающей формой диабета во всех странах, составляет около 90-95% случаев этого заболевания [5, 6, 16, 17]. Число больных СД стремительно нарастает во многих странах мира – с 30 млн. 20 лет назад и до 370 млн. в настоящее время [17]. Распространённость СД составляет в среднем 5-8% от общей популяции, доходя в отдельных странах до 40% от численности всего взрослого населения [5, 6, 16, 17]. Прогнозируется, что число больных СД к 2025 г. составит на Земле около 550 млн. человек [17].

В настоящее время считается, что СД-2 возникает у генетически предрасположенных лиц при воздействии ряда факторов внешней среды. Важнейшими факторами, определяющими риск возникновения СД-2, являются: возраст, пол, этническая принадлежность, ожирение (включая его распределение и длительность), гипокinezия, высокоэнергетическая углеводная диета, стресс, приверженность западному образу жизни [5, 16, 17, 23, 27]. Вопрос о роли алкоголя в развитии пред- или диабетического состояния является спорным [1, 18, 22]. Это обусловлено рисками развития гипогликемии вследствие торможения этанолом глюконеогенеза с одной стороны или возникновения гипергликемии с другой стороны из-за стимуляции секреции контринсулярных гормонов, снижения выделения инсулина при токсическом алкогольном поражении β -клеток и/или нарушения функции белков-переносчиков глюкозы [1, 3, 12, 18, 20-22, 24, 26]. В связи с этим А. Howard и соавторы (2004) указывают на необходимость доказательства эффекта длительного применения алкоголя на уровень гликемии, который является основным критерием диагностики СД [4, 6, 7, 16, 22, 25].

Цель исследования – анализ взаимосвязей между содержанием глюкозы в цельной капиллярной крови у людей при различных функциональных состояниях (покоя и умственной деятельности натошак, а также во время проведения перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ)) с показателями потребления ими алкоголя (разовой и месячной дозами, частотой потребления) и длительностью периода трезвого состояния.

Методика

Исследование выполнено на 27 испытуемых мужского пола возрастом 20-29 лет. Каждый испытуемый дал информированное письменное добровольное согласие на участие в научных исследованиях 2 раза. Первое согласие было получено за 1-2 недели до проведения исследования (его дали 107 человек). Второе согласие было получено в день проведения исследования, на которое пришло только 27 человек (80 юношей отказались от участия в исследовании). В каждом исследовании принимали участие от 2 до 5 испытуемых. Исследования начинались в 8⁰⁰/9⁰⁰, длились 9 ч. и завершались в 17⁰⁰/18⁰⁰.

Определение содержания глюкозы в капиллярной крови у каждого испытуемого проводили 7 раз. Первые четыре измерения гликемии проводились у испытуемых натощак – через 10-16 ч. после еды. При первом (исходном) измерении гликемии, проводившемся в 8.00 или в 9.00 часов утра, добровольцы находились в состоянии функционального покоя после ночного отдыха. В динамике умственной работы (натощак) проводились три последующих измерения гликемии, а именно, через 2 (2^е измерение), 4 (3^е) и 6 (4^е) ч. её выполнения. Через 30 мин. после 4^{го} измерения гликемии проводили ПТТГ [4, 11, 14, 16, 25]. Во время его проведения три раза измеряли уровень гликемии, а именно, через 30 (5^е измерение), 60 (6^е измерение) и 120 (7^е измерение) мин. после перорального приёма водного (200 мл воды) раствора глюкозы (в количестве 75 г каждым испытуемым). Измерение проводилось с помощью системы контроля уровня глюкозы в 1-3 мкл крови «Rightest GM100» (фирмы «Bionime», Швейцария) с точностью до 0,1 мМ/л. Оценивали не только абсолютные показатели гликемии, но и рассчитывали динамику изменения уровня глюкозы во время умственной работы по отношению к её исходному содержанию. Также рассчитывали динамику прироста глюкозы и строили гликемическую кривую за время проведения ПТТГ по отношению к её уровню (4^е измерение) перед пероральным приёмом 75 г этого моносахарида.

Каждый испытуемый выполнял в течение 6,5 ч умственную работу. Она была для всех юношей идентичной и включала в себя выполнение стандартных тестов определения показателей умственной работоспособности и когнитивных функций (памяти, мышления и внимания) после 1^{го}, 2^{го}, 3^{го}, 4^{го} и 7^{го} забора крови, а также работу по заполнению анкет и анализу учебных текстов. Заполнение анкет для оценки психофизиологического состояния человека проводилось в те же сроки, что и показателей умственной работоспособности. Анкеты для получения общих сведений об испытуемом (анкета «Общая» с встроенным в ней тестом «Искренность») и его отношении к алкоголю заполнялись один раз между первым и вторым забором крови. Знакомство с учебными текстами и их анализ проводился каждым испытуемым на 2^м (между 2^м и 3^м забором крови) и 3^м (между 3^м и 4^м забором крови) этапах умственной работы. При этом средняя скорость переработки информации испытуемыми составляла 2,65 знака/с, или 37,2% от среднего значения максимальной скорости просмотра знаков в тесте «Корректирующая проба» на внимание (7,12 буквы/с).

Анализ сведений, содержащихся в анкетах, позволял оценить искренность ответов испытуемых (тест «Искренности», содержащий вопросы шкалы «Лжи» из методики «Уровень невротизации-психопатизации» [10]), а также динамику ряда субъективных показателей их психофизиологического состояния исходно, во время умственного труда и отдыха после него в условиях перорального поступления глюкозы. Результаты заполнения анкет психометрических тестов «AUDIT», «CAGE», «MAST» и «ПАС», широко используемых в наркологической и общемедицинской практике в Беларуси и в других странах [1, 2, 13, 19], позволяли оценить у испытуемых наличие проблем, обусловленных этанолом, а также рассчитать дозы (разовую и месячную) и частоту потребления алкоголя. Ответ на вопрос о последней дате употребления алкогольных напитков в анкете «Общая» позволял рассчитать длительность периода трезвого состояния человека.

Статистическая обработка результатов произведена с помощью Excell 2007 и стандартного статистического пакета SPSS (Statistical Package for the Social Science) 16 версии для Windows с расчётом коэффициентов линейной (Пирсоновской), нелинейной (криволинейной) и ранговой (по Спирману) корреляции [8, 15].

Результаты исследования

Анализ данных об исходном уровне гликемии и динамике абсолютных значений содержания глюкозы в цельной капиллярной крови испытуемых во время умственной работы и проведения ПТТГ не выявил среди них больных СД или людей с нарушенной толерантностью к глюкозе (табл. 1).

В то же время анализ динамики изменения абсолютных значений гликемии во время длительной умственной деятельности и отношения молодых людей к употреблению алкоголя позволил разделить испытуемых на две группы. 1-ю группу составили юноши (8 человек), у которых уровень гликемии за время умственной работы постоянно нарастал (табл. 1) и которые не употребляли алкогольные напитки (табл. 2). Увеличение уровня гликемии у них составило в среднем 0,67; 1,16 и 1,54 мМ/л через 2, 4 и 6 ч. умственной работы соответственно (табл. 1). 2-ю группу из 19 человек составили употребляющие алкоголь юноши (табл. 2). Они были разделены на две подгруппы. Длительность периода трезвого состояния у молодых людей составлял в подгруппе 2А от 3 до 14 дней, а в подгруппе 2Б от 24 до 30 дней. У юношей подгруппы 2А через 4 и, особенно, через 6 ч умственной работы уровень глюкозы в крови достоверно снизился по отношению к её исходному содержанию (табл. 1). У молодых людей подгруппы 2Б, редко употребляющих алкоголь, повышение уровня глюкозы в крови во время умственного труда колебалось от 0,1 до 1,2 мМ/л, составляя в среднем по группе 0,50 мМ/л через 2 ч и 0,74 мМ/л через 6 ч работы (табл. 1).

Таблица 1. Исходные показатели и динамика содержания глюкозы в цельной капиллярной крови студентов в условиях длительной умственной работы (УР) и проведения ПТТГ

Время взятия крови	Содержание глюкозы в цельной капиллярной крови (M±m), мМ/л				
	У всех респондентов, n=27	Трезвенники, группа 1, n=8	Трезвые юноши, группа 2, n=19	Подгруппа 2А, n=14	Подгруппа 2Б, n=5
Исходн., покой	4,45±0,12	4,24±0,19	4,54±0,15	4,69±0,18	4,12±0,15
Через 2 ч. УР динамика к исх.	4,85±0,10 * +0,40±0,08 *	4,91±0,15 * +0,67±0,08 *	4,82±0,13 +0,28±0,10* [⊙]	4,89±0,13 +0,20±0,12 [⊙]	4,62±0,26 +0,50±0,16*
Через 4 ч. УР динамика к исх.	4,79±0,12 [⊙] n=26 +0,35±0,15* [⊙]	5,40±0,18 * +1,16±0,17 *	4,52±0,11 [⊙] n=18 -0,01±0,14 [⊙] n=18	4,53±0,14 [⊙] n=13 -0,16±0,15 [⊙] n=13	4,50±0,18 [⊙] +0,38±0,27
Через 6 ч. УР динамика к исх.	4,54±0,21 [⊙] n=26 +0,10±0,25 [⊙]	5,78±0,13 * +1,54±0,16 *	3,99±0,18* [⊙] n=18 0,55±0,24* [⊙] n=18	3,66±0,18* [⊙] n=13 -1,04±0,19* [⊙] n=13	4,86±0,14* [⊙] +0,74±0,20* [⊙]
Время взятия крови после приёма глюкозы	Средний уровень гликемии (мМ/л, M±m) после приёма 75 г глюкозы (ПТТГ)				
	У всех респондентов, n=26	Трезвенники, группа 1, n=8	Трезвые, группа 2, n=18	Подгруппа 2А, n=13	Подгруппа 2Б, n=5
Через 30 мин.	6,92±0,17 * ^Δ	7,44±0,27 * ^Δ	6,69±0,21 * ^Δ	6,50±0,27 * ^Δ [⊙]	7,18±0,13* ^Δ
Через 60 мин.	8,79±0,29 * ^Δ	8,88±0,20 * ^Δ	8,75±0,41 * ^Δ	8,74±0,46 * ^Δ	8,79±0,97* ^Δ
Через 120 мин.	5,18±0,11 * ^Δ	5,08±0,26 * ^Δ	5,23±0,12 * ^Δ	5,32±0,11 * ^Δ	4,98±0,32

Примечания: n – количество респондентов в группе: всех – 27 человек; из них трезвенников – 8 студентов (группа 1), трезвых студентов – 19 человек (группа 2). Среди студентов 2-й группы выделены две подгруппы: подгруппа 2А – 14 человек, употребивших алкоголь за 3-14 дней до проведения исследования; подгруппа 2Б – 5 человек, употребивших алкоголь за 24-30 дней до проведения исследования. Уменьшение числа данных трезвых студентов группы 2 и подгруппы 2А с 3^{го} тестирования связаны с тем, что один испытуемый этой группы (2) и подгруппы (2А) прекратил участие в эксперименте во время 2^{го} этапа исследования из-за развившейся усталости и гипогликемии. ПТТГ – пероральный тест толерантности к глюкозе.

* – различия достоверны по отношению к исходному уровню гликемии в своей группе или подгруппе до начала работы при 1^{ом} взятии крови с учётом «t» критерия Стьюдента (Ст.); ^Δ – различия достоверны (P<0,05) по отношению к уровню гликемии в своей группе или подгруппе после 6 ч. работы при 4^{ом} взятии крови (перед приёмом каждым из 26 респондентов 75 г глюкозы) с учётом «t» критерия Стьюдента; [⊙] – различия достоверны (P<0,05) по отношению к уровню гликемии у трезвенников (группы 1) на том же этапе взятия крови с учётом «t» критерия Стьюдента; [■] – различия достоверны (P<0,05) между уровнями гликемии у студентов подгруппы 2А и 2Б на том же этапе взятия крови с учётом «t» критерия Стьюдента

Проведенный корреляционный анализ (табл. 3) показал факт взаимосвязи у трезвых людей между дозой (разовой и месячной), частотой приёма алкоголя, а также длительностью периода трезвого состояния с содержанием глюкозы в цельной капиллярной крови человека натощак при функциональном покое и во время умственного труда, а также выявил дополнительные особенности этого влияния этанола. Оба вида корреляционного анализа подтвердили негативное средней силы или сильное влияние этанола на уровень гликемии у молодых людей во время

умственной работы (табл. 3). Чем в больших дозах (разовых и месячных) молодые люди потребляли алкоголь, тем меньше у них было повышение уровня гликемии во время первых 2 ч. работы и тем более выраженной у них было понижение содержания глюкозы в крови через 4 и 6 ч. умственного труда. Это отрицательное влияние алкоголя нарастало в период умственного труда, а его вклад в динамику гликемии (гипогликемии у работающих юношей, употребляющих алкоголь) колебался от 18,1% ($r=-0,425$; $P=0,027$) до 64,8% ($r=-0,805$; $P<0,000$). Таким образом, алкоголь оказывает длительное негативное влияние на уровень гликемии у трезвого человека во время умственного труда. Подтверждением этому является прямая положительная сильная взаимосвязь между длительностью периода трезвого состояния и абсолютным содержанием глюкозы в крови через 4 и 6 ч. умственной работы, а также с динамикой гликемии через 2, 4 и 6 ч. после нагрузки (табл. 3).

Таблица 2. Значения результатов тестов «AUDIT», «CAGE», «MAST» и «ПАС» у юношей трезвенников (группа 1) и употребляющих алкогольные напитки (группа 2)

Группа		AUDIT	CAGE	MAST	ПАС	Потребление этанола в месяц		
		Баллы	Баллы	Баллы	Баллы	Частота	мл/1 раз	мл/месяц
№1, n = 8		0	0	0	0	0	0	0
№2, n=19	M±m	5,05±1,07	0,58±0,18	1,74±0,41	4,11±1,16	2,32±0,61	38±4	94±26
	min-max	1-20	0-2	0-6	0-17	1-12	10-60	10-480
№2А, n=14	M±m	5,50±1,41	0,79±0,21	1,86±0,51	5,46±1,44	2,79±0,79	37±4	113±34
	min-max	1-20	0-2	0-6	0-17	1-12	20-60	20-480
№2В, n=5	M±m	3,80±1,02	0	1,40±0,68	0,60±0,24	1,00±0,00	40±11	40±11
	min-max	1-7	0	0-3	0-1	1	10-80	10-80

Примечание: n – число респондентов в группе

Таблица 3. Взаимосвязи показателей употребления этанола (ПУЭ) и содержания глюкозы в цельной капиллярной крови у молодых людей с различным отношением к алкоголю натошак в различных функциональных состояниях (покоя и умственной работы (УР))

ПУЭ	Уровень гликемии через					Динамика гликемии во время УР		
	Исходно	2 ч. УР	4 ч. УР	6 ч. УР	2 ч. отдыха	через 2 ч.	через 4 ч.	через 6 ч.
	Коэффициенты линейной корреляции Пирсона между ПУЭ и уровнем гликемии и их значимость							
мл/раз	$r=0,398^*$ $P=0,040$	$r=-0,007$ $P=0,974$	$r=-0,614^*$ $P=0,001$	$r=-0,498^*$ $P=0,008$	$r=0,131$ $P=0,524$	$r=-0,581^*$ $P=0,002$	$r=-0,805^*$ $P=0,000$	$r=-0,597^*$ $P=0,001$
раз/мес	$r=0,407^*$ $P=0,035$	$r=0,180$ $P=0,368$	$r=-0,319$ $P=0,105$	$r=-0,441^*$ $P=0,021$	$r=0,190$ $P=0,352$	$r=-0,378$ $P=0,052$	$r=-0,577^*$ $P=0,002$	$r=-0,554^*$ $P=0,003$
мл/мес	$r=0,453^*$ $P=0,015$	$r=0,198$ $P=0,322$	$r=-0,334$ $P=0,089$	$r=-0,395^*$ $P=0,041$	$r=0,191$ $P=0,350$	$r=-0,425^*$ $P=0,027$	$r=-0,626^*$ $P=0,000$	$r=-0,539^*$ $P=0,004$
ДПТС/ д	$r=-0,329$ $P=0,095$	$r=-0,306$ $P=0,102$	$r=0,602^*$ $P=0,001$	$r=0,816^*$ $P=0,000$	$r=-0,126$ $P=0,537$	$r=0,487^*$ $P=0,009$	$r=0,780^*$ $P=0,000$	$r=0,831^*$ $P=0,000$
	Коэффициенты ранговой корреляции Спирмана между ПУЭ и уровнем гликемии и их значимость							
мл/раз	$\rho=0,411^*$ $P=0,033$	$\rho=-0,018$ $P=0,927$	$\rho=-0,579^*$ $P=0,002$	$\rho=-0,548^*$ $P=0,003$	$\rho=0,206$ $P=0,314$	$\rho=-0,695^*$ $P=0,000$	$\rho=-0,826^*$ $P=0,000$	$\rho=-0,699^*$ $P=0,000$
раз/мес	$\rho=0,478^*$ $P=0,012$	$\rho=0,089$ $P=0,658$	$\rho=-0,481^*$ $P=0,011$	$\rho=-0,703^*$ $P=0,000$	$\rho=0,326$ $P=0,104$	$\rho=-0,620^*$ $P=0,001$	$\rho=-0,782^*$ $P=0,000$	$\rho=-0,884^*$ $P=0,000$
мл/мес	$\rho=0,526^*$ $P=0,005$	$\rho=0,083$ $P=0,680$	$\rho=-0,505^*$ $P=0,007$	$\rho=-0,615^*$ $P=0,001$	$\rho=0,294$ $P=0,145$	$\rho=-0,705^*$ $P=0,000$	$\rho=-0,857^*$ $P=0,000$	$\rho=-0,803^*$ $P=0,000$
ОЧД ВС	6 из 7 *	0 из 7	5 из 7 *	7 из 7 *	0 из 7	6 из 7 *	7 из 7 *	7 из 7 *
ДДВ, %	85,7±13,2*	0	71,4±17,1*	100,0 %*	0	85,7±13,2*	100,0 %*	100,0 %*

Примечания: ДПТС/д – длительность периода трезвого состояния (дней). ДДВС – доля достоверных взаимосвязей. ОЧ – общее число. ОЧ ДВС – общее число достоверных взаимосвязей

В то же время при исходном определении гликемии, несмотря на отсутствие достоверных различий в её уровне в капиллярной крови у юношей с разным отношением к алкоголю, выявлена достоверная прямая корреляционная связь средней силы между абсолютным содержанием глюкозы и тремя показателями потребления этанола (табл. 3). Тенденция к формированию положительной корреляционной связи между уровнем гликемии и показателями потребления этанола отмечена у испытуемых и через 2 ч. отдыха в условиях приёма 75 г глюкозы. Эти положительные корреляционные связи или их тенденции могут быть обусловлены нарушением поступления глюкозы в клетки и её утилизации в них под влиянием ранее употреблённого этанола. Этанол может блокировать образование и активность переносчиков глюкозы даже после однократного применения [20, 21, 26] или же вызывать нарушения эндокринной регуляции гликемии в виде относительной или абсолютной недостаточности инсулина, толерантности к нему инсулинзависимых тканей и/или избыточной секреции контринсулярных гормонов [12, 18, 22]. Секреция гормонов при этом может находиться в пределах их нижней (например, для инсулина) или верхней (для глюкагона, адреналина или кортизола) границ их нормы. Это необходимо для полноценного энергетического питания глюкозой инсулиннезависимых тканей не только во время умственной (операторской и иной) деятельности, но и отдыха после неё и во время ночного отдыха, особенно в парадоксальную фазу сна. О высокой вероятности развития таких событий угнетении секреции инсулина и стимуляции выделения контринсулярных гормонов у трезвых респондентов свидетельствует низкий уровень гликемии у них через 4 и 6 ч. умственной работы. Как известно [3, 12, 24], снижение содержания глюкозы в крови до 4,5 мМ/л (через 4 ч. работы у трезвых респондентов группы 2 и подгруппы 2А (табл. 1)) и менее вызывает прекращение секреции инсулина. Дальнейшее понижение гликемии менее 3,85 мМ/л (через 6 ч. умственной нагрузки у респондентов подгруппы 2А) является стимулом для секреции глюкагона и адреналина, а затем гормона роста и кортизола [3, 12, 24].

В связи с этим представлял особый интерес анализ динамики гликемии в условиях проведения ПТТГ. Анализ результатов изменения абсолютного количества глюкозы в цельной капиллярной крови респондентов в период двухчасового отдыха после умственной работы в условиях анаболизма, созданного пероральным приёмом каждым из 26 испытуемых 75 г глюкозы, растворённой в 200 мл воды, представлен в нижней части табл. 1. Максимальное повышение уровня гликемии наблюдалось у испытуемых обеих групп и подгрупп через 60 мин. после приёма глюкозы. Через 2 ч. после приёма глюкозы уровень гликемии был менее 7,0 мМ/л, что свидетельствует об отсутствии гипергликемии как основного признака СД или нарушенной толерантности к глюкозе. При этом достоверных различий между абсолютными значениями содержания глюкозы в цельной капиллярной крови у юношей разных групп и подгрупп через 30, 60 и 120 мин. после приёма глюкозы не установлено (табл. 1). Однако отмечалась большая величина подъёма уровня гликемии у испытуемых группы 2 и их подгруппе 2А через 30, 60 и 120 мин. после употребления углеводов по сравнению с уровнем глюкозы в капиллярной крови перед началом ПТТГ (табл. 4). Следует также отметить, что у 5 ($27,8 \pm 11,2\%$; $t=2,482$; $P<0,05$) испытуемых содержание глюкозы в капиллярной крови во время проведения ПТТГ достигало значений 10,9 и 11,0 мМ/л. Содержание глюкозы в крови от 10,1 до 11,0 мМ/л во время ПТТГ рассматривается как ранний признак нарушенной толерантности к глюкозе или СД, так как у здоровых людей пик гликемии не превышает 10 мМ/л [7].

Важным условием проведения ПТТГ является достаточное поступление углеводов в течение последних нескольких дней перед исследованием [4, 11, 25]. Проведение ПТТГ натощак в условиях низкого поступления углеводов может привести к ложным результатам теста [4, 11] из-за быстрого потребления глюкозы клетками в условиях её предшествующего дефицита. Поэтому ожидалось, что в условиях повышенного потребления глюкозы мозгом, которое может сохраняться в течение 40-90 мин. после завершения умственной работы [12, 24], и предшествующей гипогликемии (табл. 1) «сахарная» кривая у трезвых респондентов будет менее выраженной (сглаженной) по сравнению с трезвенниками. Расчёт абсолютного прироста содержания глюкозы в крови через 30 и 60 мин. после её перорального приёма показал, что он составил у юношей-трезвенников 1-й группы 1,66 и 3,10 мМ/л соответственно (табл. 1, 4). Полученные факты на трезвенниках сопоставимы с данными других авторов [3, 4, 7, 25] о максимальном повышении гликемии на 1,78-3,00 мМ/л при проведении ПТТГ у здоровых детей, подростков и молодых людей. Через 2 ч. после приёма глюкозы её содержание в крови трезвенников (1-я группа испытуемых) снизилось на $0,70 \pm 0,26$ мМ/л к уровню гликемии у них же перед проведением ПТТГ. У трезвых юношей 2-й группы повышение содержания глюкозы в капиллярной крови составило 2,70 мМ/л (на 62,7% больше чем у трезвенников) через 30 мин., 4,76

мМ/л (в 1,5 раза выше, чем у испытуемых 1-й группы) через 60 мин. и 1,24 мМ/л (на 1,94 мМ/л больше чем у молодых людей, не употребляющих алкоголь) через 120 мин. от её поступления в организм. Таким образом, вместо сглаженной «сахарной кривой» у трезвых респондентов она была существенно более выраженной (на 1,04-1,94 мМ/л) по сравнению с аналогичной кривой у трезвенников и приближалась к таковой у больных сахарным диабетом.

Таблица 4. Взаимосвязи показателей употребления этанола и динамикой прироста содержания глюкозы в цельной капиллярной крови у молодых людей с различным отношением к алкоголю в условиях проведения ПТТГ натощак после 6-часовой умственной работы

Группа	Динамика прироста гликемии после 6 ч. умственной работы в условиях приёма 75 г глюкоза через		
	30 мин.	60 мин.	120 мин.
У всех 26 испытуемых	+2,38±0,21 ^{Δ⊙}	+4,25±0,25 ^{Δ⊙}	+0,64±0,15 ^{Δ⊙}
Трезвенники, группа 1, n=8	+1,66±0,23 ^Δ	+3,10±0,16 ^Δ	-0,70±0,26 ^Δ
Трезвые, группа 2, n=18	+2,70±0,31 ^{Δ⊙}	+4,76±0,45 ^{Δ⊙}	+1,24±0,27 ^{Δ⊙}
Трезвые, подгруппа 2А, n=13	+2,84±0,35 ^{Δ⊙}	+5,08±0,33 ^{Δ⊙}	+1,66±0,24 ^{Δ⊙} ■
Трезвые, подгруппа 2Б, n=5	+2,32±0,20 ^{Δ⊙}	+3,93±0,85 ^Δ	+0,12±0,34 [■]
Показатели употребления этанола (ПУЭ):	Коэффициенты линейной корреляции Пирсона между ПУЭ и приростом гликемии при ПТТГ и их значимость		
разовая доза (мл/раз)	r=0,398; P>0,05	r=0,572*; P<0,01	r=0,416*; P<0,05
частота (раз/мес)	r=0,222; P>0,05	r=0,320; P>0,05	r=0,449*; P<0,05
месячная доза (мл/мес)	r=0,185; P>0,05	r=0,348; P>0,05	r=0,421*; P<0,05
длительность трезвого состояния	r= -0,502*; P<0,01	r= -0,507*; P<0,01	r= -0,783*; P<0,001

Примечания: n – количество респондентов в группе. ПТТГ – пероральный тест толерантности к глюкозе.

* – взаимосвязь достоверная; ^Δ – различия достоверны (P<0,05) по отношению к уровню гликемии в своей группе или подгруппе после 6 ч. работы при 4[™] взятии крови (перед приёмом каждым из 26 респондентов 75 г глюкозы) с учётом «t» критерия Стьюдента;

[⊙] – различия достоверны (P<0,05) по отношению к уровню гликемии у трезвенников (группы 1) на том же этапе взятия крови с учётом «t» критерия Стьюдента; ■ – различия достоверны (P<0,05) между уровнями гликемии у студентов подгруппы 2А и 2Б на том же этапе взятия крови с учётом «t» критерия Стьюдента

Такая динамика резкого повышения уровня гликемии у юношей 2-й группы во время проведения ПТТГ может быть объяснена следующими механизмами её развития: прежде всего, меньшим поступлением её в ткани (например, из-за недостаточной секреции инсулина вследствие предшествующей гипогликемии и повышенного выделения контринсулярных гормонов); более активной абсорбцией глюкозы из кишечника; сочетанием этих механизмов. Возможно, что более выраженный прирост гликемии у трезвых респондентов при проведении ПТТГ обусловлен длительным нарушением функции белков-транспортёров глюкозы в клетки под влиянием этанола (даже при его эпизодическом, редком или однократном употреблении). Любой из вышеперечисленных механизмов повышенной динамики гликемии во время ПТТГ у юношей 2-й группы играет важную роль в патогенезе развития СД-2 [11, 12, 14, 16].

Проведенный корреляционный анализ между показателями прироста уровня гликемии в условиях углеводной нагрузки с показателями потребления алкоголя подтверждает эти предположения (табл. 4). Корреляционный анализ показал средней силы и сильные взаимосвязи между показателями употребления алкоголя, длительности периода трезвого состояния с динамикой гликемии «сахарной кривой» при проведении ПТТГ (табл. 4). Наиболее выраженной и полной эта отрицательная взаимосвязь была между длительностью периода трезвого состояния и приростом содержания глюкозы в капиллярной крови через 30, 60 и 120 мин. при проведении ПТТГ (табл. 4). Чем более длительный период времени был у испытуемых после употребления алкогольных напитков и проведением настоящего исследования, тем меньше у них был прирост гликемии при ПТТГ.

Вклад длительности периода трезвого состояния в приближении «сахарной» кривой к оптимальным её значениям – как у детей [7] и у молодых людей-трезвенников (табл. 4) колебался от 25,2% (через 30 мин.) до 61,3% (через 120 мин.). Далее по мере уменьшения влияния следуют (табл. 4): разовая доза принятого алкоголя (с максимальной силой негативного вклада 32,7%); частота употребления алкогольных напитков (с негативным вкладом в 20,2%); месячная доза

этанол (с вкладом в 17,7%). Причём увеличение дозы и частоты приёма алкоголя увеличивают выраженность прироста уровня гликемии в динамике проведения ПТТГ. Следует обратить внимание, что через 2 ч. после приёма 75 г глюкозы динамика уровня гликемии у трезвых респондентов (и, прежде всего, подгруппы 2Б) остаётся повышенной по отношению к началу проведения ПТТГ (табл. 4). При этом во всех четырёх случаях расчётов имеет место достоверная линейная корреляционная взаимосвязь между этим показателем с употреблением алкоголя (дозой и частотой) в виде прямой средней силы связи и с длительностью периода трезвого состояния – обратной (отрицательной) сильной связи (табл. 4).

Обсуждение результатов исследования

У трезвых респондентов утром натощак после ночного отдыха обнаружена достоверная прямая линейная и ранговая корреляции между повышенным содержанием глюкозы с дозой (разовой и месячной) и частотой употребления ими алкоголя. В 31,6% ($P < 0,01$) случаев у испытуемых, употребляющих алкогольные напитки, уровень базальной гликемии натощак в состоянии функционального покоя превышал 5,0 мМ/л. При таком уровне базальной гликемии (5,1-6,0 мМ/л) натощак у людей в возрасте 35-84 лет может быть верифицирован сахарный диабет в 47,2% случаев [9]. В нашем случае среди молодых людей 20-29 лет при проведении ПТТГ случаев сахарного диабета выявлено не было. Однако во время проведения ПТТГ установлена достоверно более выраженная динамика «сахарной кривой» у трезвых респондентов, употребляющих эпизодически алкогольные напитки, по сравнению с трезвенниками и её взаимосвязь с показателями потребления этанола (положительная) и длительностью периода трезвого состояния (отрицательная). Выраженность динамики «сахарной кривой» (максимальный прирост содержания глюкозы) у трезвых респондентов приближается к таковой у больных СД. В 27,8% ($P < 0,05$) случаев у испытуемых, употребляющих алкоголь, содержание глюкозы в капиллярной крови после её приёма достигало значений 10,9 и 11,0 мМ/л, что может рассматриваться как ранний признак нарушенной толерантности к глюкозе и предрасположенность к сахарному диабету [7, 25]. Следует также отметить, что у испытуемых 2-й группы (употребляющих алкоголь) уровень базальной гликемии натощак в состоянии функционального покоя в $42,1 \pm 11,3\%$ ($P < 0,002$) случаев превышал пороговый уровень стимуляции секреции инсулина, что могло способствовать его повышенному разрушению и снижению чувствительности инсулинзависимых тканей к его воздействию. Об этом (сниженной чувствительности тканей к инсулину и его недостаточной секреции или повышенном разрушении) свидетельствовал достоверно более высокий прирост гликемии во время проведения ПТТГ у трезвых респондентов по сравнению с трезвенниками.

На основании полученных данных можно обоснованно предполагать, что употребление алкоголя даже эпизодическое и в малых дозах (10-80 мл/раз) является фактором риска возникновения базальной гипергликемии натощак у трезвых людей при функциональном покое, а также более выраженной динамики «сахарной» кривой при ПТТГ. Учитывая, что гипергликемия натощак является основным проявлением и диагностическим критерием СД, а также более выраженную динамику «сахарной кривой» при ПТТГ у трезвых респондентов, можно обоснованно говорить о повышении риска развития СД-2 у людей, употребляющих алкоголь эпизодически и в относительно небольших дозах.

Ограничения настоящего исследования связаны с небольшой группой обследуемых (27 человек). Исследование проведено на испытуемых одного пола, и полученные данные требуют подтверждения на представителях женского пола.

Заключение

Таким образом, по итогам проведенного исследования линейный и ранговый корреляционный анализ показал наличие средней силы и сильных взаимосвязей между содержанием глюкозы в цельной капиллярной крови (натощак в состоянии функционального покоя и приростом гликемии при проведении ПТТГ – «сахарной» кривой с показателями потребления алкоголя (разовой и месячной дозами и частотой) и длительностью периода трезвого состояния. Результаты корреляционного анализа позволяют обоснованно предполагать о повышении риска возникновения базальной гипергликемии натощак и развития СД-2 у людей, употребляющих

алкогольные напитки, даже в случае их эпизодического потребления и при относительно небольших дозах этанола.

Литература

1. Алкоголизм: Руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Иванца, М.А. Винниковой. – М.: ООО «Издательство «МИА», 2011. – 856 с.
2. Александров А.А. Выявление расстройств, вызванных употреблением алкоголя, в общемедицинской практике // Медицина. – 2007. – №1. – С. 12–15.
3. Биологическая химия / Под ред. А.Д. Тагановича. – Минск, 2008. – 676 с.
4. Бондарь Т.П., Козинец Г.И. Лабораторно-клиническая диагностика сахарного диабета и его осложнений. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 88 с.
5. Вайнилович Е.Г., Лущик М.Л., Данилова Л.И. Влияние амбулаторной программы интенсивного обучения пациентов с сахарным диабетом на качество жизни // Здоровоохранение. – 2014. – №12. – С. 6–10.
6. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 160 с.
7. Жуковский М.А. Детская эндокринология. 3-е изд. – М.: Медицина, 1995. – 656 с.
8. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. 2-е изд. – СПб : Фолиант, 2006. – 432 с.
9. Залуцкая Е.А., Мохорт Т.В. Сравнительный анализ лабораторных критериев диагностики сахарного диабета 2-го типа // Здоровоохранение. – 2001. – №5. – С. 45-48.
10. Кабанов М.М., Личко А.Е., Смирнов В.М. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. – Л.: Медицина, 1983. – 310 с.
11. Клиническая эндокринология: Руководство / Под ред. Н. Т. Старковой. – М.: Медицина, 1991. – 512 с.
12. Мак Д., Майкл Т. Секреты эндокринологии. (Пер. с англ.), 4-е изд. – М. : БИНОМ, 2010. – 548 с.
13. Огурцов П.П., Нужный В.П. Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля (клинические рекомендации) // Клинич. фармакол. и терапия. – 2001. – Т.10, №1. – С. 34-41.
14. Окороков А.Н., Фурсова Л.А. Сахарный диабет типа 2: диагностика и лечение. Сердечно-сосудистые осложнения: лечение и профилактика. Диабетическая нейропатия. Эректильная дисфункция. – Витебск: Изд. ВГМУ, 2009. – 184 с.
15. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. 2-е изд. (Пер. с англ.) / Под ред. В.П. Леонова. – М., 2010. – С. 41-136.
16. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена / Г.М. Кроненберг, Ш. Мелмед, К.С. Полонски, П.Р. Ларсен (Пер. с англ.) / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. – 448 с.
17. Шепелькевич А.П., Корытько С.С., Кравчук В.Г. и др. Современные подходы к исследованию гликированного гемоглобина в клинической практике // Здоровоохранение. – 2014. – №12. – С. 11-14.
18. Alcohol consumption and insulin resistance in young adults / D.E. Flanagan // Eur. J. Clin. Invest. – 2000. – V.30, N4. – P. 297-301.
19. AUDIT: The alcohol use disorders identification test guidelines for use in primary care. Second edition / T.F. Babor. World Health Organization. – Geneva-Switzerland, 2001. – 40 p.
20. Vorbrodt A.W. Effect of a single embryonic exposure to alcohol on glucose transporter (GLUT-1) distribution in brain vessels of aged mouse // J. Neurocytol. – 2001. – V.30, N2. – P. 167-174.
21. Muneer P.M.A. Ethanol impairs glucose uptake by human astrocytes and neurons: protective effects of acetyl-L-carnitine // Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol. – 2011. – V.3, N1. – P. 48-56.
22. Howard A.A., Arnsten J.H., Gourevitch M.N. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review // Ann. Intern. Med. – 2004. – V.140, N3. – P. 211-219.
23. King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections // Diabetes Care. – 1998. – N21. – P. 1414-1431.
24. Pathophysiology of management of recurrent hypoglycemia and hypoglycemia unawareness / E. de Galan // Neth. J. Med. – 2006. – V.64, N8. – P. 269-279.
25. Talukder M.S.H., Khan A.K.A., Ali S.M.K. et al. Consistency of Fasting Blood Glucose & Oral Glucose Tolerance Test: A hospital based study in Bangladesh // J. of Diabetol. – 2010. – V.1, N4. – P. 1-7.

26. Treadwell, J.A. Integrative strategies to identify candidate genes in rodent models of human alcoholism // Genome. – 2006. – V.49, N1. – P. 1-7.
27. Zimmer P., Alberti K.G., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic // Nature. – 2001. – N414. – P. 782-787.

Информация об авторе

Переверзев Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: PereverzevVA@bsmu.by

УДК 615.28:582.682:616.9-089

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И ИХ РЕГУЛЯЦИЯ РАСТИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ

© **Фролова А.В., Окулич В.К.**

Витебский государственный медицинский университет, Беларусь, 210023, Витебск, ул. Фрунзе, 27

Резюме: Изучены биологические свойства и чувствительность к антибиотикам и растительным лекарственным средствам у возбудителей гнойно-воспалительных процессов в оториноларингологии. Определены степень выраженности патогенного и персистентного потенциала микроорганизмов в зависимости от характера и течения раневого процесса.

Установлено, что затяжной характер хронического гнойно-воспалительного процесса обусловлен высокой адгезивной и антилизосимной активностью микрофлоры. Выявлена корреляционная связь антибиотикорезистентности стафилококков с уровнем экспрессии антилизосимной активности ($r=0,85$, $p<0,01$). Обоснована целесообразность использования лекарственных растительных средств в качестве перспективных антимикробных агентов в борьбе с полирезистентными к антибиотикам возбудителями раневой инфекции. Показана способность фитопрепаратов проявлять модифицирующую активность в отношении персистентного потенциала микроорганизмов.

Ключевые слова: возбудители, биологические свойства, антибиотикорезистентность, растительные средства

BIOLOGICAL PROPERTIES OF CAUSERS OF PURULENT-INFLAMMATORY PROCESSES AND THEIR REGULATION BY HERBAL REMEDIES

Frolova A.V., Okulich V.K.

Vitebsk State Medical University, Belarus, 210023, Vitebsk, Frunze St., 27

Summary: The biological properties and sensitivity of the causers of purulent-inflammatory processes in otorhinolaryngology to antibiotics and to herbal medicinal remedies has been studied. The exponential expression of pathogenic and persistent potential of microorganisms depending on character and currents of wound process were defined.

It was found that the lingering nature of chronic purulent-inflammatory processes due to the high adhesive and anti-lysozyme activity of the microflora. Correlation of antimicrobial resistance of *Staphylococci* with the expression level of anti-lysozyme activity was identified ($r=0.85$, $p<0,01$). The expediency of the use of medicinal herbal remedies as a promising antimicrobial agents in the fight against multidrug-resistant pathogens of wound infection was justified. The ability of herbal remedies be modifying activity against persistent potential of microorganisms was shown.

Key words: pathogens, biological properties, antimicrobial resistance, herbal remedies

Введение

На сегодняшний день антибиотикорезистентность микроорганизмов, способствующая увеличению числа гнойно-воспалительных заболеваний и послеоперационных осложнений различной локализации, тяжело протекающих и не поддающихся традиционному лечению, определена Всемирной организацией здоровья как глобальная проблема, требующая незамедлительного и кардинального решения. Селекция полирезистентных инфекций вызвана, прежде всего нерациональным использованием антибиотиков и антисептиков [7, 12, 14]. Почти 75% противомикробных средств назначается необоснованно (при отсутствии показаний к их применению или недостаточности доз), что влечет за собой формирование госпитальных штаммов и неоправданные финансовые потери. Помимо «неадекватного» использования антибиотиков

исследователями отмечается довольно частое назначение средств, уже ставших привычными и в значительной степени потерявших свою эффективность [2, 13].

С конца XX в. на научных конференциях и национальных конгрессах все острее стали подниматься вопросы об ускорении исследований в области создания новых лекарственных препаратов из растительного сырья с антимикробным, фунгицидным и противовирусным эффектами, что объясняется и значительными финансовыми расходами на разработку и внедрение антибиотиков. Включение фитотерапии в комплекс лечебных мероприятий становится не только патогенетически оправданным, особенно при хронических процессах, но и экономически выгодным [4, 21, 22].

Цель исследования – изучить биологические свойства возбудителей гнойно-воспалительных процессов и обосновать целесообразность использования лекарственных растительных средств в качестве перспективных антимикробных агентов.

Методика

Определение продукции протеина А стафилококком

Способность стафилококка продуцировать белок А определяли с помощью иммуноферментного метода последовательного насыщения, используя модификацию Н. Feу (1981) [11]. С целью сенсibilизации планшета для иммуноферментного анализа в каждую лунку, за исключением контрольной, вносили по 0,2 мл раствора, содержащего 5 мкл/мл иммуноглобулинов человека на 0,01 М Na-карбонатном буфере с рН=9,6 и выдерживали в холодильнике при $t=4^{\circ}\text{C}$ от 3 до 12 ч. После инкубации планшеты четырехкратно отмывали 0,01 М фосфатным буфером с рН=7,4, содержащим 0,05% раствор детергента ТВИН-20 (ТБФ) и подсушивали на фильтровальной бумаге.

При определении протеина А, связанного с клеточной стенкой, суточную бульонную культуру стафилококка обрабатывали ультразвуком или лизостафином. На ТБФ, содержащем 1% раствор бычьего альбумина (ТБФ-БСА), из полученного материала готовили разведения от 1:2 до 1:16, которые вносили в лунки планшета в дублях. Параллельно также в дублях в ряд лунок вносили по 0,1 мл белка А, очищенного методом аффинной хроматографии, в количестве 50 нг, 20 нг, 15 нг, 12,5 нг, 10 нг, 8 нг, 6 нг, 5 нг, 3 нг. Дополнительно в качестве отрицательного контроля использовали 2 лунки с ТБФ-БСА, в одну лунку вносили стерильный буфер, на котором готовились исследуемые культуры. После инкубации в термостате при $t = 37^{\circ}\text{C}$ в течение 40 мин., содержимое планшета отмывали трехкратно ТБФ и высушивали. В каждую лунку, за исключением первой лунки в первом ряду, с помощью которой выводят прибор на «0», добавляли по 0,09 мл белка А, меченного пероксидазой хрена, в рабочем разведении на ТБФ-БСА, планшет инкубировали при $t = 37^{\circ}\text{C}$ в течение 40 мин. После промывания и высушивания, как описано выше, в каждую лунку вносили по 0,09 мл раствора, содержащего 5 мг орто-фенилендиамина, приготовленного на 13 мл цитратно-фосфатного буферного раствора с содержанием 0,15% раствора перекиси водорода. Планшеты закрывали, в защищенном от света месте выдерживали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли 10 мкл серной кислоты фирмы «Roche» или 1,8 н ее раствора, приготовленного из концентрированной кислоты. Результаты учитывали на мультискане АИФ-Ц-01С при $\lambda=492$ нм.

Для дальнейших расчетов строится график с наибольшей степенью корреляции между содержанием протеина А и оптической плотностью. Содержание белка А приводили к стандартному значению по формуле: $F = A \times 10 / K$, где А – среднее значение протеина А, $\times 10$ для пересчета на 1 мл бульона, К – коэффициент для приведения оптической плотности бульона к стандарту, что на спектрофотометре соответствует 0,2 при $\lambda = 600$ нм (приблизительно 200 млн. частиц для стафилококка). Полученное значение отражает содержание протеина А в 1 мл стандартной взвеси стафилококка.

Приготовление свободного клеточного лизата для определения связанного с клеточной стенкой протеина А стафилококка

Белок из клеточной стенки получали по методике, предложенной А. Warnes et al. в 1986 г. в модификации [11]. Клеточную культуру стафилококка после центрифугирования в течение 10

мин. при 2000 об/мин и удаления супернатанта однократно отмывали стерильным физиологическим раствором натрия хлорида, приводили к стандарту оптической мутности и вновь центрифугировали с удалением надосадка. Осадок ресуспендировали в 1 мл 0,05 М раствора Tris-HCl при pH = 8,0, содержащем 25% сахарозы. Затем добавляли 0,15 мл раствора лизоцифина, приготовленного из расчета 200 мкг/мл в стерильной дистиллированной воде, и инкубировали в течение 20 мин. при t=37°C, вносили в лизат 1 мл 0,25 М раствора EDTA с pH = 8,0 и оставляли на льду в течение 5 мин. После этого быстро добавляли 1,5 мл 1% раствора Triton X-100, 0,04% раствор дезоксихолата натрия в 0,01 М растворе EDTA и оставляли на льду до 30 мин. для прекращения лизиса. Полученный лизат центрифугировали в течение 20 мин. при 3000 об/мин., надосадочную жидкость забирали, хранили при t = 4°C и через 10 дней использовали в ИФА свободный клеточный гидролизат.

Протеин А получали также путем разрушения взвеси стафилококка, приготовленной на 3 мл 0,05 М Tris-HCl с pH=8,0, содержащем 25% сахарозы. Обработку проводили на ультразвуковом приборе и хранили в жидком азоте до использования.

Определение адгезивных свойств возбудителей по методу В.И. Брилиса с соавт. (1986)

Готовили взвесь 10^9 колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл суточной культуры исследуемого микроорганизма на фосфатном буфере. Состав буфера (г/л): натрий фосфорно-кислый 8,01, калий фосфорно-кислый двузамещенный 1,78 (pH=7,2). Сначала свежие эритроциты человека 0 (I) группы Rh (+) трижды отмывали приготовленным 0,1 М раствором фосфатного буфера путем центрифугирования при 5000 об/мин в течение 10 мин. Потом к отмывым эритроцитам прибавляли 50% нейтральный формалин и инкубировали смесь в термостате при t = 37°C в течение 2 ч. После этого эритроциты вновь трижды отмывали приготовленным 0,1 М раствором фосфатного буфера путем центрифугирования при 5000 об/мин в течение 10 мин. Полученные эритроциты сохраняют при t=4°C в виде суспензии 10^8 /мл в растворе фосфатного буфера.

В пробирки вносили по 0,5 мл суспензии исследуемого микроорганизма 10^9 КОЕ/мл, 0,5 мл формализованных эритроцитов 10^8 /мл. При определении способности антимикробного средства влиять на адгезивную активность возбудителей в пробирки вносили по 0,5 мл взвеси суточной культуры исследуемого микроорганизма 10^9 КОЕ/мл, 0,5 мл формализованных эритроцитов 10^8 /мл, 0,1 мл антимикробного средства в соответствующей концентрации. В контрольные пробирки вместо антимикробного средства вносили 0,1 мл раствора фосфатного буфера.

Полученные смеси в обоих случаях инкубировали в термостате при t=37°C, периодически взбалтывая. После этого готовили мазки, высушивали, фиксировали метиловым спиртом, окрашивали по Романовскому-Гимзе. Под световым микроскопом в приготовленных мазках оценивали адгезивную способность микроорганизмов с помощью коэффициента их участия в процессе (К) и по среднему показателю адгезии (СПА) – среднему числу микроорганизмов, адгезировавших на одном эритроците, при подсчете не менее, чем на 25 эритроцитах. Адгезивность считали нулевой при СПА от 0 до 1,0, низкой – от 1,01 до 2,0, средней – от 2,1 до 4,0, высокой – свыше 4,0.

Определение антилизоцимной активности возбудителей [3]

Бактериальную массу исследуемой культуры стандартной бактериологической петлей засеивали в 3 мл мясо-пептонного бульона и инкубировали при t=37°C в течение 24 ч. На спектрофотометре СФ-46 при $\lambda=540$ нм измеряют оптическую плотность бульонной культуры против питательного бульона (Y). Супернатант отделяли от бактериальных клеток центрифугированием при 3000 об/мин в течение 15 мин.

В качестве тест-культуры использовали суточную агаровую культуру *Micrococcus lysodeikticus* (штамм №2665 ГИСК им. Л.А. Тарасевича). Выросшие бактериальные клетки тест-культуры убивали хлороформом в течение 60 мин., смывали, профильтровывали через крупнопористый фильтр, дважды отмывали 1/15 М фосфатным буфером с динатриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилоном Б) (0,372 г/л буфера) и один раз – 1/15 М фосфатным буфером, после чего оптическую плотность суспензии микрококка доводят до 0,300. На 1/15 М фосфатном буфере готовили раствор лизоцима с концентрацией 20 мкг/мл.

0,9 мл супернатанта исследуемой культуры микроорганизма смешивали с 0,1 мл приготовленного раствора лизоцима и инкубировали при t=37°C в течение 60 мин. Затем 0,5 мл смеси супернатанта и лизоцима добавляли к 2,0 мл суспензии тест-культуры *Micrococcus lysodeikticus* и измеряют оптическую плотность полученной смеси через 30 и 150 сек. на спектрофотометре СФ-46 при $\lambda=540$ нм против 1/15 М фосфатного буфера.

В контроле смесь питательного бульона с лизоцимом в соотношении 9:1 добавляли к 2,0 мл суспензии тест-культуры *Micrococcus lysodeikticus* и измеряют оптическую плотность полученной смеси через 30 и 150 сек. на спектрофотометре СФ-46 при $\lambda=540$ нм против 1/15 М фосфатного буфера.

Антилизоцимную активность исследуемой культуры рассчитывали по формуле:

$A=100 \times (1 - \Delta D_0 / \Delta D_k)$, где A – антилизоцимная активность, мкг инактивированного лизоцима /мл супернатанта *ед. оптической плотности бульонной культуры; ΔD_0 – изменение оптической плотности суспензии тест-культуры в опыте между 30 и 150 с [$D_0(30'') - D_0(150'')$]; ΔD_k – изменение оптической плотности суспензии тест-культуры в контроле между 30 и 150 с [$D_k(30'') - D_k(150'')$].

Определение модифицирующей способности антимикробных средства в отношении антилизоцимной активности возбудителей

Готовили суточную культуру исследуемого штамма микроорганизма, затем смесь из 1 части исследуемого растительного извлечения в суббактерицидной концентрации и 3 частей суточного бульона инкубировали в термостате при $t=37^\circ\text{C}$ в течение 1 ч. Надосадочную жидкость отделяли от клеток путем центрифугирования при 3000 об/мин в течение 15 мин. и определяли в ней антилизоцимную активность возбудителей. Затем надосадочную жидкость пересевали на мясо-пептонный агар, инкубировали при $t=37^\circ\text{C}$ в течение 16-18 ч. и определяли антилизоцимную активность возбудителей. В качестве контроля вместо исследуемых растительных экстрактов использовали изотонический раствор хлорида натрия. При изменении персистентного признака возбудителя на 20% и более в сравнении с контролем, считали, что извлечению присуща модифицирующая способность.

Результаты исследования и их обсуждение

Литературные данные и собственные исследования подтверждают, что характер и течение раневого процесса определяли видовой состав и биологические свойства возбудителей инфекции, в частности, их патогенность и персистентность. Биологическими свойствами возбудителя во многом обусловлены скорость его элиминации из очага воспаления и прогноз течения инфекционного процесса. Частая смена возбудителей, инициирующих гнойно-воспалительный процесс, их способность инактивировать факторы естественной резистентности макроорганизма, в частности, лизоцим, обуславливали низкую эффективность традиционных препаратов, которые зачастую использовались без учета фазы раневого процесса [3, 10, 15].

Степень выраженности антилизоцимной активности проанализирована у микроорганизмов, выделенных при различных видах гнойно-воспалительного процесса в оториноларингологии. Исследования показали, что при «болезни оперированного уха» она составила $0,9 \pm 0,05$ мкг/мл, при хроническом гнойном мезо- и эптитимпаните (из наружного слухового прохода) – $1,66 \pm 0,14$ мкг/мл и $1,88 \pm 0,11$ мкг/мл соответственно, при хроническом гнойном мезо- и эптитимпаните (из барабанной полости) – $1,73 \pm 0,09$ мкг/мл и $2,22 \pm 0,14$ мкг/мл соответственно, что имело статистически высоко значимые различия между всеми группами. В полученных результатах четко просматривались высоко значимые различия в показателях у *S. aureus* и представителей грамотрицательной микрофлоры. Так, например, выделенным из барабанной полости при хроническом гнойном эптитимпаните штаммам *S. aureus* был свойственен уровень антилизоцимной активности, равный $2,22 \pm 0,14$ мкг/мл, в то время, как штаммам *E. coli* – $2,95 \pm 0,10$ мкг/мл, *P. aeruginosa* – $2,88 \pm 0,11$ мкг/мл, *P. mirabilis* – $3,04 \pm 0,09$ мкг/мл, что отражало более выраженную патогенность возбудителей.

В то же время необходимо указать на отсутствие статистически значимых различий в значениях признака у штаммов *E. coli*, полученных из наружного слухового прохода при хроническом гнойном эптитимпаните и из барабанной полости при хроническом гнойном мезотимпаните – $2,6 \pm 0,14$ мкг/мл и $2,65 \pm 0,10$ мкг/мл, соответственно ($p > 0,05$); у изолятов *P. aeruginosa* при хроническом гнойном мезо- и эптитимпаните – $2,71 \pm 0,11$ мкг/мл и $2,78 \pm 0,16$ мкг/мл, соответственно ($p > 0,05$).

Сравнительное изучение отразило нарастание уровня активности у всех возбудителей, выделенных как из наружного слухового прохода, так и из барабанной полости, при хроническом гнойном эптитимпаните, что сопоставимо с тяжестью процесса.

Степень выраженности антилизоцимной активности также проанализирована у микроорганизмов, выделенных при паратонзиллите и хроническом декомпенсированном тонзиллите (ХДТ). Исследования показали, что у изолятов при паратонзиллите она составила $3,12 \pm 0,06$ мкг/мл, при хроническом декомпенсированном тонзиллите – $3,35 \pm 0,07$ мкг/мл, что имело статистически высоко значимые различия ($p < 0,0001$). Проводя межвидовую характеристику стафилококков, необходимо отметить, что при обеих формах патологии штаммы *S. aureus* и *KOC* между собой отличались по выраженности антилизоцимной активности: $3,12 \pm 0,06$ мкг/мл и $3,40 \pm 0,10$ мкг/мл, соответственно ($p < 0,0001$) при паратонзиллите; $3,35 \pm 0,07$ мкг/мл и $3,54 \pm 0,05$ мкг/мл, соответственно ($p < 0,0001$) – при хроническом тонзиллите. Статистически значимых различий не наблюдалось в значениях признака у *S. aureus* ($3,12 \pm 0,06$ мкг/мл) и *Str. pyogenes* ($3,13 \pm 0,08$ мкг/мл) при паратонзиллите ($p = 0,693$), в то время как при ХДТ различия в показателях были высоко значимыми ($3,35 \pm 0,06$ мкг/мл и $3,22 \pm 0,08$ мкг/мл, соответственно ($p < 0,0001$)).

Сравнительная оценка адгезивной способности стафилококка при гнойно-воспалительных процессах в среднем ухе показала, что при всех видах патологии отмечается средний потенциал адгезии. В то же время, минимальные значения присущи возбудителям при «болезни оперированного уха» ($2,39 \pm 0,14$), что статистически высокосignificantly ($p < 0,0001$) отличается от показателей при хроническом гнойном среднем отите, как из наружного слухового прохода ($3,23 \pm 0,21$), так и из барабанной полости ($3,92 \pm 0,23$).

Сравнительная оценка адгезивной способности стафилококка при паратонзиллите и хроническом декомпенсированном тонзиллите выявила достоверную разницу в среднем показателе адгезии. Так, при паратонзиллите он составил $1,64 \pm 0,46$, при тонзиллите – $2,75 \pm 0,37$, в контроле – $0,34 \pm 0,07$ ($p < 0,001$).

Необходимо обратить внимание на взаимосвязь между тяжестью патологического процесса и биологическими свойствами возбудителей. Также следует отметить, что выделенные в ассоциациях возбудители, характеризовались преимущественно достоверно более высокими показателями адгезивной и антилизоцимной активности. Более частая регистрация антилизоцимной активности у штаммов *S. aureus*, выделенных при заболеваниях глотки, по нашему мнению и других авторов [6], обусловлена необходимостью микроорганизма в большей степени противостоять лизоциму, уровень которого в слюне значительно выше, чем в любой ране иной локализации.

По мнению ряда авторов, возрастающая этиологическая роль стафилококка в развитии патологии лимфоидного глоточного кольца ассоциируется именно с белком А, который, связываясь с Fc-фрагментом IgG, препятствует иммунному фагоцитозу и активации комплемента по классическому пути [1, 17]. Иммуноферментным методом последовательного насыщения [10] нами выявлен средний уровень продукции свободного протеина А, который при паратонзиллите составил $74,23 \pm 15,64$ нг/мл на усл. ед. (200 млн. стафилококков в 1 мл по спектрофотометру при $\lambda = 600$ нм), что достоверно отличалось от значений в контроле – $58,41 \pm 14,11$ нг/мл на усл. ед. Выделенные штаммы *S. aureus* при хроническом декомпенсированном тонзиллите отличались достоверно более высокой продукцией протеина А – $317,65 \pm 40,25$ нг/мл на усл. ед., в сравнении как с контролем, так и с показателями при паратонзиллите. При этом склонность штаммов, выделенных при хроническом тонзиллите, к высокой продукции протеина А подтверждают приведенные в таблице данные. Так, если в контрольной группе преобладали штаммы *S. aureus* II класса уровня суточной продукции протеина (52,94%), в группе при паратонзиллите – I класса (30,77%), то при хроническом декомпенсированном тонзиллите – биологические варианты-сверхпродуценты протеина А (65,51%). При паратонзиллите по 15,38% штаммов отнесены к III и IV классам, что достоверно их отличало от контроля (0%) и от выделенных *S. aureus* при хроническом декомпенсированном тонзиллите – 6,9% и 10,34% соответственно, $p < 0,0001$.

Из таблицы четко видно, что штаммам *S. aureus*, изолированным при хроническом декомпенсированном тонзиллите, присущи более высокий уровень и более частая продукция протеина А, характеризующего вирулентность возбудителя при данной патологии.

Исследование чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам продемонстрировало их полирезистентность. Так, штаммы стафилококков проявили 100% резистентность к ампициллину, гентамицину, цефтазидиму, цефалексину, и были высоко устойчивы к пенициллину (97,61%), тетрациклину (66,66%), оксациллину (52,38%), канамицину (50%), ампициллин+сульбактаму (45,23%). При этом выявлена корреляционная связь антибиотикорезистентности стафилококков с уровнем экспрессии антилизоцимной активности ($r = 0,85$, $p < 0,01$). Неэффективными в отношении

штаммов *энтеробактерий* оказались канамицин (92,30%), тетрациклин, амоксициллин, амоксициллин+клавуланат (84,62%), цефалотин, левомецетин (76,92%). Высокую чувствительность штаммы энтеробактерий проявили к амикацину, пefлоксацину, офлоксацину, ципрофлоксацину, менее – к имипенему, цефуроксиму, цефокситину, цефотаксиму, цефтазидиму, азтреонаму. Все изоляты псевдомонад проявили устойчивость к пefлоксацину, ко-тримоксазолу, но были чувствительны к гентамицину, к тобрамицину, офлоксацину.

Таблица. Уровни продукции протеина А стафилококком в зависимости от формы патологии

Класс	Группа		
	Паратонзиллит, n=13	хронический декомпенсированный тонзиллит, n=29	Контроль, n=17
Класс I (0 нг/мл усл. ед.)	30,77%	0	47,05%
Класс II (1-50 нг/мл)	23,08%	6,9%	52,94%
Класс III (50-100 нг/мл)	15,38%	6,9%	0
Класс IV (100-150 нг/мл)	15,38%	10,34%	0
Класс V (150-200 нг/мл)	7,69%	10,34%	0
Класс VI (>200 нг/мл)	7,69%	65,51%	0

Очевидно, что в борьбе с полирезистентной к синтетическим антимикробным препаратам микрофлорой актуален поиск эффективных растительных средств. Проведенный ранее *in vitro* скрининг антимикробной активности официальных препаратов эфирных масел и спиртовых настоек в отношении стандартных штаммов и клинических изолятов *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris* и дрожжеподобного гриба *C. albicans* показал неэффективность используемых в оториноларингологической практике «Можжевельника» и «Хлорфиллипта», и, наоборот, позволил к наиболее перспективным отнести «Березовый деготь», «Фенхель», «Чайное дерево» [17]. Так, например, диаметры зон ингибирования роста превалирующего возбудителя раневой инфекции (*S. aureus*) эфирными маслами «Базилик», «Березовый деготь», «Кориандр», «Можжевельник», «Мята», «Полынь», «Сосна», «Фенхель», «Чабрец», «Чайное дерево» составили 13,8±0,05 мм, 25,1±0,27 мм, 7,4±0,07 мм, 0,0±0,0 мм, 4,2±0,41 мм, 7,2±0,07 мм, 8,1±0,04 мм, 24,8±0,07 мм, 11,5±0,11 мм, 21,4±0,23 мм, соответственно. В отношении *E. coli* достоверно ($p<0,001$) более выраженной активностью обладал «Фенхель», при этом диаметры зон ингибирования возбудителя средствами «Базилик», «Березовый деготь», «Фенхель», «Чайное дерево» составили: 18,5±0,53 мм, 18,7±0,59 мм, 26,3±0,16 мм, 15,1±0,18 мм, соответственно. С учетом наметившейся тенденции к увеличению роли *Candida* в развитии раневой инфекции и низкого уровня чувствительности возбудителя к имеющимся полиеновым антибиотикам и препаратам класса азолов, обнадеживали показатели эффективности «Базилика», «Березового дегтя», «Кориандра», «Фенхеля», «Чайного дерева». Диаметры зон ингибирования роста *C. albicans* перечисленными эфирными маслами соответственно равны: 19,2±0,2 мм, 38±0,53 мм, 12,6±0,14 мм, 39,7±0,11 мм, 11,2±0,26 мм.

Известно, что лечебная активность растений обусловлена содержанием в них комплекса разнообразных и сложных по своему химическому составу [20] и фармакологическому действию [19] биологически активных веществ. Фенолы, входящие в состав перечисленных выше растительных средств, являлись одним из наиболее распространенных и многочисленных классов природных соединений. Согласно литературным данным, фитосубстанции с доминирующим содержанием фенилпропаноидов оказывали ингибирующее воздействие на патогенный и персистентный потенциал микроорганизмов [20]. Фенолосодержащие эфирные масла (тимол, эвкалипт, ментол) входят в состав «Листерина», который в стоматологической практике принято

считать одним из самых эффективных лекарственных средств для лечения кандидоза полости рта [9].

Однако проведенный нами *in vitro* сравнительный анализ антимикотической активности «Листерина» и «Орасепта» показал, что они уступают «Березовому дегтю», поскольку диаметры зон ингибирования роста *C. albicans* ими составили $28,4 \pm 0,06$ мм, $28,9 \pm 0,06$ мм (соответственно) против $38,0 \pm 0,53$ мм. На основании полученных данных для лечения кандидозной инфекции полости рта был предложен состав, выраженность антимикотического и ранозаживляющего эффектов которого зависит от соотношения компонентов «Березовый деготь» и «Витамин А» (1:1, 1:2, 1:3). В частности, максимальный антимикотический эффект отмечен при использовании соотношения 1:1 – диаметр зоны ингибирования роста *C. albicans* составил $30,1 \pm 0,11$ мм, в то время как при соотношении 1:2 и 1:3 – $26,6 \pm 0,14$ мм и $22,8 \pm 0,12$ мм, соответственно. Проведенное на базе кафедры стоматологии УО «Витебский государственный медицинский университет» исследование показало, что при использовании «Орасепта» полное заживление изъязвлений слизистой оболочки полости рта наступает на $12,2 \pm 0,11$ сут., что достоверно ($p < 0,001$) быстрее, чем при традиционном лечении ($14,4 \pm 0,16$ сут.). В то же время при применении под парафиновую повязку состава «Березовый деготь» + «Витамин А» 1:3 происходит снижение грибковой обсемененности очага поражения с 10^6 до 10^3 КОЕ/г ткани на $2,4 \pm 0,18$ сут.; жалобы и клинические признаки инфекции отсутствуют на $3,77 \pm 0,02$ сут., полное заживление раневой поверхности наблюдается на $8,9 \pm 0,08$ сут. [16].

Для разработки схем рациональной антимикробной терапии и прогнозирования частоты перевязок в послеоперационном периоде при хроническом гнойном среднем отите использован метод количественной оценки время- и дозозависимого киллинга возбудителя, позволивший определить эффективные разведения и продолжительность активности эфирных масел «Березовый деготь», «Фенхель», «Чайное дерево». Так, установлено, что «Березовый деготь» и «Фенхель» вызывали ингибирование роста возбудителей в разведениях от 1:8 до 1:512, «Чайное дерево» – от 1:2 до 1:128. Продолжительность активности «Березового дегтя» в отношении *S. aureus* и *B. subtilis*, *C. albicans* на протяжении 24–36 ч. позволила рекомендовать одноразовые перевязки в течение 1–2 сут.

Проведенные в отделении оториноларингологии УЗ «Витебская областная клиническая больница» исследования подтвердили, что при лечении послеоперационных ран, контаминированных *S. aureus*, *B. subtilis*, *C. albicans*, эффективны одноразовые перевязки с использованием перечисленных эфирных масел. При наличии в ране *A. baumannii* или *K. pneumoniae* процедура должна проводиться 2 раза в сутки, а при более частых перевязках достигаем успех лечения послеоперационных полостей, из которых изолированы *P. aeruginosa* или *P. vulgaris*.

Выраженный антимикробный эффект в отношении исследуемой как грамположительной, так и грамотрицательной микрофлоры, а также *C. albicans*, продемонстрировал и настой «ФитоМПа» [8] при соотношении маклей мелкоплодной и подорожника большого 2:1. Диаметр зоны ингибирования роста *S. aureus* составил $23,21 \pm 0,42$ мм, *KOC* – $22,73 \pm 1,02$ мм, *E. coli* – $14,64 \pm 0,81$ мм, *P. aeruginosa* – $8,33 \pm 0,58$ мм, *C. albicans* – $11,88 \pm 0,64$ мм. Однако *P. mirabilis* оказался резистентным к средству.

Установив выраженную антимикробную активность в отношении выделенных возбудителей, представляло интерес выявить возможность растительных извлечений влиять на бактериальный потенциал (антилизоцимную и адгезивную активности). Известно, что угнетение персистентных свойств микроорганизма затрудняет его способность активизировать воспалительный процесс и повышает эффективность лекарственных средств [3].

Исследования продемонстрировали, что совместное инкубирование исследуемых культур *S. aureus* с эфирным маслом «Фенхель» приводило к снижению антилизоцимной активности у штаммов с $1,70 \pm 0,47$ мкг/мл до $0,62 \pm 0,28$ мкг/мл, т.е. в 2,74 раза. Настой «ФитоМПа» обладал менее выраженным ингибированием – до $0,88 \pm 0,42$ мкг/мл, т.е. в 1,93 раза, и несколько уступал при этом эфирному маслу «Чайное дерево», которое снижало уровень признака у возбудителя до $0,84 \pm 0,46$ мкг/мл, т.е. в 2,02 раза. Таким образом, средства снижали экспрессию на 63,53%, 48,23% и 52,54% соответственно, что достоверно их отличало между собой. Взятый для сравнения «Хлоргексидина биглюконат» обладал еще менее выраженным ингибированием, достоверно отличался от остальных средств: снижал уровень признака до $1,14 \pm 0,28$ мкг/мл, т.е. в 1,49 раз; экспрессию – на 32,94%.

Сравнительное исследование показало, что максимальное снижение адгезивной активности выделенных штаммов *S. aureus* при «оперированном ухе» наблюдалось после инкубации с эфирным маслом «Фенхель» – на 61,51%, что статистически отличало его от остальных средств. Под действием «ФитоМПа», «Чайного дерева» и «Хлоргексидина биглюконата» коэффициент участия эритроцитов в адгезии снижался на 43,10%, 39,75% и 24,69% соответственно в сравнении со значениями до инкубации ($p < 0,001$). Средний показатель адгезии после инкубации с эфирным маслом «Фенхель» снизился с $2,39 \pm 0,14$ до $0,92 \pm 0,86$, что достоверно отличало это средство от остальных. Статистически достоверные отличия в показателях от изначального получены при использовании «ФитоМПа» – $1,36 \pm 0,95$, «Чайного дерева» – $1,44 \pm 0,96$, «Хлоргексидина биглюконата» – $1,80 \pm 0,87$.

При хроническом гнойном мезо- и эптитимпаните положительный эффект у средств был менее выражен. Так, при мезотимпаните под действием «Фенхеля» адгезивная способность возбудителя снижалась на 35,66%, «ФитоМПа» – на 30,07%, «Чайного дерева» – на 25,87%, «Хлоргексидина биглюконата» – 20,28%. Средний показатель адгезии после инкубации с эфирным маслом «Фенхель» снизился с $2,86 \pm 0,14$ до $1,84 \pm 0,90$, что достоверно отличало это средство от остальных. Статистически достоверные отличия в показателях от изначального получены при использовании «ФитоМПа» – $2,0 \pm 0,82$, «Чайного дерева» – $2,12 \pm 0,73$, «Хлоргексидина биглюконата» – $2,28 \pm 0,61$.

При хроническом гнойном эптитимпаните снижение адгезивной активности *S. aureus* под действием «Хлоргексидина биглюконата» выявлено лишь на 5,88%, при этом средний показатель адгезии возбудителя снизился с $3,23 \pm 0,21$ до $3,04 \pm 0,89$ ($p < 0,001$).

После инкубации с эфирным маслом «Фенхель» по-прежнему наблюдалось максимальное снижение адгезивной активности выделенных штаммов *S. aureus* – на 21,98% и среднего показателя адгезии – до $2,52 \pm 1,00$. Под действием «ФитоМПа» и «Чайного дерева» коэффициент участия эритроцитов в адгезии снижался на 13,31% и 10,84% соответственно ($p < 0,001$). Статистически достоверные отличия получены и в средних показателях адгезии – $2,80 \pm 1,00$ и $2,88 \pm 0,93$, что статистически значимо отличалось от изначального значения.

Заключение

Анализ полученных данных показал, что затяжной характер хронического гнойно-воспалительного процесса обусловлен высокой адгезивной и антилизоцимной активностью микрофлоры. При этом, при всех видах патологии просматривается более высокая антилизоцимная активность у грамотрицательных микроорганизмов, чем у грамположительных, что коррелирует с симптоматикой вызываемого ими заболевания.

Исследования продемонстрировали, что лекарственные растения, как источник биологически активных соединений, способны проявлять необходимую модифицирующую активность в отношении персистентного потенциала возбудителей раневой инфекции, что позволяет их использовать в качестве эффективных антимикробных средств для борьбы с раневой микрофлорой, проявляющей полирезистентность к синтетическим антимикробным препаратам.

Литература

1. Акатов А.К. Белок А золотистого стафилококка // ЖМЭИ. – 1977. – №5. – С. 5-10.
2. Бархатова Н.А. Динамика резистентности возбудителей локальных и генерализованных форм инфекций мягких тканей // Казан. мед. журнал. – 2009. – Т. 90, № 3. – С. 385-390.
3. Бухарин О.В. Механизмы персистенции бактериальных патогенов // Вестник РАМН. – 2000. – №2. – С. 44-49.
4. Валь Е.И. Препараты из растительного сырья: отраслевая проблема // Ремедиум. – 2001. – №1-2. – С. 38-40.
5. Золотарев П.Н. Выявление и определение антибактериальных свойств фитопрепаратов, содержащих фенилпропаноиды, и чистых веществ // Мед. вест. Башкортостана. – 2006. – №1. – С. 131-135.
6. Касатов А.В., Горовиц Э.С., Тимашева О.А. Видовой пейзаж и биологические свойства микроорганизмов рода *Staphylococcus*, выделенных от больных стерномедиастинитами // Мед. альманах. – 2013. – №2. – С. 107-110.

7. Козлов Р.С. Клиническое значение резистентности грамположительных бактерий // Инфек. в хирургии. – 2009. – Т.7, прил.1. – С. 3-10.
8. Косинец А.Н., Фролова А.В., Бузук Г.Н. Состав лекарственного препарата // ВУ 7728. – 2004.
9. Курчанинова М.Г. Сравнительное изучение эффективности различных методов гигиены полости рта при проведении ортодонтического лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 26 с.
10. Малеев В.В. Особенности клиники, диагностики и лечения особо опасных инфекций на современном этапе // Вест. РАМН. – 2002. – №10. – С. 45-47.
11. Окулич В.К. Иммуноферментный анализ протеина А стафилококка в биологических объектах: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Мн., 1994. – 24 с.
12. Ортенберг Э.А., Демин А.А., Петроченкова Н.А., Андреева И.В. Самостоятельное применение антимикробных препаратов населением: результаты многоцентрового исследования // Клин. фармакол. и терапия. – Т.11, №2. – С. 25-29.
13. Решедько Г.К., Козлов Р.С. Состояние резистентности к антиинфекционным химиопрепаратам в России. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – С. 49-51.
14. Страчунский Л.С., Пешере Ж.К., Дедлинджер П.Э. Политика применения антибиотиков в хирургии // Клин. микробиол. антимикроб. химиотерапии. – 2003. – Т.5, №4. – С. 302-317.
15. Фролова А.В. Антимикробный эффект мажелеи мелкоплодной при местном лечении хирургической инфекции (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Мн., 2007. – 21 с.
16. Фролова А.В., Сахарук Н.А. Обоснование использования фенолосодержащих препаратов в местном лечении кандидоза полости рта // Совр. стоматология. – 2010. – №2. – С. 59-62.
17. Фролова А.В. Эфирные масла – перспективные источники при разработке антимикробных лекарственных средств для местного лечения гнойных ран // Вестник ВГМУ. – 2010. – Т.9, №1. – С. 104-110.
18. Boyle M.D.P. Bacterial immunoglobulin-binding proteins // Encyclopedia of immunology. 2-d ed. New-York: Acad. Press. 1998. – P. 323-327.
19. Eloff J.N. Which extractant should be used for the screening and isolation of antimicrobial components from plants? // J. Ethnopharmacol. – 1998. – N60. – P. 1-8.
20. Hamburger H. The link between phytochemistry and medicine // Phytochemistry. – 1991. – N30. – P. 3864-3874.
21. Lewis K., Ausubel F.M. Prospects for plant-derived antibacterials // Nat. Biotechnol. – 2006. – V.24, N12. – P. 1504-1507.
22. Klink B. Alternative medicines: is natural really better? // Drug Top. – 1997. – N141. – P. 99-100.

Информация об авторах

Фролова Аэлита Валерьевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный медицинский университет». E-mail: aelita_frolova@tut.by

Окулич Виталий Константинович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный медицинский университет». E-mail: vokul@tut.by

ОБЗОРЫ

УДК 615.015:616-001.8

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ПОРА КАК МИШЕНЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

© Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В.

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214029, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: В обзорной статье изложены современные представления о роли митохондриальной Ca^{2+} -зависимой поры (mPTP) в регуляции метаболических процессов клетки в физиологических условиях и при патологических состояниях. Рассматриваются механизмы реперфузионных повреждений в постишемический период с участием mPTP. Обсуждается возможность фармакологической регуляции метаболических и функциональных процессов клетки путем таргетного воздействия на активность mPTP. Такой подход позволяет эффективно регулировать ключевые функции клетки, стимулируя либо механизмы адаптации и выживаемость в экстремальных условиях, либо механизмы апоптоза. Фармакологические модуляторы митохондриальной поры как лекарственные средства имеют перспективное значение для лечения ишемических заболеваний, а также в фармакотерапии опухолей.

Ключевые слова: митохондриальная пора (mPTP), гипоксия, ишемия, реперфузионное повреждение, регуляция апоптоза

MITOCHONDRIAL PORE AS A PHARMACOLOGICAL TARGET

Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pogilova E.V.

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: The review is devoted to the role of mitochondrial Ca^{2+} -dependent pore (mPTP) in the regulation of metabolic processes in cells under physiological and pathological conditions. The mechanisms of reperfusion injury in the postischemic period involving mPTP is discussed in the paper. Possibility of pharmacological regulation of metabolic and functional processes in cells by target action on mPTP work is estimated. This approach allows to regulate key cell functions, stimulating either mechanisms of adaptation and survival in extreme conditions or apoptosis. Pharmacological modulators of the mitochondrial pore as drugs have promising value for treatment of ischemic diseases as well as tumor therapy.

Key words: mitochondrial pore (mPTP), hypoxia, ischemia, reperfusion injury, regulation of apoptosis

Введение

Ишемические заболевания головного мозга и сердца сегодня являются актуальной проблемой клинической медицины. Известно, при ишемии любой ткани в ее клетках снижается напряжение кислорода, как результат развития циркуляторной гипоксии, и в дальнейшем наблюдаются типовые сначала функциональные, а затем структурные внутриклеточные изменения [7, 18, 32, 34]. Поэтому в последние годы в медико-биологических и клинических исследованиях активно изучаются вопросы повышения резистентности организма к гипоксии и ишемии, поскольку эти состояния в той или иной мере сопутствуют течению многих заболеваний [3, 13, 16, 17, 19, 22, 29]. Изучается возможность проведения фармакологического preconditionирования [9, 10, 23].

Состояния ишемии и гипоксии инициируют каскад патохимических и патофизиологических изменений в тканях, что объективно регистрируется нарушением водно-солевого баланса, углеводно-энергетического метаболизма, электрофизиологических, нейро-метаболических и морфофункциональных параметров [20, 21, 35, 36, 45]. В таких условиях существенно изменяются метаболические процессы и функциональное состояние клеток и субклеточных структур [4, 30, 33, 37, 39]. В ответ на гипоксическое воздействие возникают самые разнообразные реакции со стороны нейрогормональных и нейромедиаторных систем организма [15, 31, 38]. Особенности

этих реакций определяют многообразие клинических проявлений ишемических заболеваний и их динамику.

В результате инициируемых ишемией и гипоксией изменений в клетках происходит индукция ряда регулярных факторов (сигнальных молекул), принимающих непосредственное участие в развитии процессов адаптации клетки и всего организма к гипоксии [8, 11, 12, 26, 28, 68]. Ключевая роль в регуляции процессов клеточной адаптации к экстремальным воздействиям принадлежит митохондриальным факторам. Привычное представление о митохондриях как о специализированных органеллах, контролирующих энергетический обмен, в настоящее время дополнилось представлением о них, как об органеллах, в которых заключены факторы, определяющие судьбу клетки [5, 27, 42, 51]. Установлено, что на митохондриях сходятся и регулируются большое количество сигнальных путей, обеспечивающих как митохондриальный биогенез и пролиферацию клеток, так и, наоборот, запрограммированную гибель клетки путем ограничения окислительно-восстановительных реакций.

Митохондриальные факторы могут выступать специфическими мишенями для воздействия фармакологических агентов с целью регуляции процессов клеточной адаптации, что открывает новые возможности поиска и разработки лекарственных средств для эффективной фармакотерапии состояний гипоксии и ишемии [25, 62]. Перспективной мишенью для фармакологического воздействия может стать митохондриальная пора, которая выполняет важнейшую регуляторную функцию в жизнедеятельности клетки, участвуя не только в регуляции метаболических процессов в различных условиях функционирования клетки, но и в реализации митохондриального сигнального пути апоптоза.

Структура и функция митохондриальной поры

Митохондриальная Ca^{2+} -зависимая пора образована комплексом белков и представляет собой канал, проходящий через наружную и внутреннюю мембраны митохондрии. Данный канал получил название «Mitochondrial Permeability Transition Pore, mPTP», что в переводе означает «пора, изменяющая проницаемость мембраны митохондрий» [56]. Среди структурных компонентов поры выделяют потенциалзависимый анионный канал и периферический бензодиазепиновый рецептор, расположенные в наружной мембране митохондрий. Во внутренней мембране локализована адениннуклеотидтранслоказа – переносчик адениновых нуклеотидов, близ которой в матриксе находятся белки циклофиллин D и фосфатный переносчик [2, 70]. Основными структурными единицами mPTP являются белки наружной и внутренней митохондриальных мембран – потенциалзависимый анионный канал (VDAC) и ADP/ATP-антипортёр.

Митохондриальная пора (mPTP) – неселективный канал, который играет значительную роль в кальциевом обмене между митохондриями и средой [55]. Полагают, что вход и выход Ca^{2+} из митохондрий происходит различными путями. Так, в матрикс кальция попадает через Ca^{2+} -унипортёр – потенциалзависимый Ca^{2+} -канал внутренней мембраны митохондрий, а высвобождается из матрикса через $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ - и $\text{H}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменники либо через mPTP [53, 55]. Открытие канала mPTP индуцируется ионами кальция митохондриального матрикса. Кальций выполняет регуляторную роль в функционировании поры – активирует ее открывание со стороны матрикса, но, напротив, блокирует ее с наружной стороны митохондриальной мембраны. Открывание канала mPTP происходит также с участием циклофиллина D-матриксного белка, активируемого ионами Ca^{2+} [53].

В экспериментальных исследованиях показано, что повышенное содержание Ca^{2+} в митохондриях стимулирует открытие mPTP, сопровождаемое высвобождением ионов кальция и соответственно входом H^+ в матрикс митохондрий. Открытие mPTP приводит к резкому снижению Ca^{2+} -емкости митохондрий (от ~ 400 нмоль/мг до ~ 80-100 нмоль/мг). Индуцированный открытием поры кальций-протонный обмен происходит лишь при накоплении в матриксе митохондрий количества кальция, превышающего базальный уровень. В отличие от Ca^{2+} -унипортёра, митохондриальная пора обладает собственной протонной проводимостью, а ее открывание обеспечивает обмен ионов кальция между митохондриями и средой, сопряженный с противоположно направленным транспортом протонов в митохондриальный матрикс [1]. Приведенные результаты демонстрируют роль митохондриальной поры в механизмах транслокации ионов кальция в митохондриях и свидетельствуют о важной в физиологических условиях функции mPTP, которая обеспечивает поддержание баланса между цитозольным и митохондриальным уровнем Ca^{2+} за счет кальций-протонного обмена вследствие спонтанного повышения протонной проводимости мембраны при накоплении Ca^{2+} в матриксе, превышающем некоторые пороговые величины, а также регуляцию Ca^{2+} -емкости, митохондриального объема и внутримитохондриального pH. Без этого механизма

возможна Ca^{2+} -перегрузка митохондрий вследствие повышения их Ca^{2+} -емкости и соответственно гиперпродукция активных форм кислорода, окислительный стресс и нарушение метаболизма в этих органеллах.

Митохондриальная пора функционирует путем изменения конформации составляющих ее белков, регулируя тем самым активность метаболических процессов. Открытие митохондриальной поры происходит при определенных патологических состояниях, таких как инсульт, черепно-мозговая травма, нейродегенеративные заболевания, печеночная энцефалопатия, мышечная дистрофия, инфаркт миокарда и др. При ишемии миокарда открытие митохондриальных пор является фактором, который играет важную роль в реперфузионном повреждении миокарда, так как показано, что во время самого эпизода ишемии пора закрыта, но открывается сразу, как только возобновляется ток крови к тканям. Однако роль mPTP не сводится только лишь к участию в развитии различных патологических состояний организма.

Кроме структурной и метаболической функций, пора выполняет также регуляторную функцию, инициируя процесс клеточной дегенерации и непосредственно участвуя в реализации митохондриального сигнального пути апоптоза [2]. Судьба клетки, например, после инсульта зависит от степени и продолжительности открытия mPTP. Если повышение проницаемости mPTP происходит лишь в слабой степени, клетка может восстановиться, а если открытие митохондриальной поры более выраженное, она может подвергаться апоптозу. Открытие поры mPTP во внутренней мембране сопровождается падением мембранного потенциала, поступлением воды и ионов в матрикс митохондрий, набуханием митохондрий и разрывом внешней мембраны. В результате этого происходит высвобождение из межмембранного пространства в цитоплазму белков апоптоза (апоптоз индуцирующий фактор, вторичный митохондриальный активатор каспаз, некоторые прокаспазы и другие проапоптотические белки), что запускает один из наиболее эффективных путей апоптоза [41]. Вместе с тем следует отметить, что открытие mPTP не является единственным механизмом выхода межмембранных белков митохондрий в цитоплазму. Открытие митохондриальной поры обеспечивает повышенную проницаемость и выход через нее цитохрома *c* – конечного звена электронно-транспортной цепи. В цитоплазме цитохром *c* связывается с белком Araf-1 (Apoptotic protease activating factor-1 – фактором активации протеаз апоптоза) и формирует апоптосому. Затем через ряд реакций образуются каспазы-9, -3 и -7, которые и расщепляют структурные белки, приводя к появлению биохимических и морфологических признаков апоптоза.

Эндогенные регуляторы митохондриальной поры

Регулируют проницаемость митохондриальной поры многие эндогенные вещества, причем их влияние на функциональную активность поры часто определяется концентрацией. Среди эндогенных факторов, индуцирующих открытие mPTP, можно выделить ионы кальция, активные формы кислорода (АФК), снижение продукции АТФ митохондриями, снижение мембранного потенциала, пиримидиновый и тиоловый редокс-статусы, проапоптотические белки семейства Bcl-2, возбуждающие аминокислоты, некоторые жирные кислоты и другие [56]. Обычно указанные факторы действуют кумулятивно и потенцируют действие друг друга. Например, чувствительность к ионам кальция повышается при окислительном стрессе. В результате открытие поры возможно даже при физиологических концентрациях кальция в матриксе митохондрий [59].

Из эндогенных модуляторов открытия mPTP особый интерес представляет оксид азота [46]. В экспериментах на изолированном сердце на модели ишемии/реперфузии и изолированных митохондриях в условиях кальциевой нагрузки была изучена роль оксида азота (NO) в модуляции чувствительности открытия митохондриальной поры. Исследовали степень реперфузионных нарушений функционального состояния сердца после предварительного введения в перфузионный раствор различных модуляторов mPTP: ингибитора митохондриальной поры – циклоспорина А, донатора NO – нитропруссид натрия, блокаторов NO-синтазы – L-NG-монометил-аргинина (L-NMMA) и аминоксидина. Исследовали также влияние индуктора открытия mPTP Ca^{2+} в диапазоне концентраций (10^{-8} - 10^{-4} М) на набухание митохондрий в условиях преинкубации их с L-NG-аргинин-метил-эфиром (L-NAME, 10^{-4} М). Показано, что защитное действие NO на миокард при реперфузии ишемизированного сердца реализуется посредством угнетения Ca^{2+} -индуцируемого открытия митохондриальной поры [47].

Антиапоптотические белки Bcl-2 и Bcl-x(L), находящиеся во внешней мембране митохондрий, ингибируют открытие mPTP за счет прямого подавления активности потенциалзависимых анионных каналов (VDAC) [65]. Определенную роль в регуляции mPTP выполняют энзимы,

например, гексокиназа [71]. В физиологических условиях непосредственное участие в регуляции mPTP могут принимать и некоторые изоформы протеинкиназы С. Предполагается, что протеинкиназа С связывается с анионным каналом VDAC при ее активации под действием физиологических стимулов, блокируя тем самым открытие митохондриальной поры [58].

Регулирующее влияние на функцию mPTP оказывают гормоны. Некоторые стероидные гормоны непосредственно действуют на митохондрии, что убедительно показано на изолированных митохондриях печени, сердца и мозга. К таким гормонам или их аналогам относятся дегидроэпиандростерон, эстрадиол и его производные. Использование дегидроэпиандростерона в качестве цитотоксического предшественника гормонов в терапевтических целях приводит к ингибированию NAD-зависимого дыхания, стимуляции перекисного окисления липидов и индукции открытия Ca^{2+} -зависимой неспецифической поры во внутренней мембране митохондрий [52]. Эстрадиол и его производные 2-метокси-эстрадиол и эстрон снижают мембранный потенциал митохондрий, стимулируют продукцию АФК, индуцируют открытие mPTP и гибель клеток. В то же время эстрадиол может связывать АФК, вступая в редокс-цикл с образованием хинона [64]. По мнению ряда авторов, сигнальное действие гестагенов на регуляцию апоптоза тоже реализуется через mPTP путем влияния на экспрессию и фосфорилирование про- и антиапоптотических митохондриальных белков семейства Bcl-2 и Bax, участвующих в регуляции mPTP, открытие которой является ключевым фактором апоптоза [50, 61].

Клиническое значение фармакологической регуляции функции митохондриальной поры

Регулировать функциональную активность митохондриальной поры и, как следствие, изменять проницаемость митохондриальной мембраны можно с помощью экзогенных веществ. К настоящему времени выявлено несколько фармакологических агентов, способных модулировать активность митохондриальной поры (см. таблицу). Модулирующее действие некоторых из них (доксорубицина, циклоспорина) подтверждено в клинических исследованиях. Механизм модулирующего влияния на mPTP у веществ различен. Одни вещества оказывают прямое действие на структурные компоненты mPTP, другие - изменяют активность поры через эндогенные регуляторные факторы. Действие модуляторов mPTP обычно проявляется либо ингибированием, либо индукцией открытия поры. Вместе с тем влияние некоторых фармакологических модуляторов на mPTP определяется концентрацией эндогенных регуляторных факторов и сигнальных молекул (митохондриальных и цитоплазматических), и в зависимости от функционального состояния клетки может проявиться как индукцией, так и угнетением открытия поры.

Таблица. Фармакологические модуляторы митохондриальной поры

Индукторы открытия mPTP	Ингибиторы открытия mPTP
Доксорубицин	Циклоспорин А
Прогестерон	Бонгкрекат
Дегидроэпиандростерон	Бутерол
Эстрадиол	Убихинон
	Натрия гидросульфид

Рассматривая mPTP в качестве потенциальной мишени для действия лекарственных средств, следует отметить, что избирательные ингибиторы работы митохондриальной поры могут быть эффективны в лечении ишемической болезни сердца, ишемии сосудов головного мозга, а также при нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона и др.). Возможно, влияя с помощью фармакологических агентов на конформацию белков митохондриальных пор, можно будет влиять на жизнь клеток в условиях дефицита кровоснабжения и гипоксии, предупреждая их апоптоз, и увеличивать тем самым продолжительность жизни человека.

Известно, что восстановление коронарного кровотока при остром инфаркте миокарда может приводить к необратимому реперфузионному повреждению миокарда [57]. При ишемии миокарда и его последующей реперфузии кардиомиоциты гибнут в результате апоптоза. Наиболее вероятной причиной гибели кардиомиоцита в этой ситуации считается развитие дисфункции

митохондрий из-за открытия в их внутренней мембране неспецифических каналов высокой проводимости (mPTP) для молекул размером менее 1500 дальтон. Происходящая в результате открытия mPTP потеря мембранного потенциала приводит к разобщению дыхательной цепи, выбросу цитохрома С и других факторов апоптоза, преобладанию гидролиза АТФ над ее синтезом и, как следствие, к смерти клетки.

Свойствами блокатора митохондриальной поры обладает известный иммуносупрессор циклоспорин А и его аналоги. В эксперименте циклоспорин показал кардиопротективное действие на модели ишемии-реперфузии. В клинических условиях было проведено пилотное проспективное многоцентровое рандомизированное простое слепое испытание влияния циклоспорина на размер инфаркта миокарда у больных, подвергнутых первичной коронарной ангиопластике. Исследования показали, что назначение циклоспорина непосредственно перед проведением реперфузионного вмешательства сопровождалось меньшими размерами некроза, чем введение плацебо [67]. Эти предварительные результаты требуют подтверждения в более крупных клинических исследованиях. По мнению ученых [57], полученные данные, во-первых, подтверждают существование реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с инфарктом миокарда, и, во-вторых, открывают новую мишень (mPTP) для терапевтического вмешательства с целью профилактики этого варианта повреждения и уменьшения конечных размеров некроза при выполнении первичной ангиопластики, тем самым, улучшая прогноз больных инфарктом миокарда.

В экспериментах на модели ишемии-реперфузии изолированного сердца и изолированных митохондриях изучена роль гидросульфида натрия (NaHS, 7.4 мг/кг, внутривенно) в модуляции чувствительности открытия митохондриальной поры. Показано, что NaHS повышает резервные возможности миокарда и обладает кардиопротекторным эффектом при ишемии-реперфузии. Защитное действие донатора сероводорода на реперфузионные нарушения ишемизированного сердца, вероятно, реализуется посредством угнетения Ca^{2+} -индуцируемого открытия митохондриальной поры [48].

Свойства ингибитора открытия митохондриальной поры в миокарде животных в условиях ишемии-реперфузии проявляет убихинон (коэнзим Q_{10} , CoQ_{10}) [40]. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано протекторное действие убихинона относительно кальций-индуцированного набухания митохондрий, причем эффект был более выражен в условиях угнетения функционирования дыхательной цепи. Авторы полагают, что в структуре самой митохондриальной поры содержатся убихинон-связывающие участки, регулируемые дыхательной цепью митохондрий. Механизм протекторного действия CoQ_{10} может также заключаться в структурной перестройке компонентов-белков, входящих в состав митохондриальной поры. Таким образом, убихинон может оказывать свое антигипоксическое действие не только потому, что является кофактором в дыхательной цепи, но и за счет того, что обладает свойствами ингибитора митохондриальной поры [60].

Фармакологические модуляторы митохондриальной поры могут быть использованы в регуляции апоптоза опухолевых клеток. Поскольку пора играет важную роль в запрограммированной смерти клетки, предполагается, что она может служить в качестве потенциальной мишени для действия противоопухолевых средств, которые могли бы индуцировать ее открытие и вызывать гибель пролиферирующих раковых клеток [14]. Среди клеточных органелл митохондрии играют центральную роль в регуляции апоптоза. С выходом из митохондрий через mPTP ключевых для активации апоптоза белков (цитохрома С, фактора, инициирующего апоптоз и других белков) связан митохондриальный путь гибели клетки. Преимущественно именно этот путь активируется противоопухолевыми препаратами. Кроме того, дыхательная цепь митохондрий служит основным источником активных форм кислорода (АФК), стимулирующих гибель клетки. Митохондрии, конечно, обладают системой защиты от АФК, которая включает нейтрализацию супероксид-аниона в перекись водорода под действием супероксиддисмутазы и последующую деградацию перекиси водорода пероксидазой и глутатионпероксидазой. Однако если концентрация АФК в митохондриях продолжает увеличиваться, несмотря на перечисленные механизмы защиты, то в клетке развивается окислительный стресс. В частности, под действием АФК в белке внутренней мембраны митохондрий, который обеспечивает сопряженный перенос АТФ/АДФ, происходит окисление SH-группы Cys-56, что способствует образованию и открытию неспецифического канала mPTP, проницаемого для низкомолекулярных веществ.

Современные исследования показали, что многие противоопухолевые лекарственные средства оказывают антипролиферативное действие за счет индукции апоптоза опухолевых клеток.

Например, известно, что антрациклины индуцируют апоптоз благодаря продукции АФК и свободных радикалов в ходе их метаболизма. Проапоптотическое действие доксорубина и других антрациклинов в клетках блокируется циклоспорином, ингибитором митохондриальной Ca^{2+} -зависимой mPTP, и увеличенной экспрессией митохондриальных антиапоптотических белков семейства Bcl-2, что указывает на участие mPTP в механизме действия противоопухолевых средств группы антрациклинов [54]. При этом существенное значение для повышения противоопухолевого эффекта имеет направленное на генерацию АФК действие антрациклинов [59]. Высказано предположение, что эффективность прогестерона и синтетических гестагенов, применяемых в качестве средств противоопухолевой терапии, сопряжена с их влиянием на активность митохондриальной поры и систему множественной лекарственной устойчивости [43].

Ингибирование открытия mPTP может оказаться очень полезным в плане снижения кардиотоксичности ряда противоопухолевых средств. Так, недавние исследования показали, что ингибиторы проницаемости мембран митохондрий (внутренней или внешней) и mPTP дают кардиопротекторный эффект при лечении антрациклинами [63, 66]. Кардиопротекторный эффект прогестерона связан, возможно, с индукцией синтеза антиапоптотического белка Bcl-xL. Анализируя приведенные результаты по влиянию модуляторов mPTP на эффективность противоопухолевой терапии, можно предположить, что путем ингибирования открытия mPTP кардиомиоцитов можно существенно снизить кардиотоксичность цитостатиков, связанную с инициацией апоптоза, и в то же время, путем индукции открытия mPTP можно повысить их цитостатическую активность в отношении резистентных опухолевых клеток.

Заключение

В сложной структурно-функциональной системе регуляции процессов жизнедеятельности клетки самое активное участие принимает митохондриальная Ca^{2+} -зависимая пора (mPTP). Она выполняет важнейшие метаболическую и регуляторную функции, как в физиологических условиях функционирования клетки, так и при развитии патологии. Ей отводится ключевая регуляторная роль в развитии функциональных и структурных изменений в клетке в условиях воздействия экстремальных факторов. Эти изменения, как и судьба самой клетки, напрямую зависят от функциональной активности митохондриальной поры и ее эндогенных регуляторных факторов и могут приводить как к индукции клеточной адаптации, так и к апоптозу клетки. Эндогенные регуляторные факторы митохондриальной поры (ионы кальция, оксид азота и NO-синтаза, активные формы кислорода и окислительный стресс, белки семейства Bcl-2, гормоны и другие) тесно функционально взаимосвязаны в многообразных сигнальных путях регуляции ключевых функций клетки, таких как рост, выживаемость, адаптация, апоптоз. Через модуляцию активности mPTP они участвуют в реализации компенсаторно-адаптационных реакций клетки на гипоксию и ишемию.

Знание молекулярных механизмов развития метаболических и функциональных изменений непосредственно в митохондриях при воздействии на клетку различных патогенных факторов, включая гипоксию и ишемию, позволяет проводить патогенетическую коррекцию этих изменений на уровне клеточных структур, предупреждая развитие клеточных, органных и системных нарушений и, как следствие, развитие многих заболеваний [44, 49]. Митохондриальные регуляторные факторы, в том числе mPTP и ее эндогенные регуляторы, можно использовать в качестве специфических мишеней для фармакологического воздействия. Такой подход позволяет вести целенаправленный поиск лекарственных средств таргетного типа действия и с их помощью эффективно регулировать метаболические и функциональные процессы клетки, стимулируя либо механизмы адаптации и выживаемость в экстремальных условиях, либо механизмы апоптоза [6, 24, 69].

Сегодня изучен ряд фармакологических модуляторов митохондриальной поры и показана их терапевтическая эффективность. Так, ингибиторы mPTP (циклоспорин А, убихинон) оказывают протекторное действие при ишемических заболеваниях, в частности, при ишемии-реперфузии у кардиологических больных. В то время как индукторы mPTP стимулируют апоптоз и могут быть использованы при опухолях у онкологических больных. С этим механизмом действия связывают эффективность некоторых современных противоопухолевых средств, например, антрациклиновых препаратов. Можно предполагать, что лекарственные средства с таргетным действием на mPTP в

перспективе найдут достойное применение при состояниях гипоксии и ишемии, при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, а также в онкологии при фармакотерапии опухолей.

Литература

1. Акопова О.В. Роль митохондриальной поры в трансмембранном обмене кальция в митохондриях // Укр. біохім. журн. – 2008. – Т.80, №3. – С. 40-47.
2. Беленичев И.Ф., Черний В.И., Колесник Ю.М. и др. Рациональная нейропротекция. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 262 с.
3. Дикманов В.В., Новиков В.Е., Марышева В.В., Шабанов П.Д. Антигипоксические свойства производных тиазолоиндола // Обзоры по клин. фармакологии и лек. терапии. – 2011. – Т.9, №3. – С. 60-64.
4. Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2011. – Т.9, №3. – С. 31-48.
5. Зоров Д.Б., Исаев Н.К., Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н. Перспективы митохондриальной медицины // Биохимия. – 2013. – Т.78, №9. – С. 1251-1264.
6. Исаев Н.К., Стельмашук Е.В., Стельмашук Н.Н. и др. Старение головного мозга и митохондриально-адресованные антиоксиданты класса skq // Биохимия. – 2013. – Т.78, №3. – С. 391-397.
7. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксанты: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник СГМА. – 2011. – Т.10, №4. – С. 43-57.
8. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Росс. медико-биол. вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 134-144.
9. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Ботулева Н.Н. Влияние фармакологического и гипоксического прекондиционирования на устойчивость организма к острой гипоксии // Междунар. журн. прикладн. и фундамент. исследований. – 2014. – №11. – С. 452-455.
10. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Марышева В.В. Антигипоксическая активность соединения VM-606 в разные периоды прекондиционирования // Вестник СГМА. – 2013. – Т.12, №4. – С. 35-38.
11. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2012. – Т.10, №3. – С. 3-12.
12. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 2011. – №1. – С. 3-19.
13. Маркова Е.О., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Пожилова Е.В. Комплексное соединение аскорбиновой кислоты с антигипоксическими и антиоксидантными свойствами // Вестник СГМА. – 2013. – Т.12, №1. – С. 27-32.
14. Мураков С.В., Воспельников Н.Д. Митохондриальные мегапоры в жизни клетки // Вопросы биол., мед. и фармацевтической химии. – 2006. – №2. – С. 44-50.
15. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509.
16. Новиков В.Е., Дикманов В.В., Марышева В.В. Влияние нового производного триазиноиндола на функциональное состояние ЦНС животных в условиях нормоксии и гипоксии // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2012. – Т.75, №9. – С.7-10.
17. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клин. фармакологии и лек. терапии. – 2012. – Т.10, №4. – С. 63-66.
18. Новиков В.Е., Катунина Н.П. Фармакология и биохимия гипоксии // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2002. – Т.1, №2. – С. 73-87.
19. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Фармакология гепатопротекторов // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2005. – Т.4, №1. – С. 2-20.
20. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С.59-61.
21. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1998. – Т.61, №2. – С.65-68.

22. Новиков В.Е., Крюкова Н.О., Новиков А.С. Гастропротекторные свойства мексидола и гипоксена // Эксперим. и клиническая фармакология. – 2010. – Т.73, № 5. – С. 15-18.
23. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Влияние амтизола на резистентность организма к острой гипоксии в поздний период preconditionирования // Научные ведомости БелГУ. – 2012. – №22 (141), Вып.20. – С. 130-134
24. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2013. – Т.76, №5. – С. 37-47.
25. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор как мишень фармакологического воздействия // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2013. – Т.11, №2. – С. 8-16.
26. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Ингибиторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №1. – С. 60-65.
27. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2014. – Т.12, №2. – С. 28-35.
28. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54.
29. Новиков В.Е., Лосенкова С.О. Фармакология производных 3-оксипиридина // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2004. – Т.3, №1. – С. 2-14.
30. Новиков В.Е., Маркова Е.О., Парфенов Э.А. К механизму антигипоксического действия нового комплексного соединения аскорбиновой кислоты // Рос. медико-биол. вест. им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – №2. – С. 59-65.
31. Новиков В.Е., Маслова Н.Н. Влияние мексидола на течение посттравматической эпилепсии // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2003. – Т.66, №4. – С. 9-11.
32. Новиков В.Е., Наперстников В.В. Влияние фенибута на ультраструктуру митохондрий мозга при травматическом отеке-набухании // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1994. – Т.57, №2. – С. 13-16.
33. Новиков В.Е., Понамарева Н.С., Кохонов В.К. Влияние антигипоксантов на потребление кислорода животными при черепно-мозговой травме // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2008. – Т.71, №1. – С. 46-48.
34. Новиков В.Е., Понамарева Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксанты при травматическом отеке мозга. – Смоленск-СПб.: Элби-СПб, 2008. – 176 с.
35. Новиков В.Е., Чемодурова Л.Н. Влияние ГАМК-ергических средств на электролитный баланс крови при острой черепно-мозговой травме // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1992. – Т.55, №3. – С. 70-72.
36. Новиков В.Е., Шаров А.Н. Влияние ГАМК-ергических средств на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при его травматическом отеке // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1991. – Т.54, №6. – С. 44-46.
37. Новиков В.Е., Яснецов В.В., Евсеев А.В., Меркулова Л.И. Фармакологическая коррекция активности процессов ПОЛ в динамике черепно-мозговой травмы // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1995. – Т.58, №1. – С. 46-48.
38. Новиков В.Е., Яснецов В.В., Шаров А.Н. Фармакологический анализ роли ГАМК- и опиоидергической систем в развитии отека головного мозга // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1992. - №8. – С. 163-165.
39. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник СГМА. – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66.
40. Сагач В.Ф., Вавилова Г.Л., Рудык Е.В. и др. Коэнзим Q10 – ингибитор митохондриальной поры // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2009. – № 1 (15) . – С. 63-71.
41. Скулачев В.П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – Т.7, №6. – С. 4-10.
42. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М. и др. Механизмы участия митохондрий в развитии патологических процессов, сопровождающихся ишемией и реперфузией // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – Т.51, №5. – С. 332-336.
43. Федотчева Т.А., Одинцова Е.В., Банин В.В., Шимановский Н.Л. Фармакологическое значение сопряженной регуляции системы множественной лекарственной устойчивости и митохондриальной поры гестагенами // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т.22, №4. – С. 12-16.
44. Шабанов П. Д., Зарубина И. В., Новиков В. Е., Цыган В. Н. Метаболические корректоры гипоксии. – СПб.: Информ-Навигатор, 2010. – 916 с.

45. Шаров А.Н., Новиков В.Е. Состояние окислительного фосфорилирования в митохондриях головного мозга при его токсическом и травматическом отеке-набухании // *Вопр. мед. химии.* – 1992. – Т.38, №5. – С. 24-26.
46. Шиманская Т.В., Добровольский Ф.В., Сагач В.Ф. Роль оксида азота в модуляции открытия митохондриальных пор при ишемии-реперфузии изолированного сердца // *Актуальные проблемы транспортной медицины.* – 2007. – №3. – С. 121-126.
47. Шиманская Т.В., Добровольский Ф.В., Вавилова Г.Л. и др. NO-зависимая модуляция чувствительности открытия митохондриальной поры при ишемии/реперфузии изолированного сердца // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* – 2009. – Т.95, №1. – С. 28-37.
48. Шиманская Т.В., Струтинская Н.А., Вавилова Г.Л. и др. Циклоспорин А – чувствительная митохондриальная пора как мишень кардиопротекторного действия донора сероводорода // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* – 2013. – Т.99, №2. – С. 261-272.
49. Яснецов В.В., Новиков В.Е. Фармакотерапия отека головного мозга. – М.: ВИНТИ, 1994. – 176 с.
50. Boland R., Vasconsuelo A., Milanesi L., Ronda A. C., de Boland A. R. 17beta-estradiol signaling in skeletal muscle cells and its relationship to apoptosis // *Steroids.* – 2008. – V.73, N9-10. – P. 859-863.
51. Bouchier-Hayes L., Lartigue L., Newmeyer D.D. Mitochondria: pharmacological manipulation of cell death // *The Journal of Clinical Investigation.* – 2005. – V.115., N10. – P. 2640-2647.
52. Correa F., Garcia N., Garcia G., Chavez E.J. Dehydroepiandrosterone as an inducer of mitochondrial permeability transition // *Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2003. – V. 87. – P. 279-284.
53. Crompton M., Barksby E., Johnson N., Capano M. Mitochondrial intermembrane junctional complexes and their involvement in cell death // *Biochimie.* – 2002. – V.84, N2-3. – P. 143-152.
54. De Oliveira F., Chauvin C., Ronot X. et al. Effects of permeability transition inhibition and decrease in cytochrome c content on doxorubicin toxicity in K562 cells // *Oncogene.* – 2006. – V.25, N18. – P. 2646-2655.
55. Gunter T.E., Yule D.I., Gunter K.K., Eliseev R., Salter J. Calcium and mitochondria // *FEBS Letters.* – 2004. – V. 567, N1. – P. 96-102.
56. Halestrap A. P. What is the mitochondrial permeability transition pore // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2009. – V.46, N6. – P. 821-831.
57. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Time to Take Myocardial Reperfusion Injury Seriously // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – V.359. – P. 518-520.
58. Korge P., Honda H.M., Weiss J.N. Protection of cardiac mitochondria by diazoxide and protein kinase C: Implications for ischemic preconditioning // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – V.99, N5. – P. 3312-3317.
59. Kuo M.T. Redox regulation of multidrug resistance in cancer chemotherapy: molecular mechanisms and therapeutic opportunities // *Antioxid. Redox Signal.* – 2009. – V.11, N1. – P. 99-133.
60. Li G, Zou L.Y, Cao C.M, Yang E.S. Coenzyme Q10 protects SHSY5Y neuronal cells from beta amyloid toxicity and oxygen/glucose deprivation by inhibiting the opening of the mitochondrial permeability transition pore // *Biofactors.* – 2005. – V.25, N1/4. – P.97-107.
61. Lin Y., Kokontis J., Tang F. et al. Androgen and its receptor promote Bax-mediated apoptosis // *Mol. Cell Biol.* – 2006. – V.26, N5. – P. 1908-1916.
62. Lukyanova L.D., Sukoyan G.V., Kirova Y.I. Role of proinflammatory factors, nitric oxide, and some parameters of lipid metabolism in the development of immediate adaptation to hypoxia and HIF-1 α accumulation // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2013. – V.154, N5. – P. 597-601.
63. Moutagne D., Marechal X., Baccouch R. et al. Stabilization of mitochondrial membrane potential prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity in isolated rat heart // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2010. – V.244, N3. – P. 300-307.
64. Moreira P. I., Custodio J., Moreno A., Oliveira C. R., Santos M. S. Tamoxifen and estradiol interact with the flavin mononucleotide site of complex I leading to mitochondrial failure // *J. Biol. Chem.* – 2006. – V.281, N15. – P. 10143-10152.
65. Morin D., Assaly R., Paradis S., Berdeux A. Inhibition of mitochondrial membrane permeability as a putative pharmacological target for cardioprotection // *Curr. Med. Chem.* – 2009. – V. 16, N33. – P. 4382-4398.
66. Morrissy S., Xu B., Aguilar D., Zhang J., Chen Q.M. Inhibition of apoptosis by progesterone in cardiomyocytes // *Aging. Cell.* – 2010. – V.9, N5. – P. 799-809.
67. Piot C., Croisille P., Staat P. et al. Effect of Cyclosporine on Reperfusion Injury in Acute Myocardial Infarction // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – V.359. – P. 473-481.
68. Qingdong K., Costa M. Hypoxia-Inducible Factor-1 // *Molecul. pharmacol.* – 2006. – V.70, N5. – P. 1469-1480.
69. Skulachev V.P. Mitochondria targeted antioxidants as promising drugs for treatment of age-related brain diseases // *J. of Alzheimers Dis.* – 2012. – V.28, N2. – P. 283-289.

70. Tsujimoto Y., Nakagawa T., Shimizu S. Mitochondrial membrane permeability transition and cell death // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2006. – V.1757, N9-10. – P. 1297-1300.
71. Weiss J.N., Korge P., Honda H.M., Ping P. Role of the mitochondrial permeability transition in myocardial disease // *Circ. Res.* – 2003. – V.93. – P. 292-301.

Информация об авторах

Левченкова Ольга Сергеевна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры фармакологии. ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: os.levchenkova@gmail.com

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии. ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

Пожилова Елена Васильевна – ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.33-002.44+615.015

АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ЦИКЛОФЕРОНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА

© **Абрамова Е.С.¹, Никитин Г.А.¹, Фёдоров Г.Н.², Руссиянов В.В.¹, Дукова В.С.¹, Баженов С.М.¹, Дубенская Л.И.¹**

¹Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²ООО «Центральная научно-исследовательская лаборатория», Россия, 214019, Смоленск, ул. Кирова, 22б

Резюме: Целью исследования явилась оценка влияния иммуномодулятора циклоферона на эффективность стандартной антихеликобактерной терапии и частоту достижения эрадикации *Helicobacter pylori* при различной тяжести течения и длительности язвенной болезни. В работе доказано, что при добавлении иммуномодулятора циклоферона к стандартной схеме лечения язвенной болезни увеличивается частота достижения эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов со средним и тяжёлым первичным течением, а также при длительном многолетнем течении заболевания. Проведение расширенного исследования иммунного статуса при язвенной болезни не является обязательным для включения циклоферона в антихеликобактерную терапию, для этого достаточно наличие длительного язвенного анамнеза, тяжелого или средней тяжести течения заболевания.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка, *Helicobacter pylori*, иммунный статус, циклоферон

ANALYSIS OF THE APPLICATION CYCLOFERON IMMUNOMODULATOR IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH GASTRIC ULCER

Abramova E.S.¹, Nikitin G.A.¹, Fedorov G.N.², Russiyanov V.V.¹, Dukova V.S.¹, Bazhenov S.M.¹, Dubenskaya L.I.¹

¹Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

²LLC "Central science research laboratory", Russia, 214019, Smolensk, Kirov St., 22b

Summary: The article presents the results of the use of cycloferon in the treatment of patients with gastric ulcer disease and its effects on the frequency of achieving *Helicobacter pylori* eradication at different severity and duration of disease. It was found that the addition of cycloferon to the standard treatment regimen increases the frequency of achieving eradication of *Helicobacter pylori* in patients with medium, severe and long-term disease course. Determination of immune status changes is desirable to support the inclusion of cycloferon immunomodulator in treatment complex of gastric ulcer.

Key words: gastric ulcer, *Helicobacter pylori*, immune status, cycloferon

Введение

Важными факторами, обеспечивающими персистенцию *Helicobacter pylori* (HP) и его резистентность при лечении язвенной болезни (ЯБ), являются нарушения в иммунном статусе, в молекулярных механизмах адаптации и защиты организма [2, 9], которые проявляются не только в инициации, но и поддержке каскада иммунопатологических реакций, приводящих к образованию и сохранению язвенного дефекта [6, 11]. В таких условиях на фоне прогрессирования воспаления в одних случаях имеет место повреждение и гибель эпителиоцитов с формированием эрозивно-язвенных дефектов, а в других – морфологическая перестройка слизистой оболочки желудка (СОЖ) и эпителизация язвенного дефекта.

В связи с этим, неоднократно предпринимались попытки использования в лечении ЯБ препаратов, обладающих прямым или косвенным воздействием на иммунологическую реактивность организма [1, 4, 5, 6, 10], способствующую эпителизации язвенного дефекта.

Для этой цели мы использовали отечественный индуктор выработки интерферона – циклоферон (Цф), хорошо зарекомендовавший себя при терапии вялотекущих и хронических инфекций как вирусной, так и бактериальной этиологии [3, 7, 8, 10]. Цф является ранним индуктором α -(1 тип)- и γ -(2 тип)-интерферонов, которые участвуют не только в осуществлении противовирусной защиты, но и регуляции запуска Th1-иммунного ответа.

Цель исследования: оценить влияние иммуномодулятора циклоферона на эффективность стандартной антихеликобактерной терапии и частоту достижения эрадикации НР при различной тяжести течения и длительности ЯБ.

Методика

65 пациентам с ЯБ, в СОЖ которых тремя методами (уреазным тестом, методом микроскопии мазков-отпечатков, окрашенных по Граму и гистологических срезов, окрашенных по Романовскому) выявлен НР, проводили эрадикационную терапию: 33 больным согласно Маастрихт III назначали стандартную терапию (СТ): ИПП (ультоп) 20 мг 2 раза в день за 30 мин. до еды 14 дней + флемоксин солютаб 1000 мг 2 раза в день после еды 7 дней + клацид (или фромилид) 500 мг 2 раза в день после еды 7 дней.

32 пациентам к СТ был добавлен Цф согласно инструкции в дозе 2,0 мл в/м через день курсом 10 инъекций (СТ+Цф). Эффективность эрадикации оценивали через 6 мес. после окончания лечения.

До эрадикационной терапии и через 5 дней после её окончания всем пациентам проводили определение уровня сывороточных иммуноглобулинов (Ig) основных классов А, М, G, методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы «Вектор-Бест», г. Москва, а также субпопуляционного состава лимфоцитов путем определения мембранных маркеров (CD 3⁺, 4⁺, 8⁺, 16⁺, 20⁺ и CD DR) иммунофлюоресцентным методом с моноклональными антителами производства ООО «Сорбент», г. Москва. Количество отдельных субпопуляций лимфоцитов (Лф) выражалось в процентах при подсчёте 100 клеток.

Статистическую обработку полученного материала проводили с помощью методов параметрической (если распределение показателей соответствовало нормальному) и непараметрической статистики. Различия между сравниваемыми параметрами считали достоверными при $p < 0,05$.

Все клинические процедуры проводили в полном соответствии с международными этическими нормами и при информированном согласии больных.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе пациентов, получавших СТ, эрадикация была достигнута в 81,82% случаев (табл. 1) и отсутствовала у 18,18% больных. В то время как у пациентов, получавших дополнительно Цф, положительный эффект имел место в 96,87% случаев и отсутствовал лишь в одном случае (3,13%).

Таблица 1. Влияние циклоферона на эффективность антихеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью

Схемы лечения	Полная эрадикация	Отсутствие эрадикации
Стандартная терапия, n=33	27 больных 81,82%	6 больных 18,18%
Стандартная терапия + циклоферон, n=32	31 больной 96,87%	1 больной 3,13%

Дальнейший анализ позволил установить, что эффективность эрадикации при СТ напрямую зависела от тяжести течения ЯБ: при легкой форме достигался 100% эффект, при средней тяжести и тяжелой соответственно 78,57 и 50% (табл. 2).

Таблица 2. Частота достижения эрадикации у пациентов с язвенной болезнью в зависимости от тяжести течения и назначаемого лечения

Тяжесть течения		Стандартная терапия, n = 33		Стандартная + циклоферон, n = 32	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Лёгкая	17	17 (100,0%)	9	9 (100,0%)
2	Средняя	14	11 (78,57%)	17	16 (94,11%)
3	Тяжёлая	2	1 (50,0%)	6	5 (83,33%)

При добавлении к СТ иммуномодулятора Цф в 1,2 раза повышалась эффективность эрадикации НР в группе больных с средней тяжестью течения ЯБ (78,57% против 94,11%), и почти в 2 раза при тяжелом течении заболевания (83,33% против 50,0%). Особенно эффективное действие оказывал ЦФ на эрадикацию НР у больных с длительным язвенным анамнезом (от 5 и более лет, табл. 3). Положительный эффект в некоторых случаях достигал 100% не смотря на тяжелую форму течения ЯБ.

Таблица 3. Частота достижения эрадикации у пациентов с язвенной болезнью в зависимости от длительности заболевания и используемого лечения

Длительность заболевания		Стандартная терапия, n = 33		Стандартная терапия + циклоферон, n = 32	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	До 5 лет	21	18 (85,71%)	25	24 (96,0%)
2	6 и более лет	12	9 (75,0%)	7	7 (100,0%)

Таким образом, полученные данные нашего исследования позволяют сделать заключение о необходимости использования Цф в стандартных схемах антихеликобактерной терапии с целью повышения эрадикационного эффекта, прежде всего у больных с длительным язвенным анамнезом, при тяжелом или средней тяжести течения заболевания.

Следующей задачей нашего исследования явилось изучение влияния СТ (27 больных) и СТ+Цф (31 больной) на исходные показатели гуморального и клеточного иммунитета (до назначения терапии) у больных с ЯБ и спустя 5 дней после окончания антихеликобактерной терапии (табл. 4). После стандартной антихеликобактерной терапии у больных ЯБ значительно возросло содержание сывороточного Ig G по отношению к исходному уровню до назначения терапии (табл. 4, $p < 0,05$), тогда как добавление Цф к стандартной терапии сопровождалось снижением содержания сывороточного Ig A, но резким подъемом содержанием Ig M и Ig G как по отношению к исходному уровню, так и по отношению к группе больных, получавших стандартную терапию (табл. 4, для всех случаев $p < 0,05$).

Таблица 4. Уровень иммуноглобулинов сыворотки крови у больных ЯБ до и после проведенного лечения

Иммуноглобулины сыворотки крови (МЕ/мл)	До лечения, n = 58	Стандартная терапия, n = 27	P	Стандартная + циклоферон, n = 31	P
IgA	2,26±0,32	1,98±0,31	>0,05	1,62±0,15	<0,05
Ig M	1,46±0,20	1,99±0,17	<0,05	2,78±0,27	<0,05
Ig G	12,75±1,36	17,01±0,98	<0,05	24,89±1,38	<0,05

При изучении субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови установлено, что при получении больными ЯБ стандартной антихеликобактерной терапии имела тенденция к повышению содержания лимфоцитов, экспрессирующих CD 3⁺ и CD 4⁺ антигены и достоверное повышение содержания CD 8⁺ Т-клеточной субпопуляции (табл. 5), тогда как у больных, получавших СТ+Цф, отмечалось достоверное увеличение количества всех трех субпопуляций Т-клеток т.е., CD 3⁺, CD 4⁺ и CD 8⁺ клеток, как по отношению к исходному уровню до лечения ЯБ, так и по отношению к пациентам, получавшим СТ (табл. 5, p<0,05). СТ и СТ+Цф не оказывали влияния на содержание субпопуляций лимфоцитов, экспрессирующих CD16⁺, CD20⁺ и CDDR мембранные антигены (табл. 5, p >0,05).

Таблица 5. Изменение субпопуляционного состава лимфоцитов у пациентов с язвенной болезнью после получения различных схем терапии

Субпопуляции лимфоцитов	До лечения, n = 58	Стандартная терапия, n = 27	Стандартная терапия + циклоферон, n = 31	P
CD 3 ⁺	68,27±0,89	70,91±0,68	73,22±0,51	<0,05
CD 4 ⁺	34,78±0,84	37,02±0,62	41,58±0,89	<0,05
CD 8 ⁺	20,25±0,31	21,45±0,31	24,26±0,51	<0,05
CD 16 ⁺	12,02±0,64	12,38±0,78	12,96±0,31	>0,05
CD 20 ⁺	8,83±0,34	10,61±0,67	10,78±0,31	>0,05
CD DR	11,79±0,42	12,62±0,81	12,38±0,24	>0,05

Таким образом, динамика направленности изменений показателей иммунной системы у больных язвенной болезнью, лечившихся по стандартным схемам без добавления и с добавлением циклоферона была одинаковой. Но у пациентов, пролеченных стандартной терапией с циклофероном происходило достоверное повышение концентрации иммуноглобулинов Ig M и Ig G, что указывало на активацию В-клеточного звена иммунитета а также Т-клеточного иммунитета, за счёт повышения содержания в периферической крови лимфоцитов, несущих CD 3⁺, CD 4⁺ и CD 8⁺ мембранные антигены. Ретроспективный (через 6 мес.) анализ эффективности эрадикационной терапии в данных группах больных показал, что добавление Цф к традиционной антихеликобактерной терапии способствовало полноценной эрадикации НР и, как следствие, быстрому заживлению язвенного дефекта.

Выводы

1. Больным язвенной болезнью, имеющим длительный язвенный анамнез, тяжелую или средней тяжести форму течения заболевания показано введение в стандартную антихеликобактерную схему терапии иммуномодулятора циклоферона, способствующего активации как В- так и Т-клеточного иммунитета пациентов и быстрому заживлению язвенного дефекта.
2. Определение изменений иммунного статуса больных не является обязательным для назначения циклоферона в схему лечения язвенной болезни, достаточно наличие у больных вышеперечисленных анамнестических и клинических данных

Литература

1. Вахрушев Я.М., Балагатдинов А.Р. Опыт применения иммунала в комплексном лечении больных язвенной болезнью с торпидным течением // Тер. архив. – 2010. – №2. – С. 13-17.
2. Денисов Н.Л., Ивашкин В.Т. Адаптивный иммунитет у больных хроническими заболеваниями желудка и кишечника // РЖГГК. – 2009. – Т.19, №5. – С. 30-33.
3. Нестеров И.М., Тотолян А.А. Иммунокорректирующая терапия инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой сферы. – СПб.: Медицина, 2007. – 56 с.
4. Капранова Н.П., Нестерова И.В., Роменская В.А. Эффективность рекомбинантного интерферона а2b при эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с осложненной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Рус. мед. журнал. – 2006. – Интернет версия. <http://www.rmj.ru/numbers.htm>.

5. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Фирсакова В.Ю. и др. Применение иммуномодулятора гепон в лечении эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2003. – №3. – С. 17-20.
6. Лебедев А.Г. Иммунологические аспекты клинической разнородности и лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 13 с.
7. Применение циклоферона для экстренной профилактики и лечения ОРВИ и гриппа в детских и подростковых коллективах. Рекомендации для врачей педиатров. – СПб.: Медицина, 2011. – 23 с.
8. Циклоферон в клинической онкологии (реферативный сборник) // СПб.: Медицина, 2009. – 52 с.
9. Ng B.L., Quak S.H., A.M., Goh K.T. Immune responses to differentiated forms of *Helicobacter pylori* in children with epigastric pain // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2003. – V.10. – P. 866-869.
10. Shi S., Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2008. – V.64. – P. 935-951.
11. Wilson K.T., Crabtree J.E. Immunology of *Helicobacter pylori*: insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies // Gastroenterol. – 2007. – V.133. – P. 288-308.

Информация об авторах

Абрамова Елена Сергеевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: abramovaes83@mail.ru

Никитин Геннадий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: kafpolter@rambler.ru

Фёдоров Геннадий Николаевич – кандидат медицинских наук, генеральный директор ООО «Центральная научно-исследовательская лаборатория». E-mail: fedgennadiy1950@mail.ru

Дубенская Людмила Игоревна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: VL-Muhin@mail.ru

Баженов Сергей Михайлович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: smbazhenov@mail.ru

Руссиянов Виктор Васильевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: Viktor-098@ayndex.ru

Дукова Валентина Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: yaroslav_ilin@mail.ru

УДК 616.314

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ ПОЛОЖЕНИЯМИ ВЫСОТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОКОЯ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ И ПРИВЫЧНОЙ ОККЛЮЗИИ

© Трезубов В.Н., Булычева Е.А., Алпатьева Ю.В., Булычева Д.С.

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова», Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8

Резюме: Целью данного исследования явилось изучение соотношения между положениями высоты функционального покоя жевательной мускулатуры и привычной окклюзией у пациентов с заболеваниями жевательно-речевого аппарата. Пространственное соотношение между положениями высоты функционального покоя жевательных мышц и привычной окклюзии в сагиттальной, трансверзальной и окклюзионной плоскостях определялось с помощью прибора «МРІ». Получены следующие данные: до лечения мышечно-суставных расстройств в сагиттальной плоскости составляло 1,6-2,3 мм; в трансверзальной плоскости 1,5-2,5 мм; в окклюзионной плоскости 1,5-2,0 мм; после лечения мышечно-суставных расстройств в сагиттальной плоскости 0,5-1,0 мм; в трансверзальной плоскости 0,5-1,0 мм; в окклюзионной плоскости 0-0,5 мм.

Ключевые слова: высота функционального покоя жевательных мышц, привычная окклюзия

THE USE OF INSTRUMENTAL METHODS OF DIAGNOSTICS TO DETERMINE THE RELATIONSHIP BETWEEN THE STATIC AND THE HABITUAL DINAMIC OCCLUSION POSITIONS OF THE FUNCTIONAL MASTICATORY MUSCLES

Trezubov V.N., Bulycheva Y.A., Alpatyeva Y.V., Bulycheva D.S.

Saint-Petersburg State Medical University after Pavlov, Russia, 197022, St. Petersburg, L. Tolstoy St., 6/8

Summary: The purpose of this study was to examine the relation between the height of functional rest of masticatory muscles and habitual occlusion in patients with disorders of dental-maxillary apparatus. Spatial relation between the height of functional rest of masticatory muscles and habitual occlusion in sagittal, transversal and occlusal dimensions were determined by means of the MPI device. The following data was gathered: before treatment of muscular and articular dysfunctions in sagittal dimension it was 1.6-2.3 mm ; in transversal dimension – 1.5-2.5 mm; in occlusal dimension – 1.5-2.0 mm ; after treatment of muscular and articular dysfunctions in sagittal dimension 0.5-1.0 mm; in transversal dimension – 0.5-1.0 mm; in occlusal dimension – 0-0.5 mm.

Key words: height of functional rest of masticatory muscles, habitual occlusion

Введение

В последние годы качеству стоматологической помощи уделяется повышенное внимание [5, 7]. Одна из основных задач ортопедического лечения – протезирование, при котором не только замещается дефект зуба или зубного ряда, но и существует реальная возможность предупредить дальнейшее разрушение жевательного аппарата. При этом от врача-стоматолога требуется качественное оказание ортопедической услуги, которая является одним из разделов медицинской помощи и должна соответствовать международным (ISO 8402) и российским стандартам (ГОСТ 15467). Проблема качества стоматологической ортопедической помощи остается ключевой в случаях конфликтов, возникающих между врачом-стоматологом-ортопедом и пациентом [5, 6].

При оценке качества стоматологического ортопедического лечения определяют не только качество протеза, но и результат лечения в комплексе по ряду признаков: степень восстановления функции зубочелюстной системы в той мере, в которой это было достижимо; качество технологии протеза; удовлетворенность пациента ортопедической конструкцией. Нарушение общепринятых правил диагностики, проведения ортопедического лечения, а так же технологии ортопедических

протезов влечет за собой неудовлетворенность пациентов качеством лечения и возникновение обоснованных жалоб [1, 2]. Всё это требует создания новых подходов к врачебной тактике при протезировании полости рта.

Целью исследования явилось изучение соотношений между положением высоты функционального покоя жевательной мускулатуры и привычной окклюзией у пациентов с заболеваниями жевательно-речевого аппарата.

Методика

Было обследовано 175 пациентов, разделенных на 2 группы. Первую, контрольную, группу составили практически здоровые люди (53 человека, из них 18 мужчин и 35 женщин и возрасте 20-59 лет). Во вторую, основную, группу вошли 122 пациента (34 мужчины и 88 женщин в возрасте 21-58 лет). При этом у пациентов основной группы были обнаружены различные заболевания жевательно-речевого аппарата (повышенная стираемость твердых тканей зубов, парафункция жевательной мускулатуры и т.д.). Использовались традиционные методы исследования: клинические (опрос, осмотр, пальпация, аускультация) и параклинические (компьютерная томография, электромиография, спектроаудиометрия). Определение нормальных или измененных соотношений между положением высоты функционального покоя жевательной мускулатуры и привычной окклюзией проводили с помощью прибора «МРІ». Прибор «МРІ» является инструментом, позволяющим определить соотношение между положениями высоты функционального покоя жевательных мышц и привычной окклюзии и используемым на этапах планирования и контроля стоматологического лечения.

Прибор «МРІ» (рис. 1А.) представляет собой аналог верхней рамы артикулятора «SAM» с регистрирующими узлами вместо суставных элементов и микрометром (1). В комплект входят также регистрационные этикетки для суставных узлов и резцового столика, измерительная лупа (2), видоизмененный резцовый штифт с миллиметровыми насечками (3) и калибровочный стержень с шестигранным ключом (4) для юстировки, контроля точности микрометра прибора «МРІ». Инструментальная погрешность диагностики с помощью прибора «МРІ» составляет 0,05 мм. Регистрационные этикетки для суставных узлов и резцового столика после проведенного исследования вклеиваются в диагностический бланк (рис. 1Б), куда также вносятся все данные, полученные при изучении диагностических моделей челюстей.

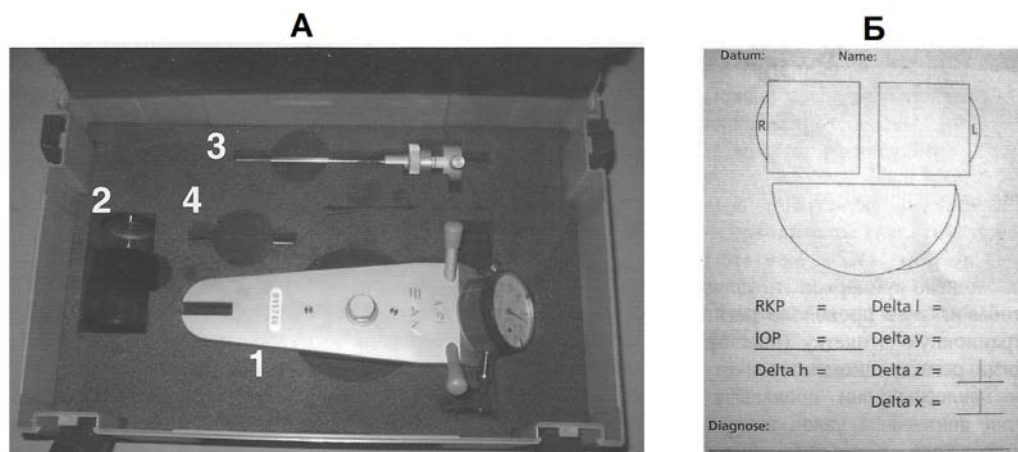


Рис. 1. А – общий вид прибора «МРІ» (1 – рама; 2 – измерительная лупа; 3 – резцовый штифт; 4 – калибровочный стержень с шестигранным ключом). Б – диагностический бланк

Модель нижней челюсти гипсуется в артикулятор по межокклюзионному отпечатку в положении высоты функционального покоя жевательной мускулатуры. После затвердевания гипса вынимается межокклюзионный отпечаток, зубы при этом смыкаются до первого контакта в привычной окклюзии. Резцовый штифт опускается до нулевой отметки. Показателем правильного

гипсования в артикулятор является совпадение первого преждевременного контакта во рту у пациента и в артикуляторе.

Для проведения диагностики с помощью прибора «МРІ» резцовый штифт вынимается, резцовый столик переносится на нижнюю раму артикулятора. На столик наклеивается регистрационная этикетка с миллиметровой разметкой (рис. 2А). В верхнюю раму артикулятора устанавливается резцовый штифт прибора «МРІ», модели смыкаются до первого преждевременного контакта в привычной окклюзии. Резцовый штифт прибора «МРІ» приводится в контакт с резцовым столиком, и черной артикуляционной бумагой (8 микрон) отмечается точка контакта резцового штифта с регистрационной этикеткой (рис. 2Б). В графе «положение высоты покоя жевательных мышц» указывается высота резцового штифта по верхним насечкам. Эти положения в большинстве случаев не должны совпадать, поскольку окклюзионная высота меньше высоты функционального покоя.

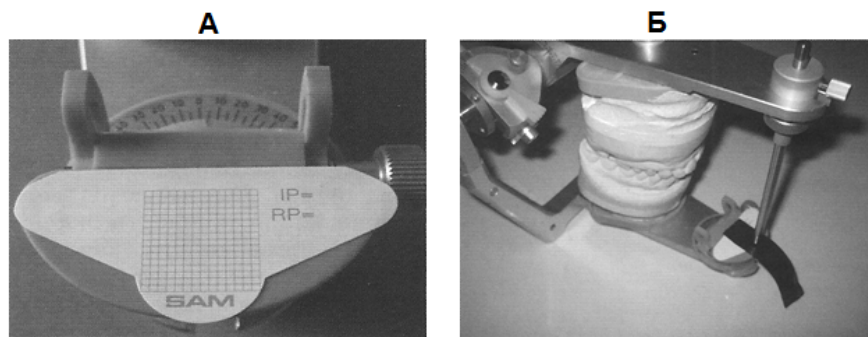


Рис. 2. А – регистрационная этикетка наклеена на резцовый столик артикулятора. Б – резцовый штифт прибора «МРІ» приводится в контакт с резцовым столиком, и чёрной артикуляционной бумагой отмечается точка контакта резцового штифта с регистрационной этикеткой

Далее разблокируются центральные фиксирующие устройства, снимается верхняя рама артикулятора, модель верхней челюсти устанавливается на прибор «МРІ». Модели верхней и нижней челюсти складываются в привычной окклюзии, резцовый штифт прибора «МРІ» фиксируется к раме прибора «МРІ».

Резцовый штифт прибора «МРІ» приводится в контакт с резцовым столиком, и красной артикуляционной бумагой (8 микрон) отмечается точка контакта резцового штифта с регистрационной этикеткой (рис. 3А). В графе «привычная окклюзия» указывается высота резцового штифта по верхним насечкам. Разница по высоте между положением высоты функционального покоя жевательных мышц и привычной окклюзией записывается как δh . Расстояние между точками на регистрационной этикетке записывается как δl , со знаком «+», если смещение происходит внутрь артикулятора со знаком «-», то наоборот.

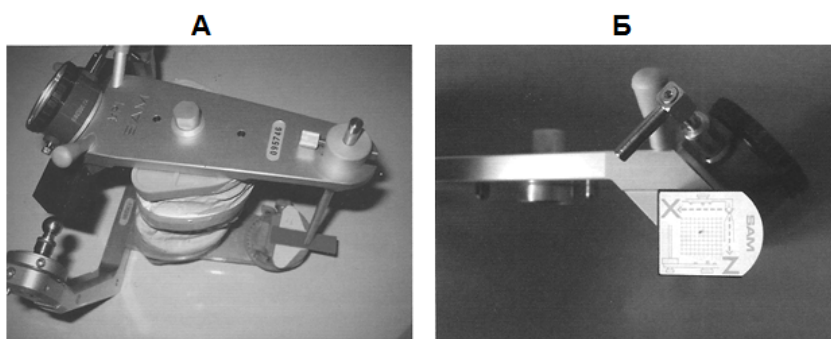


Рис. 3. А – резцовый штифт прибора «МРІ» приводится в контакт с резцовым столиком, и красной артикуляционной бумагой отмечается точка контакта резцового штифта с регистрационной этикеткой. Б – регистрационная этикетка наклеена на узел прибора «МРІ»

Суставные регистрационные этикетки наклеиваются на черные узлы прибора «МРІ». При этом необходимо придерживать узлы, чтобы игла не проколола регистрационную этикетку (рис. 3Б). Когда регистрационные этикетки наклеены, они прокалываются движением узлов внутрь. Проколотые отверстия будут имитировать центральные точки механических головок прибора в положении высоты функционального покоя жевательных мышц. Рама прибора «МРІ» устанавливается на артикулятор так, чтобы модели сопоставились в привычной окклюзии.

Красная артикуляционная бумага прокладывается между механической головкой прибора и узлами, с наклеенной регистрационной этикеткой. Артикуляционной бумагой, при движении узлов наружу, на регистрационной этикетке отмечается точка положения механических головок прибора в привычной окклюзии (рис. 4А). По регистрационной этикетке оценивается смещение из положения высоты функционального покоя жевательных мышц в привычную окклюзию в парасагиттальных плоскостях.

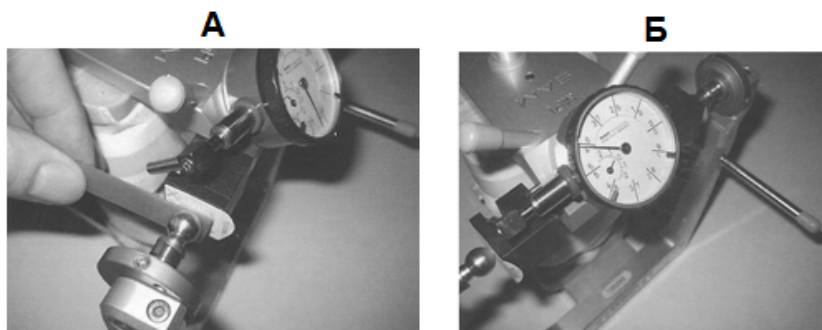


Рис. 4. А – артикуляционная бумага вводится между узлом и механической головкой прибора, узел перемещается наружу до соприкосновения с механической головкой прибора. Б – показания трансверсального сдвига на микрометре прибора «МРІ»

Для определения величины смещения в трансверсальной плоскости необходим микрометр, установленный на раме прибора «МРІ». На микрометре имеются две шкалы: большая показывает десятые доли миллиметра, малая – целые миллиметры.

Отклонение по часовой стрелке соответствует сдвигу головки нижней челюсти вправо, то есть правая механическая головка уходит латерально, а левая – медиально. Отклонение против часовой стрелки соответствует сдвигу головки нижней челюсти влево. Расстояние между механическими головками прибора является строго постоянным. Величины их смещения соответственно идентичны. Поэтому для обеих механических головок регистрируется только один боковой сдвиг по микрометру, со знаком «+», если происходит боковой сдвиг влево, и со знаком «-», если сдвиг вправо. Для определения величины бокового сдвига штифт микрометра зашелкивается в прорези черного блока, правая и левая механические головки прибора находятся в контакте с регистрационными этикетками. С микрометра считываются показания (рис. 4Б).

Для изучения артикуляционно – окклюзионных взаимоотношений используются модели верхней и нижней челюстей с раздвоенным основанием цоколя, загипсованные в артикулятор «SAM 3», как описано выше. Данная методика позволяет провести контроль гипсования моделей в артикулятор. Для этого рамы открывают, отделяют модель верхнего зубного ряда от цоколя, извлекают магнит (рис. 5).

По имеющимся отпечаткам воскового регистрата положения функционального покоя жевательной мускулатуры модели составляют и рамы закрывают. В том случае, если технически все выполнено правильно, зазора между разборными частями основания быть не должно. Магнит устанавливают на прежнее место. Следует отметить особенности в изготовлении модели нижней челюсти: она делается разборной так, чтобы все премоляры, моляры и клыки снимались отдельными фрагментами, а резцы – снимались отдельным блоком.

Индивидуальная настройка артикулятора проводится по ранее полученным силиконовым блокам, регистрирующим правую и левую боковую окклюзию. С помощью силиконового блока, регистрирующего правую боковую окклюзию, настраивается левый угол трансверсального

суставного пути (Беннетта) и левый угол сагиттального суставного пути. Для этого открываются замки артикулятора, отпускается фиксирующий винт, регуляторы углов трансверзального и сагиттального суставного путей поворачиваются до плотного контакта с соответствующей поверхностью. После настройки артикулятора можно приступать к изучению диагностических моделей челюстей. При этом возможно не только анализировать и моделировать должную окклюзию, но и провести пробное диагностическое пришлифовывание.

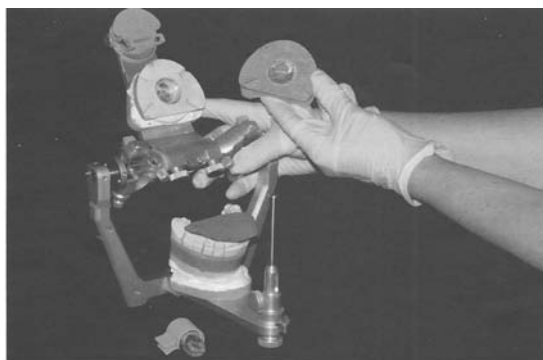


Рис. 5. Рамы артикулятора открыты, модель верхней челюсти отделена, магнит извлечен ключом

При анализе окклюзионно-артикуляционных взаимоотношений внимательно изучается каждый зуб. Оцениваются анатомические особенности окклюзионной поверхности, качество восстановления структуры тканей протезами и/или пломбами. Обращается особое внимание на наличие фасеток стирания и клиновидных дефектов, симметричность их расположения.

Особенность смыкания зубов-антагонистов оценивается артикуляционной бумагой. При работе с гипсовыми моделями наиболее удобен артикуляционный шелк «Vausch» толщиной 80 м. Его прокладывают между окклюзионными поверхностями зубов и совершают движения, имитирующие открывание и закрывание рта (рис. 6А). Убрав шелк, оценивают отпечатки. Далее преждевременные контакты проверяются с помощью артикуляционной фольги (рис. 6Б).

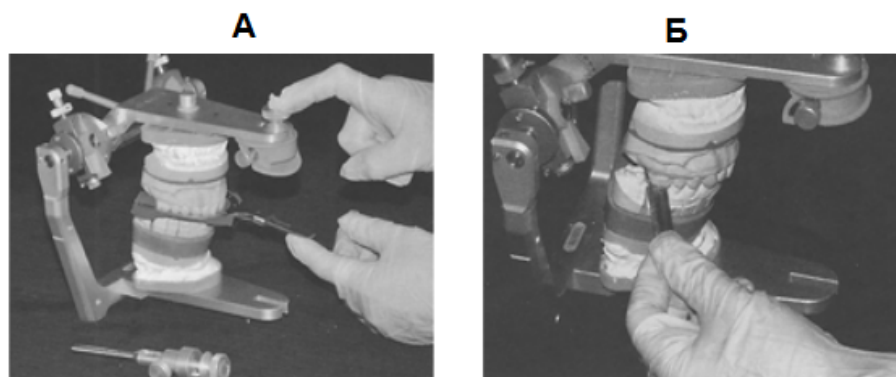


Рис. 6. А – использование артикуляционного шелка в работе с диагностическими моделями. Б – проверка преждевременных окклюзионных контактов артикуляционной фольгой

В том случае, если фольга свободно проходит между гипсовыми зубами-антагонистами – преждевременного контакта нет. В противном случае на фрагментах зубов с выявленными преждевременными контактами отмечается цифра 1 (первый преждевременный контакт), и они извлекаются из модели (рис. 7А). Процедура повторяется до тех пор, пока не будут достигнуты равномерные симметричные контакты между всеми гипсовыми зубами-антагонистами (рис. 7Б).

По высоте штифта оценивают степень уменьшения межальвеолярной высоты. Если ее снижение незначительно, то проводится избирательное пришлифовывание. В том случае, если снижение велико, восстановление максимального количества контактов зубов-антагонистов достигается путем ортопедического стоматологического лечения. Представленная диагностическая процедура позволяет достаточно просто, без особых сложностей и за короткое время, определиться с тактикой лечения.

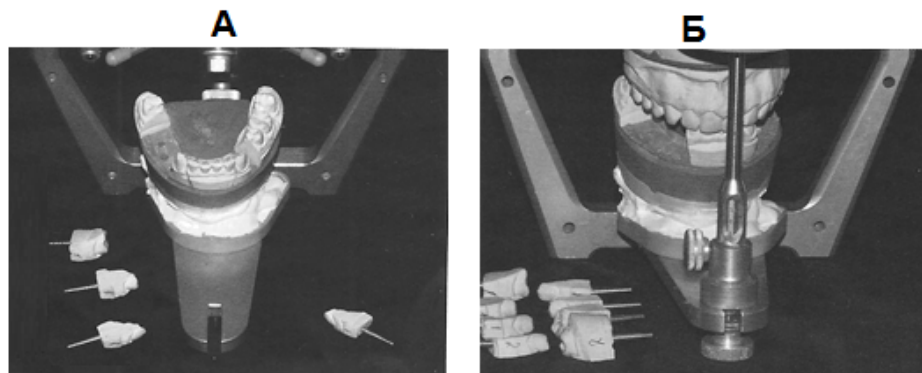


Рис. 7. А – извлечение гипсовых фрагментов зубов с первыми преждевременными контактами. Б – извлечены фрагменты модели с зубами с первыми и вторыми преждевременными контактами

Таким образом, наиболее сложным этапом при проведении функциональной диагностики нарушений зубочелюстной системы является выявление преждевременных контактов, возникающих при смыкании зубов. От точности проведенной процедуры зависит конечный результат лечения. Не следует проводить избирательное пришлифовывание зубов во рту пациента без предварительного изучения окклюзионных контактов на диагностических моделях в артикуляторе и протоколирования последовательности устранения преждевременных контактов. Проблема решается благодаря применению индивидуальных полностью регулируемых артикуляторов. И только в этом случае количество ошибок, связанных с нарушением артикуляции, будет сведено к минимуму.

Результаты исследования и их обсуждение

Ещё в 1858 Ф. Бонвиллем [9] было установлено, что центральное положение нижней челюсти определяется сомкнутыми в центральной окклюзии зубами, а при их отсутствии – головками нижней челюсти, занимающими в суставных ямках заднее непринужденное положение, когда еще возможны боковые движения нижней челюсти. При этом средняя линия лица совпадает со средней линией, проходящей между резцами.

Центральная окклюзия – такое смыкание групп зубов или зубных рядов, при котором имеет место максимальное количество контактов зубов-антагонистов. Головка нижней челюсти при этом находится у основания ската суставного бугорка, а мышцы, приводящие нижний зубной ряд в соприкосновение с верхним (височная, собственно жевательная и медиальная крыловидная) одновременно и равномерно сокращены. Из этого положения еще возможны боковые сдвиги нижней челюсти [2,4,8].

Положение нижней челюсти (ей) (соотношение зубов и зубных рядов) изучаются в трёх взаимно перпендикулярных плоскостях: сагиттальной (или, в ряде случаев, парасагиттальной) плоскости. В ней изучаются:

- сдвиг нижней челюсти «вперед-назад» (медиодистально);
- сдвиг нижней челюсти «вверх-вниз» (вертикально);
- комбинация сдвигов нижней челюсти «вперед-назад» и «вверх-вниз»;

Фронтальной (трансверсальной или орбитальной) плоскости. В ней изучаются:

- сдвиг нижней челюсти «вверх-вниз» (вертикально);
- сдвиг нижней челюсти «вправо-влево» (медиолатерально или трансверсально);
- комбинация сдвигов нижней челюсти «вверх-вниз» и «вправо-влево»;

Окклюзионной (плоскости франкфуртской горизонтали или горизонтальной) плоскости. В ней изучаются:

- сдвиг нижней челюсти «перед-назад» (медиодистально);
- сдвиг нижней челюсти «вправо-влево» (медиолатерально, трансверзально);
- комбинация сдвигов нижней челюсти «вперед-назад» и «вправо-влево» [9].

Оценка результатов соотношения между положениями высоты функционального покоя жевательной мускулатуры и привычной окклюзии проводилась на основании анализа данных диагностических бланков пациента.

С их помощью оценивали смещение механической головки прибора из положения высоты покоя жевательной мускулатуры в привычную окклюзию в трех взаимно перпендикулярных плоскостях: парасагиттальной, трансверзальной, окклюзионной. Это смещение имитировало движения головок нижней челюсти конкретного пациента.

Для оценки смещения механической головки прибора в парасагиттальной плоскости использовали данные, полученные с помощью регистрационных этикеток. Черная точка на регистрационной этикетке означает центральное положение механической головки прибора или начальную точку отсчета, нулевую точку для осей X и Z. Смещению относительно этой точки в направлении сагиттального суставного пути присваивается знак «+», в противоположном направлении – знак «-». Красная точка – положение механической головки прибора в привычной окклюзии.

Расположение красной точки (точки, регистрирующей привычную окклюзию) ниже линии сагиттального суставного пути (рис. 8, правый) является объективным показателем растяжения связочного аппарата ВНЧС. Нахождение её выше объясняется сжатием биламинарной зоны в суставе (рис. 8, левый).

Для оценки смещения в трансверзальной плоскости (по оси Y) использовали данные, полученные с помощью микрометра «МР1» (рис. 9А).

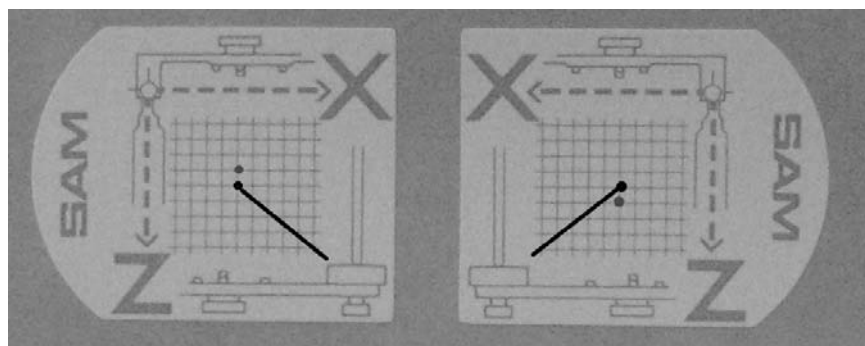


Рис. 8. Расположение точек, регистрирующих положение высоты покоя жевательной мускулатуры и привычную окклюзию в парасагиттальных плоскостях

При сдвиге головок нижней челюсти в трансверзальной плоскости происходит травма биламинарной зоны ВНЧС и сдавление медиального полюса суставного диска. При первичной оценке сдвига головок нижней челюсти из положения высоты функционального покоя жевательной мускулатуры в привычную окклюзию в парасагиттальной плоскости (ось X) (рис. 8) для 62 из 122 обследуемых (правый ВНЧС) и 60 из 122 (левый ВНЧС) обследуемых было отмечено смещение, которое превышало нормальные значения и находилось в диапазоне от 1,6 до 2,3 мм. После проведенного комплексного лечения 39 из 62 (правый ВНЧС) и 44 из 60 (левый ВНЧС) пациентов смещение в парасагиттальной плоскости не превышало значения от 0,3 мм до 1,5 мм. Для оставшихся 23 из 62 (правый ВНЧС) и 16 из 60 (левый ВНЧС) больных основной группы отмечалось приближение вышеуказанного показателя к границам нормальных значений - от 0,5 до 1,0 мм.

При оценке сдвига головок нижней челюсти из положения высоты функционального покоя жевательной мускулатуры в привычную окклюзию в окклюзионной плоскости (рис.9Б) для 75 из 122 обследуемых (правый ВНЧС) и 47 из 122 (левый ВНЧС) обследуемых было отмечено превышение границ нормальных значений, которое составило от 1,5 до 2,0 мм. После проведенного комплексного лечения смещение головок нижней челюсти в окклюзионной плоскости для 67 из 75 (правый ВНЧС) и 43 из 47 (левый ВНЧС) пациентов не превышало 0,5-1,0 мм. Для оставшихся 8 из 75 (правый ВНЧС) и 4 из 47 (левый ВНЧС) больных основной группы отмечалось уменьшение данного показателя и его приближение к границам нормы: от 0 до 0,5 мм.

При оценке сдвига головок нижней челюсти из положения высоты функционального покоя жевательной мускулатуры в привычную окклюзию в трансверзальной плоскости (ось Y) (рис. 9А) для 97 из 122 обследуемых было отмечено превышение нормального значения, которое находилось в диапазоне от 1,5 до 2,5 мм. После проведенного комплексного лечения смещение в трансверзальной плоскости для 91 из 97 пациентов не превышало значения от 0,5 до 1,0 мм. Для оставшихся 6 больных после проведенного лечения изменений в боковом сдвиге головок нижней челюсти достичь не удалось. По результатам проведенного исследования было выделено 4 группы пациентов в зависимости от величины смещения головок нижней челюсти из положения высоты функционального покоя жевательной мускулатуры в привычную окклюзию в трех плоскостях.

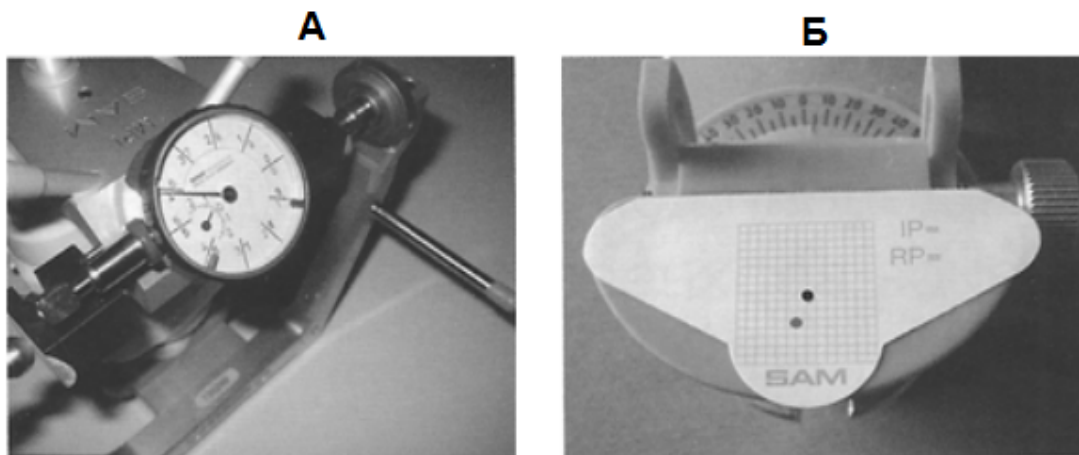


Рис. 9. А – Расположение точек, регистрирующих положение высоты функционального покоя жевательной мускулатуры и привычной окклюзии с помощью микрометра прибора «МРІ» в трансверзальных плоскостях. Б – регистрирующих положение высоты покоя жевательной мускулатуры и привычную окклюзию в окклюзионной плоскости.

1-й тип – чрезмерное смещение головок нижней челюсти в окклюзионной и сагиттальной плоскостях без избыточного смещения в трансверзальной.

2-й тип – чрезмерное смещение головок нижней челюсти в трансверзальной плоскости без избыточного смещения в окклюзионной или сагиттальной плоскостях.

3-й тип – чрезмерное смещение головок нижней челюсти во всех 3-х плоскостях.

4-й тип – отсутствие чрезмерного смещения головок нижней челюсти в 3-х плоскостях.

На основании полученных с помощью прибора «МРІ» данных удалось изучить качественные характеристики (локализацию головок нижней челюсти в положениях высоты функционального покоя жевательной мускулатуры и привычной окклюзии) и количественные параметры (величины смещения головок нижней челюсти в окклюзионной, сагиттальной, трансверзальной плоскостях) у больных с гипертонией жевательных мышц. Поэтому указанный метод можно рекомендовать для диагностики морфофункциональных нарушений жевательно-речевого аппарата.

Заключение

Таким образом, данные, полученные в исследовании подтвердили, что пространственное соотношение между положениями высоты функционального покоя жевательных мышц и привычной окклюзии в сагиттальной, трансверзальной и окклюзионной плоскостях можно определить с помощью прибора «МРІ» и составляло:

- до лечения мышечно-суставных расстройств в сагиттальной плоскости 1,6-2,3 мм; в трансверзальной плоскости 1,5-2,5 мм; в окклюзионной плоскости 1,5-2,0 мм;
- после лечения мышечно-суставных расстройств в сагиттальной плоскости 0,5-1,0 мм; в трансверзальной плоскости 0,5-1,0 мм; в окклюзионной плоскости 0-0,5 мм.

Литература

1. Арутюнов Д.С. Комплексная диагностика и планирование лечения взрослых пациентов с зубочелюстными аномалиями и дефектами зубных рядов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 22 с.
2. Булычева Е.А. Дифференцированный подход к разработке патогенетической терапии больных с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, осложненной гипертонией жевательных мышц: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – СПб., 2010. – 28 с.
3. Гринин В.М. Клинико-патогенетическая оценка патологии височно-нижнечелюстного сустава, тканей и органов полости рта при ревматических заболеваниях: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – 2001. – 51 с.
4. Грищенко С.О. Разработка и обоснование патогенетической терапии при гипертонии жевательных мышц: Дис. ... канд. мед. наук. – СПбГМУ, 2014. – 309 с.
5. Копейкин В.Н., Миргазизов М.З., Малый А.Ю. Ошибки в ортопедической стоматологии. Профессиональные и медико-правовые аспекты. – М.: Медицина, 2002. – 239 с.
6. Пашинян Г.А. Судебно-стоматологическая экспертиза: состояние и перспективы развития // Актуальные вопросы судебной медицины: сб. мат. науч.-практич. конференции / Под ред. проф. Г.А. Пашиняна. – М., 2004. – С. 25-26.
7. Чикунов С.О. Повторная реабилитация пациентов после ранее проведенного ортопедического стоматологического лечения: Дис. ... докт. мед. наук. – СПбГМУ, 2014. – 434 с.
8. Хватова В.А. Гнатологические принципы в диагностике и лечении патологии в зубочелюстно-лицевой системе // Новое в стоматологии. – 2001, Т.91, №1. – С. 34-37.
9. Хватова В.А. Диагностика и лечение нарушений функциональной окклюзии // Изд. Нижегородской мед. академии, 1996. – 275 с.

Информация об авторах

Трезубов Владимир Николаевич – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии и материаловедения с курсом ортодонтии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. E-mail: trezubovvn@mail.ru

Булычева Елена Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры ортопедической стоматологии и материаловедения с курсом ортодонтии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. E-mail: elenapositive@rambler.ru

Алпатьева Юлия Викторовна – аспирант кафедры ортопедической стоматологии и материаловедения с курсом ортодонтии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. E-mail: alpatyeva1981@mail.ru

Булычева Дарья Сергеевна – студентка 2 курса стоматологического факультета ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. E-mail: missbulychevadaria@yandex.ru

УДК 616.314-21/22

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЧНОСТИ СВЯЗИ С ДЕНТИНОМ РАЗЛИЧНЫХ АДГЕЗИВНЫХ СИСТЕМ© **Адамов П.Г.¹, Николаев А.И.¹, Бирюкова М.А.¹, Ивкина Н.П.², Сухенко А.П.³**¹Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Стоматологическая клиника «Оптима», Россия, 214000 Смоленск, ул. Дзержинского, 5³Стоматологическая клиника «Экостом», Россия, 214000 Смоленск, ул. Николаева, 21б

Резюме: Целью нашего исследования явилась экспериментальная оценка прочностных характеристик адгезивной связи на сдвиг для шести адгезивных систем. В работе приводятся результаты экспериментального исследования различных адгезивных систем, величины прочности адгезивного соединения оценены по значениям разрушающего напряжения, которое возникало при сдвиге образца композитного материала относительно поверхности дентина зуба, зафиксированного в пластмассовом блоке испытательной камеры. Результаты исследования подтверждают, что прочность адгезивной связи определяется типом адгезивной системы, существенно влияющей на прочность связи композита с дентином зуба. Проведена проверка достоверности полученных результатов.

Ключевые слова: адгезивная система, композитный материал, адгезия

INVESTIGATION OF THE BOND STRENGTH WITH DIFFERENT DENTIN ADHESIVE SYSTEMSAdamov P.G.¹, Nikolaev A.I.¹, Birjukova M.A.¹, Ivkina N. P.², Sachenko A.P.³¹Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28²Stomatological clinic "Optima", Russia, 214000, Smolensk, Dzerzhinsky St., 5³Stomatological clinic "Ekostom", Russia, 214000, Smolensk, Nikolaev St., 21b

Summary: Purpose of our probe was the experimental assessment of strength properties of adhesive communication on alteration for six adhesive systems. Outcomes of an experimental research of different adhesive systems are in-process resulted, values of toughness of adhesive connection are appreciated on values of a ultimate stress which arose at alteration of a sample of a composite material concerning a surface of a dentine of the tooth fixed in the plastic unit of a testing chamber. Findings of investigation confirm, that toughness of adhesive communication is determined by phylum of adhesive system essentially influential on anchoring strength of a composite material from dentinomas of a tooth. Check of certainty of received outcomes is conducted.

Key words: adhesive system, a composite material, the adhesion

Введение

На современном этапе лечение твердых тканей зубов перешло на качественно новый, более высокий уровень благодаря появлению новых технологий в терапевтической стоматологии. Лечение кариеса зубов остается актуальным вопросом, что подтверждается широким спектром материалов и методик, используемых в повседневной стоматологической практике для восстановления формы и функции зуба. Наиболее часто с этой целью сегодня применяются светоотверждаемые композиционные материалы, позволяющие восстановить значительные дефекты твердых тканей зубов, вернуть им цвет, блеск и прозрачность зуба.

Однако ни один композитный материал не применяется без адгезивной системы, обеспечивающей надежное и длительное сцепление пломбировочных материалов с эмалью и дентином, изоляцию пульпы зуба от действия всех типов раздражителей.

Адгезивная система – это набор жидкостей, включающий в разных комбинациях протравливающий компонент, праймер и бонд, способствующие микромеханической фиксации стоматологических материалов к твердым тканям зуба. Адгезив (англ. – adhesive) означает «клеящее вещество». Его применяют в стоматологии для скрепления различных материалов с зубом путем поверхностного сцепления, которое происходит за счет образования молекулярных связей. Таким образом, все неровности зуба заполняются адгезивом, увеличивая площадь соприкосновения между поверхностью зуба и, к примеру, пломбой. Адгезивные системы используются в терапевтической стоматологии для работы с композитами, компомерами и

некоторыми стеклоиономерными цементами на полимерной основе; в ортопедической стоматологии – при адгезивной фиксации всех видов не прямых конструкций, починках сколов композитных и керамических облицовок; для фиксации брекетов (ортодонтический адгезив), виниров, различных украшений; в детской стоматологии – при запечатывании фиссур, для крепления ортодонтических конструкций [1, 2].

Целью нашего исследования явилось экспериментальная оценка прочностных характеристик адгезивной связи и достоверности различий по прочности между адгезивными системами г1-г6.

Методика

Для проведения теста на прочность адгезивной связи (связи на сдвиг) было отобрано по 8 зубов жевательной группы для каждой адгезивной системы и, удаленных по медицинским показаниям и не имеющих кариозных полостей. Исследованию подверглись 6 рабочих групп (г1-г6). В исследовании были использованы адгезивные системы: Adper Promt-L Pop +Filtek, Single Bond +Filtek, Adper Promt-L Pop +Charisma, Gluma Comfort Bond + Charisma, а также стеклоиономерные цементы (СИЦ): Vetrimer и Ketac N 100.

Исследования проводились в лаборатории материаловедения при кафедре физики, математики и медицинской информатики Смоленской медицинской академии. Для проведения исследований было использовано устройство, разработанное и описанное в работе [1] в соответствии с рекомендациями ГОСТ Р 51202-98 [6]. Величина адгезивной связи, прочность адгезионного соединения оценивалась по значениям разрушающего напряжения, которое возникало при сдвиге образца композитного материала относительно поверхности дентина зуба, рис. 1 зафиксированного в пластмассовом блоке [1]. Величина деформации измерялась электронными весами при достижении нагрузки разрушающего уровня (разрешение весового механизма 1Г).

Сущность оценки прочности адгезионной связи заключается в определении значения разрушающего напряжения при нагрузке, стремящейся сдвинуть образец восстановительного материала относительно поверхности эмали или дентина удаленного зуба, предварительно зафиксированного в пластмассовом блоке. При этом определяют значение адгезионной прочности при сдвиге в соединении «восстановительный материал – ткань зуба», которое количественно соответствует значению напряжения, при котором в данных условиях происходит разрушение комбинированного образца по поверхности раздела или вблизи поверхности раздела.

Метод измерения адгезионной прочности при сдвиге в соединении (согласно ГОСТ Р 51202-98) [6] предназначен для определения прочности соединения с эмалью и дентином зуба пломбировочных материалов, изолирующих покрытий или лаков-глазурей, герметиков, а также для определения прочности соединения с поверхностью зуба брекетов (скоб) для ортодонтического лечения [18]. При эксперименте значение адгезионной прочности не должно отличаться от максимального более чем в два раза. Вычисляют среднее арифметическое значений адгезионной прочности и стандартное отклонение среднего арифметического.

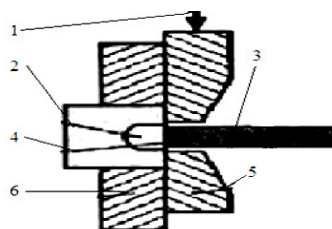


Рис. 1. Схема испытания адгезивной прочности «материал – зуб» на сдвиг.

1 – нагрузка; 2 – субстрат (фрагмент зуба в пластмассе); 3 – испытуемый материал; 4 – адгезив; 5 – нагружающая пластина; 6 – кольцо в приспособлении для сдвига

Установлено, что распределение полученных результатов соответствует нормальному закону распределения. Подсчитывают среднее арифметическое, и его стандартное отклонение.

Исследуемые образцы термостатировались в течение суток при температуре $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$. Перед испытанием образцы извлекают из воды, удаляют влагу с поверхности фильтровальной бумагой. Испытания проводились по методике согласно ГОСТ Р 51202-98 [1, 4]. Адгезионную прочность соединения с тканями зуба определяют как предел прочности при сдвиге цилиндрического образца восстановительного материала относительно поверхности эмали зуба. Адгезионную прочность $A_{\text{сд}}$, МПа, вычисляют по формуле:

$$A_{\text{сд}} = \frac{F_{\text{сд}}}{S}$$

, где $F_{\text{сд}}$ – предельная нагрузка разрушения образца (Н); S – площадь поверхности разрушения, условно равная площади круга $\Phi = 3$ мм.

Определялось значение адгезионной прочности на сдвиг для каждого из 8 образцов с точностью до 0,1 МПа. Минимальное значение адгезионной прочности при этом не превышало более чем в 2 раза максимальное значение. Определялось среднее арифметическое значение адгезионной прочности (X) и стандартное отклонение среднего арифметического (S). Следует отметить, что значения адгезионной прочности, получаемые при испытаниях, могут давать значение коэффициента вариации – от 20% до 50%. После испытания контролировалась поверхность раздела под микроскопом с увеличением $\beta=120$ и определялось, имело ли место адгезионное, когезионное или смешанное разрушение рис. 2.



Рис. 2. Внешний вид поверхности дентина под микроскопом после разлома

Результаты исследования

Для исследования причин различий прочности связи светоотверждаемых композиционных материалов с дентином использованы шесть типов адгезивных систем r1-r6. Результаты исследования, подтверждающие различия по адгезионной прочности для различных систем представлены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты исследования прочности адгезивных систем

	r1	r2	r3	r4	r5	r6
Адгезионная прочность по группам, МПа	17,57	17,34	10,88	7,00	4,40	2,00
	13,65	19,11	11,76	7,84	3,92	1,84
	11,78	17,48	11,66	8,23	4,05	2,16
	19,72	18,89	17,05	10,29	4,50	1,11
	13,91	16,70	15,75	9,60	3,52	1,15
	13,43	16,52	18,42	8,82	3,72	1,50
	14,61	19,64	11,66	10,78	3,80	1,74
	19,69	19,60	13,72	10,91	4,11	1,65
Средняя адгезивная прочность (X), МПа	15,54	18,16	13,86	9,18	4,00	1,64
Стандартное отклонение (S), МПа	3,03	1,29	2,86	1,44	0,33	0,37
Adper Promt-L Pop +Filtek	r1					
Single Bond +Filtek		r2				
Adper Promt-L Pop +Charisma			r3			
Gluma Comfort Bond + Charisma				r4		
Vetrimer (СИЦ)					r5	
Ketac N 100 (СИЦ)						r6

Для исследования прочностных показателей каждой системы изготовлено по восемь образцов. Для каждой группы наблюдается допустимый разброс предельной прочности. Результаты изменение средней адгезионной прочности систем по группам приведены на рис. 3.

Из рисунка видно, что различие по прочности связи с дентином в основном определяется типом применяемой адгезивной системы (r1-r6).

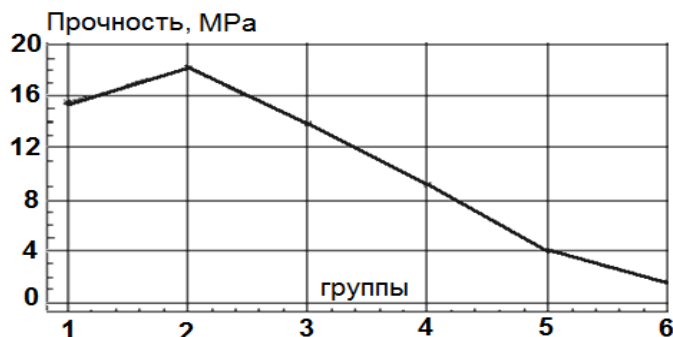


Рис. 3. Изменение средней адгезионной прочности систем по шести группам

В свою очередь, на рис. 4 явно прослеживаются различия по прочности между исследуемыми адгезивными системами r1, r2, r4, r5, r6, для адгезивных систем r1, r3 достоверность различий не подтверждается в связи с пересечением их доверительных интервалов.

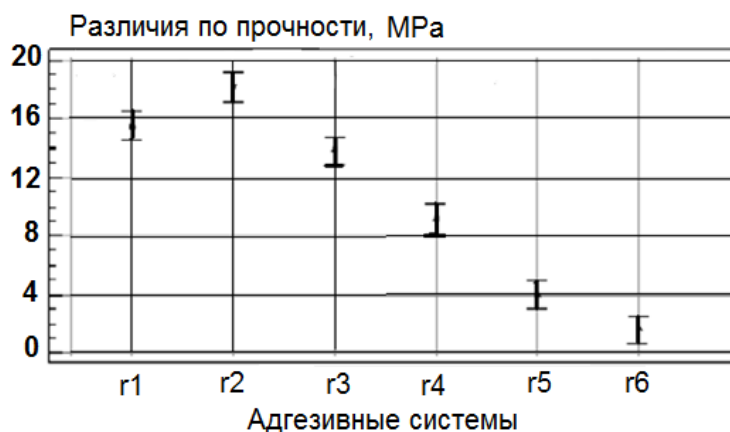


Рис. 4. Оценка достоверности различий по прочности между адгезивными системами r1-r6 (тест на гомогенность)

Обсуждение результатов исследования

С момента разработки новой адгезивной системы и до начала ее использования в клинической практике проходит достаточно длительный период, в течение которого всесторонне изучают физические, химические, биологические свойства нового материала на предмет соответствия принятым стандартам [3, 4, 5, 6].

Стоматологические композитные материалы не обладают самостоятельной адгезией (связью физической и химической природы между разнородными поверхностями) к тканям зуба. Поэтому при пломбировании (реставрации) композитами обязательным является применение специальных адгезивных систем (бондов). Другими словами, для создания прочного соединения композита с тканями зуба необходимо использовать дополнительные материалы, имеющие химическую или микромеханическую адгезию к тканям зуба. Невыполнение этого условия приводит к нарушению

сцепления композита с тканями зуба (вследствие усадки композита при полимеризации) и появлению краевой щели, возникновению вторичного кариеса и иногда – к повреждению пульпы. [7, 8]. Основные компоненты органической матрицы композитов обладают довольно высокой адгезией к эмали, но по отношению к влажному дентину ведут себя как гидрофобные вещества, плохо прилегающие к его поверхности. Несмотря на различия в технике применения и составах, современные дентинные адгезивные системы объединены тем, что все они основаны на растворах гидрофильных метакрилатов. В настоящее время существует большое разнообразие дентинных адгезивных систем, каждая из которых имеет уникальный химический состав и особенности применения. В современной стоматологии применяют адгезивные системы нескольких поколений [7, 8, 9, 10].

Адгезивные системы 4-го поколения содержат 3 компонента и обеспечивают силу адгезии к эмали и дентину около 30 МПа. Адгезивные системы 5-го поколения. Эти адгезивные системы проще в применении. Однако сила адгезии несколько меньше (на 10-30% в лабораторных условиях), чем у 4-го поколения адгезивных систем [6, 10, 11, 13].

Таким образом, сегодня вниманию стоматологов предлагается богатейший выбор самых разнообразных адгезивных систем, разработанных на основе различных концепций. Все существующие адгезивные системы имеют свои преимущества и недостатки. Поэтому основной задачей стоматолога является подбор той системы, которая соответствует особенностям конкретной клинической ситуации. Для наиболее простых случаев, с точки зрения размера пломбы, уровня механических нагрузок, площади ретенционной поверхности и эстетических требований, оптимальным вариантом является использование самых простых адгезивов – «все в одном». В сложных ситуациях, например, при изготовлении протяженных реставраций для жевательных зубов и адгезивной фиксации вкладок, предпочтение следует отдавать испытанным адгезивным системам, нанесение которых осуществляется в несколько этапов. Они обеспечивают лучшее качество адгезии. Следует помнить, что для высококачественного конечного результата гораздо большее значение имеет не выбор адгезивной системы, а тщательное соблюдение всех рекомендаций по технологии ее применения [14, 15].

Для оценки достоверности собственных результатов были проведены статистические исследования с использованием программы Sg WIN 5.5. Так как все полученные данные по адгезивной прочности для различных систем относятся к параметрическим, был проведен тест на принадлежность выборок (r_1 - r_6) к нормальным распределениям.

Согласно теста Шапиро-Вилкса вероятность выбранной статистики значительно превосходит уровень значимости ($P > \alpha = 0,05$) следовательно, все выборки можно отнести к области с нормальным распределением, выборки репрезентативны, а, следовательно, достаточны. Проведенные тесты по Стьюденту и Фишеру на достоверность различий между рабочими группами подтвердили наличие различий с достоверностью более 95%, ($p < \alpha = 0,05$). Наилучшими показателями по адгезивной прочности обладает Single Bond+Filtek (Асд=18,16 МПа). Минимальной адгезивной прочностью Ketac N 100 (Асд=1,64 МПа).

Тест на гомогенность групп рис. 4 подтверждает наличие различий по адгезивной прочности между группами r_1 , r_2 , r_4 , r_5 , r_6 . Однако, для адгезивных систем r_1 , r_3 достоверность различий не подтверждается (на рис. 4 видно пересечение областей их доверительных интервалов).

Заключение

Таким образом, при одинаковых адгезивных системах и различных типах композитов различия по адгезивной прочности для систем r_1 , r_3 случайны (Adper Promt-L Pop +Filtek и Adper Promt-L Pop +Charisma).

Полученные экспериментальные данные и результаты статистического анализа наглядно демонстрируют зависимость адгезивной прочности в основном от типа применяемых систем.

Литература

1. Адамов П.Г. Андрюшенков Е.В., Николаев Д.А. и др. Разработка устройства для исследования прочностных характеристик связи различных адгезивных систем с дентином // Профилактика – основной принцип отечественного здравоохранения: Материалы Международной научно – практической

- конференции, посвященной 75-летию кафедры физической культуры, ЛФК и спортивной медицины. – Смоленск, 2011. – С. 5-7.
2. Блунк У. Адгезивные системы: обзор и сравнение // Дент Арт. – 2003. – №2. – С. 5-11.
 3. Добровольский П.В. Стоматологические материалы для восстановления зубов в клинике терапевтической стоматологии // Терапевтическая стоматология: Национальное руководство / Под ред. Л.А. Дмитриевой, Ю.М. Максимовского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – №3 – С. 142-173.
 4. Макеева И.М. Восстановление зубов светоотверждаемыми композитными материалами: практическое руководство для врачей стоматологов-терапевтов / Под ред. И.М. Макеева, А.И. Николаева. – М.: МЕ Дпресс-информ, 2011. – С. 58-77.
 5. Максимовская Л.Н., Косинова Е.Ю. Исследование прочности связи с дентином различных адгезивных систем. – М.: Стоматология. – 2007. – №1. – С. 28-30.
 6. Материалы стоматологические полимерные восстановительные. ГОСТ Р 51202-98 / Технический комитет по стандартизации ТК 279 «Зубоврачебное дело» и комитет по новой медицинской технике Минздрава России, Госстандарт России. – М., №2. – 2002.
 7. Николаев А.И., Цепов Л.М. Практическая терапевтическая стоматология: учебное пособие. – 9-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 928 с.
 8. Николаенко С.А. Современные методы исследования адгезии пломбировочных материалов / Под ред. С.А. Николаенко. – М.: Стоматология. – 2003. – №5. – С. 8-11.
 9. Горбань С.А. Современные адгезивные системы. Self-etchprimer техника // Совр. стоматология. – 2007. – №3. – С. 15-19.
 10. Терапевтическая стоматология: национальное руководство / Под ред. проф. Л.А. Дмитриевой, проф. Ю.М. Максимовского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 912 с.
 11. Тэй Ф. Современные адгезивные системы // Дент Арт. – 2003. – №2. – С. 13-16.
 12. Храменко С.Н., Казеко Л.А. Самопротравливающие адгезивные системы // Совр. стоматология. – 2006. – №2. – С. 4-8.
 13. Haller B., Blunck U. Обзор и анализ современных адгезивных систем // Новое в стоматологии. – 2004. – №1. – С. 11-19.
 14. Letzner K.H. «Искусство» изготовления прямой композитной реставрации // Новое в стоматологии. – 2010. – №6. – С. 8-14.
 15. Tay F.R. Factors contributing to the incompatibility between simplified-step adhesives and chemical-cured or dual-cured composites. Part II. Single-bottle, total-etch adhesive // J. Adhes. Dent. – 2003. – V.5. – P. 91-106.
 16. Ikeda T., Munck J. D., Shirai K. Effect of air-drying and solvent evaporation on the strength of HEMA-rich versus HEMA-free one-step adhesives // Dent Mater. – 2008. – Oct. 24. – P. 16-23.
 17. Armstrong S.R. Microtensile bond strength of a total-etch 3-step, total-etch 2-step, self-etch 2-step, and a self-etch 1-step dentin bonding system through 15-month water storage // J. Adhes. Dent. – 2003. – N5. – P. 47-56.
 18. Perdigao J., Geraldini S., Hodges J. Total-etch versus self-etch adhesive. Effect on postoperative sensitivity // JADA. – 2003. – V.134. – P. 1621-1629.
 19. Dorfez C.E. The nanoleakage phenomenon: influence of different dentin bonding agents, thermocycling and etching time // Eur. J. Sci. – 2000. – V.108, N4 – P. 346-351.

Информация об авторах

Адамов Павел Геннадьевич – кандидат технических наук, доцент кафедры физики, математики и медицинской информатики ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: adamovpavel@yandex.ru

Николаев Александр Иванович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: anicolaev@inbox.ru

Бирюкова Марина Александровна – ассистент кафедры терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: m_birukova@mail.ru

Ивкина Наталия Павловна – врач-стоматолог, стоматологическая клиника «Оптима», Смоленск. E-mail: ivkadannat@mail.ru

Сухенко Александра Павловна – врач-стоматолог, стоматологическая клиника «Экостом». Смоленск. E-mail: suhenko-a@mail.ru

ОБЗОРЫ

УДК 616.12-009.72

СТЕНОЗЫ СОННЫХ АРТЕРИЙ: ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

© Костенко О.В.

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: Проанализированы основные факторы риска развития стеноза сонных артерий, современные инвазивные и неинвазивные диагностические методы, возможные оперативные методики лечения пациентов с каротидными стенозами. Приведены рекомендации по изменению образа жизни пациентов, выбору наиболее подходящего метода диагностики, медикаментозной и хирургической тактики в зависимости от выраженности неврологической симптоматики, степени стеноза сонных артерий, возможного операционного риска и процента осложнений

Ключевые слова: атеросклероз, стенозы сонных артерий, ультразвуковая диагностика заболеваний сосудов, каротидная эндартерэктомия, каротидная ангиопластика и стентирование

CAROTID STENOSIS: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT TACTICS

Kostenko O.V.

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: analysis of the main risk factors for carotid stenosis, modern invasive and noninvasive diagnostic techniques, and surgical methods of patients with carotid stenosis are discussed in this article. Recommendations on lifestyle changes, choice of the method of diagnosis and surgical tactics depending on the severity of neurological symptoms, the degree of carotid stenosis, the operational risk and rates of complications are represented

Key words: atherosclerosis, carotid stenosis, ultrasound diagnostics vascular disease, carotid endarterectomy, carotid angioplasty and stenting

Введение

В современном мире сердечно-сосудистая патология занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваний населения [2]. В России по данным Росстата в 2013 г. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составила примерно 55% от общей смертности, причем большинство неблагоприятных исходов были обусловлены атеросклерозом и его основными осложнениями (инсультом и инфарктом миокарда).

Стеноз сонных артерий – это заболевание при котором происходит сужение просвета сонных артерий из-за формирования атеросклеротических бляшек на внутренней стенке сосуда. Сонные артерии, а в частности внутренние сонные артерии, снабжают кровью головной мозг. Соответственно при сужении просвета сонных артерий снижается приток крови к мозгу и нарушается питание тканей головного мозга, что приводит к появлению неврологической симптоматики, транзиторных ишемических атак, а в более тяжелых ситуациях развивается ишемический инсульт.

На начальных стадиях развития атеросклероз сонных артерий может протекать бессимптомно, поэтому часто пациенты даже не догадываются о наличии данного заболевания. Наиболее часто стеноз сонных артерий диагностируется при появлении у пациента симптомов транзиторных ишемических атак, таких как слабость, онемение одной стороны лица, одной руки или ноги, или одной стороны тела, невнятная речь, внезапная потеря или ухудшение зрения, нарушение координации движений, головокружение или спутанность сознания. Все эти симптомы указывают на значительную степень выраженности стеноза сонных артерий, что часто требует серьезной лекарственной терапии, а в ряде случаев показано хирургическое лечение данного заболевания.

Значительные стенозы сонных артерий выявляются у пациентов с инсультом или повторными инсультами. Такие ситуации требуют по возможности хирургического лечения, направленного на уменьшение процента стеноза и улучшение кровоснабжения страдающей области головного мозга. В последние годы развитие атеросклероза отмечается все в более молодом возрасте, поэтому особенно важна оценка факторов риска развития стеноза сонных артерий и ранняя диагностика данной патологии.

Основными факторами повышающими риск возникновения атеросклеротического стеноза сонных артерий являются [5]:

- семейный анамнез атеросклероза любой локализации;
- возраст (риск развития растёт с увеличением возраста);
- высокий уровень холестерина (особенно липопротеинов низкой плотности и триглицеридов);
- артериальная гипертония;
- курение;
- ожирение;
- сахарный диабет;
- малоподвижный образ жизни.

В настоящее время для диагностики стенозов сонных артерий используется ряд неинвазивных и инвазивных инструментальных методов:

- ангиография сонных артерий;
- ультразвуковое дуплексное исследование сосудов головы и шеи;
- магнитно-резонансная ангиография (МРА);
- компьютерная томография (КТ) головного мозга;
- КТ с ангиографией.

Рентгеноконтрастная ангиография является «золотым стандартом» в диагностике поражений различных артерий, но относится к инвазивным методам и выполняется в операционном блоке. Магнитно-резонансная ангиография, компьютерная томография головного мозга и компьютерная томография с ангиографией так же относятся к высокоинформативным диагностическим процедурам, но являются инвазивными методиками.

В настоящее время наиболее доступным, неинвазивным и достаточно информативным методом диагностики стенозов сонных артерий является ультразвуковое дуплексное исследование сосудов головы и шеи [5]. Ультразвуковое исследование может быть использовано как скрининг пациентов, позволяет определить наличие стеноза сонных артерий, степень стеноза, локализацию, необходимость дополнительных исследований (МРА, КТ и КТ с ангиографией), определить показания к хирургическому лечению. Кроме того, указанное исследование используется для контроля технического исполнения реконструкции и в дальнейшем для динамического наблюдения пациентов [1, 5, 7]. При недостаточности диагностической информации и подозрении наличия патологии в областях, недоступных для дуплексного сканирования, ультразвуковое исследование сосудов может быть дополнено компьютерной томографией с ангиографией или магнитно-резонансной ангиографией. Использование КТ с ангиографией позволяет обеспечить анатомическую визуализацию от дуги аорты до Виллизиева круга. Многосрезовая реконструкция и анализ позволяют обследовать даже очень извитые сосуды. МРА также позволяет создавать высокого разрешения изображения артерий шеи и головы, однако КТ с ангиографией и МРА требуют введения в сосудистое русло контрастных веществ.

Тактика лечения стенозов сонных артерий определяется врачом в зависимости от тяжести патологического процесса. Лечение может включать рекомендации по изменению образа жизни, назначение фармакологических препаратов и хирургическую коррекцию.

Для предотвращения прогрессирования стеноза сонных артерий пациентам рекомендуется:

- отказаться от курения;
- контролировать уровень холестерина, уровень артериального давления, уровень глюкозы крови (при наличии сахарного диабета);
- снизить употребление в пищу продуктов с высоким содержанием холестерина;

- поддерживать нормальный вес;
- обеспечить регулярные физические нагрузки;
- необходим прием антикоагулянтных препаратов при наличии нарушений сердечного ритма.

При определении показаний к инвазивному лечению пациентов со стенозами сонных артерий оценивается [5]:

- неврологическая симптоматика;
- степень стеноза сонной артерии;
- процент осложнений и интраоперационная летальность;
- особенности сосудистой и местной анатомии;
- морфология бляшки сонной артерии.

Лекарственная терапия – немаловажный пункт в нормализации состояния больного, однако при значительных стенозах, к сожалению, оказывается недостаточной для снижения риска развития инсульта. Наиболее часто используются такие группы препаратов как статины, антитромбоцитарные, антикоагулянтные и гипотензивные.

Показания к оперативному лечению обычно основываются на анализе неврологической симптоматики и степени стеноза сонной артерии, а выбор вида оперативного лечения определяется процентом осложнений, особенностями сосудистой анатомии и морфологией бляшки [5].

Хирургическое лечение стенозов сонных артерий в настоящее время проводится двумя способами [3, 4, 6, 9, 10, 11]:

- каротидная эндартерэктомия (выполняется под общим наркозом или местной анестезией с внутривенной седацией. Хирург производит разрез на шее в проекции стенозированной сонной артерии, удаляет атеросклеротическую бляшку, сшивает сосуд, затем накладывает швы на кожу. Приток крови к мозгу восстанавливается);
- каротидная ангиопластика и стентирование (как правило, выполняется без общей анестезии, но с использованием седации. Баллонный катетер вводится в кровеносный сосуд и под контролем ангиографа направляется в место стеноза сонной артерии, далее баллон раздувается в течение нескольких секунд, чтобы расширить артерию. При применении стентирования вместо баллона на суженном участке размещается стент, который будет постоянно поддерживать стенки артерий, просвет сосуда остается открытым).

Для решения о необходимости оперативного лечения, выбора вида хирургического вмешательства разработаны рекомендации по ведению пациентов с каротидными стенозами.

Рекомендации по тактике выбора вида оперативного лечения стенозов сонных артерий:

1. Каротидная эндартерэктомия для симптомных пациентов со стенозами сонных артерий в настоящее время является методом выбора. Каротидная эндартерэктомия абсолютно показана у симптомных пациентов со стенозами более 60%. Каротидная эндартерэктомия противопоказана симптомным пациентам со стенозами менее 50%.
2. Возможно выполнение каротидной эндартерэктомии у пациентов со стенозом ВСА от 50% до 60% с учетом морфологической нестабильности атеросклеротической бляшки (изъязвление, кровоизлияние в бляшку, флотация интимы, пристеночный тромб) с учетом неврологической симптоматики – транзиторные ишемические атаки или инсульт в течение последних 6 месяцев.
3. Целесообразно выполнение каротидной эндартерэктомии в течение двух недель от начала последнего эпизода острого нарушения мозгового кровообращения при малых инсультах (не более 3 баллов по шкале исходов инсультов по модифицированной шкале Рэнкин), через 6–8 недель после полных инсультов. Каротидная эндартерэктомия может быть выполнена в течение ближайших дней после транзиторной ишемической атаки.
4. Каротидная эндартерэктомия может быть рекомендована бессимптомным пациентам со стенозами от 70% до 99%, если операционный риск составляет менее 3%.
5. Каротидная ангиопластика и стентирование может быть выполнена у симптомных пациентов, если они имеют высокий хирургический риск для проведения каротидной эндартерэктомии [4, 5, 6, 9, 10, 11].

Заключение

Исходя из вышеизложенного, представляется целесообразным выделить следующие направления диагностики и ведения пациентов с каротидными стенозами:

- с каждым годом стенозы сонных артерий, как и атеросклероз в целом, диагностируются все в более молодом возрасте. Поэтому необходимо выделять пациентов с факторами риска развития стенозов сонных артерий для наиболее ранней диагностики и коррекции патологических изменений во избежание развития тяжелых осложнений (транзиторных ишемических атак и инсультов);
- современное развитие медицинских технологий диагностики позволяет определить наличие стеноза сонных артерий, степень стеноза и характер атеросклеротической бляшки даже с помощью неинвазивных методов. Ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий является доступным высокоинформативным неинвазивным методом, который целесообразно применять в качестве скрининга у большинства пациентов не только в условиях стационара, но и в амбулаторном звене;
- развитие хирургических методов лечения стенозов сонных артерий дает возможность удалить атеросклеротические бляшки, уменьшить или убрать стеноз (каротидная эндартерэктомия, каротидная ангиопластика и стентирование), восстановить кровоток, улучшить качество жизни, а порой и спасти пациента от инсульта.

Литература

1. Балахонова Т.В., Козлов С.Г., Махмудова Х.А. Ультразвуковая оценка атеросклероза сонных артерий и функции эндотелия у мужчин молодого и среднего возраста с ишемической болезнью сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – №8. – С. 11-15.
2. Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В. и др. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2011. – №8. – С. 66-71.
3. Белов Ю.В., Кузьмин А.Л. и др. Каротидная эндартерэктомия под местной анестезией у больных с изолированными, множественными и сочетанными поражениями брахиоцефальных артерий // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2002. – Т.8, №3. – С. 76-80.
4. Гавриленко А.В., Иванов В.А., Терехин С.А. и др. Сравнительные исследования каротидной эндартерэктомии и каротидного стентирования у пациентов со стенозами сонных артерий. Часть 2 // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2010. – Т.16, №2. – С. 141-147.
5. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий / Председатель Профильной комиссии по сердечно-сосудистой хирургии Экспертного совета Минздрава РФ: академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия. – М., 2013.
6. Покровский А.В., Кунцевич Г.И., Белоярцев Д.Ф. и др. Сравнительный анализ отдаленных результатов каротидной эндартерэктомии в зависимости от методики операции // Ангиология и сосудистая хирургия. – Т.11, №1. – 2005. – С. 93-101.
7. Шумилина М.В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов. – Изд. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2007. – 383 с.
8. Юрченко Д.Л., Китачев К.В., Ерофеев А.А. Хубулава Г.Г. Хирургическое лечение стенозов сонных артерий. – СПб.: Наука, 2010. – 210 с.
9. Brooks W.H., McClure R.R., Jones M.R. et al. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomised trial in a community hospital // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – V.38. – P. 1589-1595.
10. Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A. et al. Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery // Lancet. – 2004. – V.363. – P. 915-924.
11. Veith F.J., Amor M., Ohki T. et al. Current status of carotid bifurcation angioplasty and stenting based on a consensus of opinion leaders // J. Vase Surg. – 2001. – V.33. – P. 111-116.

Информация об авторе

Костенко Ольга Вячеславовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: Kostenko_olya@mail.ru

УДК 616.853-009.24

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ДЕТСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

© Касаминская Е.С., Маслова Н.Н.

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: До 75% случаев дебюта эпилепсии приходится на детский и подростковый возраст. Течение эпилепсии у детей, в связи с процессами развития структур и функций нервной системы, имеет ряд особенностей. Для детей характерны формы или сочетания припадков, не встречающиеся у взрослых. С одной стороны для детского возраста характерны благоприятные, возрастзависимые синдромы, хорошо поддающиеся лечению, а иногда даже не требующие лечения, практически не оставляющие последствий и не возобновляющиеся во взрослом возрасте. С другой стороны, это злокачественные синдромы, в том числе, эпилептические энцефалопатии, оказывающие непоправимое пагубное влияние на развитие ребёнка, с сохранением последствий во взрослом возрасте, даже при исчезновении судорожных приступов. На процессы развития ребенка влияет как само заболевание, так и применяемые в лечении антиконвульсанты. Основное влияние патологического процесса сказывается на формировании высших корковых функций и личности пациента. В одном из вариантов энцефалопатий эпилептиформная активность в мозге сама по себе может влиять на когнитивные функции ребёнка, даже без клинически видимых судорог. В то же время процессы роста и развития нервной системы влияют на течение эпилепсии, с возможностью трансформации не только видов приступов, но и форм заболевания.

Ключевые слова: эпилепсия, дети, доброкачественные эпилепсии, эпилептические энцефалопатии

SOME ASPECTS OF EPILEPSY IN CHILDREN

Kasaminskaya E.S., Maslova N.N.

Smolensk state medical academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: Up to 75% of epilepsies start at childhood and adolescence. Epilepsy of childhood, due to processes of evolution of structures and functions of nervous system, has a number of peculiarities. Children have forms and combinations of seizures never met in adults. On one hand there are benign age-dependent syndromes, which have good response to treatment or passing by without treatment, without significant impact and never resumed in adults. On the other hand there are malignant syndromes, including epileptic encephalopathies, which influence absolutely harmful on child's development with long lasting consequences even after disappearance of seizures. Not only the disease itself but also anticonvulsant drugs may influence child's maturation. The main effects affect the formation of higher cognitive functions and personality. In some cases of encephalopathies pathological epileptic brain activity can influence on cognitive development even without visible seizures. At the same time nervous systems growth influences the course of epilepsy, changing as well as types of seizures, as forms of epilepsy.

Key words: epilepsy, children, benign epilepsies, epileptic encephalopathy

Введение

Эпилептические приступы могут появиться у человека в любом возрасте. Но наиболее часто судороги встречается у детей до 15 лет. На этот возраст приходится приблизительно половина всех судорог, случающихся у человека за всю жизнь. Наибольший риск развития судорог имеют дети в возрасте от 1 до 9 лет, в основном, за счет идиопатических, возрастзависимых форм. Частота встречаемости эпилепсии в детской популяции составляет 0,5-0,75% детского населения, а фебрильных судорог – до 5% [6]. По данным К.Ю. Мухина и А.С. Петрухина (2000) 29% случаев эпилепсии дебютирует в возрасте до 3 лет, а в целом, в детском и подростковом возрасте – 70-75% случаев, что делает эпилепсию одним из основных заболеваний в педиатрической неврологии.

Особенностью детского возраста является непрерывный процесс развития структур и функций всего организма, в том числе, и центральной нервной системы. В связи с этим для детской эпилепсии характерен ряд особенностей:

- 1) наличие форм или сочетаний припадков, не встречающихся у взрослых;
- 2) частота неразвернутых, незавершенных, рудиментарных форм, в частности тонических и клонических судорог, и в то же время, высокая склонность к генерализации приступов;
- 3) высокий удельный вес миоклонических и абсансных форм приступов;
- 4) трансформация припадков с возрастом и влияние заболевания на развитие пациента;
- 5) нередкое развитие послеприпадочных очаговых симптомов;
- 6) наличие как абсолютно доброкачественных, так и резистентных форм [27].

Возраст возникновения дисфункции разный и специфичен для отдельных эпилептических синдромов. Возрастзависимый характер – это отражение меняющейся с возрастом эпилептогенности головного мозга [3]. На определенных этапах формирования головного мозга он становится более склонным к развитию эпилептических приступов с определенными клиническими проявлениями. На эволюцию эпилепсии и трансформацию приступов у детей оказывают влияние процессы созревания нервной системы, перинатальные повреждения головного мозга, генетические факторы и гормональные изменения (у подростков).

Представляется, что существует несколько периодов развития с высокой склонностью к приступам. Первый такой период – неонатальный, когда манифестируют неонатальные судороги. Второй – 18-24 мес., когда отмечается пик фебрильных приступов и инфантильных фокальных синдромов (приступы выглядят как генерализованные). Третий – 3-4 года, когда развивается синдром Панайотопулоса с его преимущественно вегетативными симптомами. В более позднем возрасте дебютируют фокальные приступы роландической эпилепсии, синдром Гасто и абсансы [3]. Парциальные пароксизмы наблюдаются с примерно равной частотой от 1 до 65 лет, в более старшем возрасте их частота увеличивается. В свою очередь, течение эпилепсии в детском возрасте оказывает значительное влияние на развитие и формирование высших корковых функций и личности пациента.

Рассмотрим доброкачественные и злокачественные формы заболевания, характерные только для детского возраста, а также взаимные влияния патологического процесса и развития нервной системы.

Доброкачественные эпилептические синдромы детства и доброкачественные возрастзависимые формы эпилепсии

В настоящее время доброкачественным считается тот эпилептический синдром, для которого характерны эпилептические приступы, легко поддающиеся лечению или не требующие лечения и проходящие без последствий.

Общими клиническими проявлениями для всех эпилептических синдромов, этой группы, является возрастзависимый характер, нормальный неврологический статус ребенка, нормальное психомоторное развитие до манифестации эпилепсии и после исчезновения приступов, хорошая чувствительность приступов к антиэпилептической терапии (АЭТ) [2]. Предполагается, что развитие доброкачественных эпилепсий обусловлено локализованной дисфункцией коры головного мозга без сопутствующего структурного ее повреждения [3].

Доброкачественные инфантильные приступы (семейные и несемейные) или синдром Ватанабе-Виджевано – эпилептический синдром с дебютом в первые два года жизни у нормальных детей. Проявляется серийными многократными фокальными приступами с вторичной генерализацией или без нее с нормальной межприступной ЭЭГ и очень хорошим прогнозом [2, 24].

Семейные случаи характеризуются аутосомно-доминантным наследованием. Возраст начала семейной формы приходится на 3-22 мес. (средний возраст 6,5 мес.), несемейной формы – на 2-23 мес. (средний возраст – 9 мес.). Эпилептические приступы в половине всех случаев носят серийный характер. Наблюдаются ежедневно, как правило, в дневное время (или в состоянии дремоты при засыпании) в течение 1-3 дней и могут повторяться через 1-3 мес. Эпилептический статус не развивается.

Вне приступа состояние ребенка нормальное. Межприступная ЭЭГ бодрствования и сна, как правило, нормальная. На приступной ЭЭГ регистрируется ритм вовлечения – «recruiting rhythm» –

нарастающей амплитуды с началом в теменно-затылочных или в височных отведениях с очень быстрым распространением по всем отведениям при вторичной генерализации приступа [2, 43].

Доброкачественные инфантильные приступы, ассоциированные с легким гастроэнтеритом развиваются у ребенка в возрасте от 4-х месяцев до 3-х лет. Чаще они отмечаются на фоне клинических проявлений нетяжелого гастроэнтерита (в первые 5 дней болезни), но у 40% пациентов могут предшествовать появлению диареи. Более чем у половины больных выявляется ротавирусная инфекция. Приступы описываются как фокальные тонико-клонические без потери сознания, могут быть и сложные фокальные с вторичной генерализацией, и первично-генерализованные.

Межприступная ЭЭГ нормальна. Приступная ЭЭГ регистрируется очень редко, удалось зафиксировать ритм вовлечения у трех детей, причем у всех активность развивалась в разных участках головного мозга, несмотря на клиническую идентичность приступов [2, 36].

Доброкачественная инфантильная фокальная эпилепсия со спайк-волнами по средней линии во сне начинается в возрасте от 13 до 30 мес. (наиболее часто в возрасте 16-20 мес.). Не исключено и более раннее появление приступов, так как, возможно, родители не всегда их замечают [2, 24]. Отягощенность родословной по эпилепсии отмечается в 48% случаев, по фебрильным судорогам – в 15% случаев.

Приступы развиваются, как правило, во время бодрствования, заключаются в прекращении двигательной активности (в 84% случаев) и/или остановке взора (в 90%), цианозе, преимущественно периоральном (в 90%), тоническом напряжении конечностей, особенно рук (в 47%). Автоматизмы отмечаются у 15% пациентов. Вторичная генерализация, статусное течение не характерны. За все время течения болезни у 1/3 пациентов наблюдается всего один эпилептический приступ, еще у 1/3 – серии приступов в течение 1-2 дней (до 6-8 серий в день). У всех пациентов приступы прекращаются между 2 и 3 годом жизни.

Межприступная ЭЭГ бодрствования нормальная. Характерной чертой являются типичные фокальные эпилептиформные разряды по средней линии, распространяющиеся на центральные и, реже, височные области. Эти разряды появляются только в I и II стадии сна [2, 30, 35].

Доброкачественные семейные инфантильные приступы и пароксизмальный хореоатетоз – генетический синдром, при котором имеется сочетание афебрильных приступов в возрасте от 2 до 12 мес. и приступообразных атак непроизвольных движений, спонтанных или провоцируемых различными стимулами. Тип наследования аутосомно-доминантный [2].

P. Szepletowski и соавт. (1997) описали 4 французские семьи с этим заболеванием. Приступы выглядели как остановка деятельности ребенка с поворотом головы и глаз в сторону, часто с вторичной генерализацией, серийным течением. Приступы были чувствительны к АЭТ и заканчивались к году. Пароксизмальная дискинезия заключалась в серийных атаках дистонии при беспокойстве или истощении.

K. Swoboda и соавт. (2000) сообщили о 44 пациентах из 11 семей с младенческими приступами (62%), пароксизмальным кинезигенным хореоатетозом (86%) или их сочетанием (50%). Эпилептические приступы начинались в возрасте от 3 до 18 мес., проявлялись девиацией глаз, замиранием, нарушением сознания, остановкой дыхания и тоническим напряжением конечностей, исчезали в течение трех лет. Пароксизмальный кинезигенный хореоатетоз развивался позже – в возрасте от 6 до 28 лет [47].

Нервно-психическое развитие пациентов и межприступная ЭЭГ в наблюдениях обоих авторов были нормальными.

Доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенческого возраста (ДМЭМ) – самая ранняя форма идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ). У большинства пациентов миоклонии являются единственным типом приступов, у 20% позже могут присоединяться генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКП). Миоклонические подергивания затрагивают голову, глазные яблоки, верхние конечности, диафрагму. Сознание обычно не нарушено, но во время серии приступов может быть затуманенным. Приступы усиливаются при засыпании и в стадию медленного сна. У 20% отмечается клиническая и лабораторная фотосенситивность, у 10% – провокация приступов резким звуком или тактильным раздражением [8]. Прогноз в большинстве случаев благоприятный, ремиссия наступает через 6 мес. – 5 лет после дебюта, однако,

фотосенситивность может регистрироваться годы спустя прекращения приступов. У 10-20% пациентов развиваются мягкие когнитивные нарушения [11, 42].

Доброкачественная фокальная эпилепсия детского возраста с центротемпоральными спайками или роландическая эпилепсия (РЭ) является одной из наиболее частых форм эпилепсии детского возраста и составляет около 15% среди детей с эпилепсией в возрасте до 15-16 лет (исключен неонатальный период). Дебют РЭ возможен в возрасте от 3 до 14 лет, с пиком манифестации от 5 до 8 лет [21, 30].

Простые парциальные приступы наблюдаются у 70-80% больных. Наиболее типично начало приступа с соматосенсорной ауры: ощущение покалывания, онемения, «прохождения электрического тока» унилатерально в области глотки, языка, десны. Вслед за аурой развивается парциальный приступ. Гемифациальные приступы имеют место у 37% больных, фарингооральные – у 53%. Часто во сне больные издают своеобразные горловые звуки типа «бульканья», «хрюканья», «полоскания горла» [8, 23].

У 20% больных судороги могут распространяться с мышц лица на гомолатеральную руку (брахиофациальные приступы), и примерно в 8% вовлекать и ногу (унилатеральные приступы). По мере развития заболевания приступы могут менять сторону. Вторично-генерализованные судорожные приступы отмечаются у 20-25% больных. Они более характерны для младших детей, возникновение генерализованных приступов «жестко» приурочено ко сну. Частота приступов обычно невысока – в среднем 2 в год [28].

Неврологический статус у детей с РЭ, как правило, нормальный. Но не исключено развитие РЭ и у детей с органическими поражениями ЦНС. На ЭЭГ в межприступном периоде при РЭ обнаруживаются характерные «роландические» или «центровисочные» комплексы при обязательно сохранной фоновой активности. Данные комплексы именуются доброкачественными эпилептическими пароксизмами детства (ДЭПД), напоминают зубцы QRST ЭКГ, локализованы в центральной и центрo-височной области, могут наблюдаться как унилатерально (обычно контралатерально гемифациальным приступам) – 60% больных, так и билатерально – 40% [22, 23, 34]. От 10 до 20% детей с РЭ имеют на ЭЭГ пик-волновые комплексы в других зонах коры, главным образом в затылочной области [23, 42].

Синдром Панайотопулоса (СП) - это довольно частый возрастзависимый эпилептический синдром детства сопряженный с иктальными событиями непохожими на эпилептические приступы, имеет, по сути, статусное течение и благоприятный прогноз [4, 5, 8, 21, 42]. Наследственность по эпилепсии по разным исследованиям может быть отягощена в 7-30% случаев в первой линии родства. Среди родственников высокая частота встречаемости фебрильных приступов [5].

Возраст дебюта варьирует от 1,1 до 8,6 лет (в большинстве случаев 3-6 лет). Причем дети с дебютом в более раннем возрасте имеют большую вероятность повторных приступов.

Основополагающими при СП являются автономные (вегетативные) приступы вплоть до и их статуса. Доминирующим симптомом является рвота. Приступы начинаются при полном сознании, когда ребенок жалуется на плохое самочувствие, тошноту. Далее следуют нарушения сознания и другие невегетативные проявления, которые могут заканчиваться судорогами. Когда приступы происходят во сне, ребенок просыпается с вышеописанными проявлениями либо в середине приступа [4, 5, 23, 33, 44].

Другим проявлением СП являются «иктальные синкопы». Они бывают как во время бодрствования, так и во сне, и могут продолжаться от 1-2 до 30 мин. [4, 5, 33, 44].

Интериктальная ЭЭГ почти в 80% случаев характеризуется наличием специфической эпилептиформной активности. Могут встречаться нарушения основной активности фона без спайков или нормальная интериктальная ЭЭГ. Высокоамплитудные эпилептические комплексы наиболее часто (50-75%) локализуются в затылочной области, по морфологии они идентичны ДЭПД, но меньше по амплитуде [11]. Далее, по частоте встречаемости, могут быть локализации в височной, теменной, центральной, лобной области. Возможны различные сочетания и миграция эпиактивности из затылочной доли в центрально-височную, а также лобную область. Возможна фотосенситивность [4, 5, 44].

Идиопатическая затылочная эпилепсия с поздним началом (тип Гасто) является самостоятельным синдромом доброкачественной затылочной эпилепсии детства. Возраст дебюта заболевания от 3 до 15 лет, средний ~ 8 лет [8, 21, 23, 45].

Характерны зрительные приступы, в основном в виде элементарных зрительных галлюцинаций, слепоты, или их сочетания. Приступы развиваются очень быстро, в течение секунд, длятся от нескольких секунд до 1-3 мин. Могут прогрессировать и вызывать другие зрительные симптомы (сенсорные иллюзии глазных движений и глазной боли, тоническая девиация глаза, моргание). Сложные зрительные галлюцинации, зрительные иллюзии, и другие симптомы, возникающие при распространении эпилептической активности в переднем направлении, могут завершиться гемиконвульсиями или генерализованным судорожным припадком. Возможны икctalная слепота и головная боль. Сознание обычно интактно.

В интериктальной ЭЭГ регистрируются затылочные пароксизмы, часто с феноменом скотосенситивности (fixation-off sensitivity). Икctalно регистрируются затылочные разряды быстрой активности, быстрые спайки или их сочетание [45].

Идиопатическая фотосенситивная затылочная эпилепсия является частью доброкачественного синдрома затылочной эпилепсии. Возраст дебюта заболевания от 15 месяцев до 19 лет, средний возраст ~ 12 лет.

Рефлекторные приступы, идентичны спонтанным приступам затылочной эпилепсии. Реже встречаются девиация глаз и головы, трепетание век, боль в орбитах. Приступы могут сопровождаться вегетативными симптомами, в редких случаях завершаются вторично-генерализованными тонико-клоническими судорогами. К постиктальным симптомам относятся головная боль, тошнота и рвота. Провоцирующие факторы: мерцающий свет, паттерн-стимуляция, просмотр мультфильмов и видеоигры.

Интериктальная ЭЭГ: ритмическая фотостимуляция вызывает (1) фотопароксизмальные ответы (ФПО) в виде затылочных спайков/полиспайков, или (2) генерализованные ФПО с затылочным акцентом. Икctalная ЭЭГ фиксирует затылочные разряды быстрых спайков, которые или внезапно прекращаются, или распространяются в височные отделы, или переходят в ГТКП.

Существуют также ряд редких доброкачественных эпилепсий детства, нозологическая самостоятельность которых еще дискутируется, или была утрачена в процессе изучения и обсуждения.

Доброкачественные фокальные приступы в подростковом возрасте до сих пор считаются самостоятельным эпилептическим синдромом, хотя в названии предпочитают использовать термин не «эпилепсия», а «приступы», так как у пациентов нет хронически повторяющихся приступов. Эпилептические приступы возникают в возрасте от 11 до 18 лет (в среднем в 13,5 лет) преимущественно у мальчиков (70%). Интеллект и неврологический статус в норме. Наиболее распространены простые фокальные приступы, как правило, дневные, заключающиеся в повороте головы и глаз в сторону с последующими тоническими или клоническими феноменами в лице, зрительными симптомами и клониями в руке. В 50% всех случаев происходит генерализация с развитием ГТКП. Значительно реже приступ может быть сложным фокальным с вторичной генерализацией. У отдельных пациентов отмечаются версивные приступы. У 75% пациентов отмечается один единственный приступ, у 25% – серия из 2-4 приступов в течение 38-48 ч.

Межприступная ЭЭГ бодрствования и сна нормальная, четкие фокальные или мультифокальные эпилептиформные разряды не регистрируются. Если ЭЭГ записана вскоре после приступа, могут обнаруживаться медленные волны в центрально-теменно-затылочных отведениях [1].

Доброкачественная эпилепсия детства с аффективными симптомами, возможно, является фенотипическим вариантом доброкачественной затылочной эпилепсии с ранним началом, либо роландической эпилепсии [1]. Приступы начинаются в возрасте 2-9 лет, характеризуются такими аффективными симптомами, как возникновение страха, крика, плача; вегетативными проявлениями (бледность, потливость, боль в животе, гиперсаливация), автоматизмами (в том числе, оро-алиментарными). Сознание в момент приступа спутанное. Характерен мономорфизм приступов. Возникновение приступов чаще во сне. На ЭЭГ регистрируются ДЭПД в центрально-темпоральных или париетальных отведениях. Характерно быстрое купирование приступов при назначении АЭП [1, 20].

Идиопатическая парциальная эпилепсия со слуховыми имеет генетическую природу. Для неё характерна низкая частота приступов и благоприятный прогноз течения. Эпилепсия начинается в возрасте от 8 до 20 лет. Приступы возникают как во время бодрствования (в 60%), так и во время сна (40%). Наиболее частый тип приступа – вторично-генерализованный (79%). Слуховая аура (шипение, жужжание, звоне, звуки удара молотком и акустической вибрации) может

предшествовать приступу или наблюдаться изолированно. На межприступной ЭЭГ могут регистрироваться медленные волны в височных отведениях, у многих пациентов межприступная ЭЭГ нормальная [1].

Доброкачественная парциальная эпилепсия с теменными спайками и частыми экстремально высокими соматосенсорными потенциалами описана Р. De Marco и С.А. Tassinari (1981) как доброкачественная фокальная эпилепсия, имеющая 4 стадии стереотипной эволюции. На первой стадии на ЭЭГ появляются гигантские соматосенсорные потенциалы провоцируемые поколачиванием по стопе ребенка или по пальцам кистей рук; приступы и эпилептиформные разряды отсутствуют. На второй стадии на ЭЭГ появляются спонтанные фокальные разряды во сне. На третьей стадии уже в ЭЭГ бодрствования регистрируются фокальные аномалии в тех отведениях, где раньше были вызванные соматосенсорные потенциалы. Для четвертой стадии характерно появление эпилептических приступов [1].

Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами (ИФЭ-ПГП) характеризуется электро-клиническими симптомами идиопатической фокальной эпилепсии, наличием приступов по типу псевдогенерализованных и отсутствием когнитивных нарушений [19,20]. Псевдогенерализованные приступы возникают в результате феномена вторичной билатеральной синхронизации и представляют собой атипичные абсансы, атонические приступы и эпилептический миоклонус век, сочетаются с фокальными моторными приступами и специфическими изменениями ЭЭГ по типу ДЭПД. Электрическая картина ИФЭ-ПГП похожа на эпилептические энцефалопатии с паттерном постоянной продолженной эпилептиформной активности в фазу медленного сна. Однако кардинальное различие двух данных форм эпилепсии – отсутствие когнитивных нарушений и структурных поражений ЦНС при ИФЭ-ПГП, и доброкачественный прогноз заболевания. А. Beaumanoir и А. Nahory предложили называть данный синдром «доброкачественной парциальной лобной эпилепсией детского возраста» [20].

Так же доброкачественными можно назвать детскую и юношескую абсансную и юношескую миоклоническую эпилепсии, в том смысле, что они имеют возрастзависимое начало и хорошо поддаются лечению базовыми препаратами. Но доброкачественность этих форм относительна, т.к. в большинстве случаев требуется долговременный прием антиконвульсантов и высок риск рецидивов.

Злокачественные эпилептические синдромы детства и возрастзависимые формы эпилепсии

В эту группу включены эпилептические энцефалопатии, представляющие собой состояния, при которых эпилептический процесс как таковой ведет к прогрессирующим нарушениям функций мозга и как правило, плохо реагирует на АЭТ.

В.А. Карлов предложил выделять с практических позиций 2 типа эпилептической энцефалопатий: 1) с клиническим проявлением эпилептических приступов, речевыми, когнитивными и поведенческими расстройствами; 2) и без эпилептических припадков, с наличием только речевых, когнитивных и поведенческих расстройств [9, 14, 16]. Если при эпилептической энцефалопатии первого типа диагноз очевиден по клиническим проявлениям заболевания, то при энцефалопатии второго типа он может быть только заподозрен и подтвержден ЭЭГ, в ряде случаев только с применением полиграфии ночного сна.

К эпилептическим синдромам, сопровождающимся злокачественной энцефалопатией относятся: синдром Веста, синдром Леннокса–Гасто, синдром Ландау-Клэфнера, ранняя миоклоническая энцефалопатия, синдром Отахара, синдром Драве, энцефалопатия с продолжительными спайк-волнами в стадии медленного сна, миоклонический статус при непрогрессирующей энцефалопатии.

В недавнее время к вышеперечисленным синдромам были добавлены мигрирующие парциальные приступы младенчества и тяжелая эпилепсия с множественными независимыми очагами спайков.

Синдром Веста включает в себя триаду основных симптомов – серии спазмов, задержка психомоторного развития и выраженные пароксизмальные изменения на ЭЭГ. Это возрастзависимый эпилептический синдром, с дебютом в 90% случаев в возрасте до 12 мес., чаще всего от 4 до 6 мес. [37]. Однако необходимо отметить и возможность позднего начала заболевания (вплоть до 4 лет).

Инфантильные спазмы обычно проявляются симметричными, билатеральными, короткими и внезапными сокращениями аксиальных мышечных групп. Чаще всего встречаются смешанные спазмы, после них следуют флексорные, экстензорные наблюдаются реже [37]. У большинства детей встречается несколько видов спазмов. Тип спазмов не зависит от этиологии и не сказывается на прогнозе заболевания. В то же время асимметричность может свидетельствовать о локальном корковом поражении. Характерна серийность, интервал между последовательными спазмами составляет при этом менее 60 с. Частота спазмов варьирует от единичных до нескольких сотен в день [37]. Имеется привязанность к пробуждению или засыпанию. Иногда могут встречаться и другие виды приступов – клонические или фокальные. У трети детей психомоторное развитие до дебюта заболевания нормальное [38].

Наиболее частый паттерн ЭЭГ – высокоамплитудный, генерализованный, медленноволновой компонент, за которым следует угнетение биоэлектрической активности (электродекремент), длящееся более 1 с. В некоторых случаях может отмечаться электродекремент быстрой активности. Иктальный паттерн ЭЭГ не коррелирует с типом спазмов. В некоторых случаях иктальная активность регистрируется в виде фокальных изменений, сопровождаемых сериями спазмов. Это всегда указывает на фокальные поражения или мальформацию головного мозга. Серии спазмов могут встречаться и без паттерна гипсаритмии, что обычно плохо поддается лечению.

Гипсаритмия обычно регистрируется на ранних стадиях развития синдрома, чаще у детей более младшего возраста [22]. Со временем «хаотичный» паттерн становится более организованным и в возрасте от 2 до 4 лет может трансформироваться в генерализованный паттерн медленных комплексов «острая-медленная волна» синдрома Леннокса-Гасто.

Даже при благоприятном лечении приступов, прогноз в отношении психомоторного развития остается неудовлетворительным. Он более благоприятен в случаях с идиопатическими и криптогенными формами заболевания, при отсутствии неврологического дефицита до дебюта спазмов [7].

Синдром Леннокса-Гасто характеризуется клинической триадой – диффузные медленные спайк-волны в ЭЭГ, психическая задержка и множество типов генерализованных приступов, особенно атипичные абсансы, тонические и атонические приступы.

В большинстве случаев дебютирует в возрасте от 2 до 8 лет. Мальчики страдают чаще. Возможны криптогенные или симптоматические формы, с более поздним дебютом в криптогенных случаях.

Тонические приступы обычно кратковременные, могут быть асимметричными или преимущественно унилатеральными. Иногда за тонической стадией следуют автоматизмы. Случаются чаще всего при засыпании, но могут появляться и в течение всего дня. Атипичные абсансы отмечаются приблизительно у 2/3 пациентов. Они имеют относительно постепенное начало и окончание, в отличие от типичных абсансов, могут сопровождаться некоторым постиктальным когнитивным нарушением [34], также иногда сопровождаются другими проявлениями, включая миоклонии век или периоральную миоклонию, нарастающее гибание тела из-за снижения постурального тонуса и локальные моторные феномены [46]. Атонические приступы характеризуются внезапной и значительной потерей постурального тонуса с вовлечением всего тела или только мышц головы [46]. Другие типы приступов, включая парциальные или ГТКП, встречаются реже [46]. У большинства пациентов в анамнезе имеется один или более эпизодов эпилептического статуса.

Интериктально в состоянии бодрствования на ЭЭГ регистрируются нерегулярные медленные комплексы спайк-волна, а в период сна – комплексы полиспайк-волна. Иктальная ЭЭГ зависит от типа приступа.

У маленьких детей происходит замедление или полная остановка психомоторного развития. В случаях с поздним дебютом интеллектуальные нарушения обычно менее выражены [34]. В половине случаев отмечаются нарушения поведения. Также могут развиваться и хронические психозы с эпизодами обострения [46].

Синдром Ландау-Клеффнера обозначают как «приобретенная афазия с эпилепсией». Развивается в возрасте от 3 до 7 лет, но может возникать как раньше, так и позже. В два раза чаще встречается у мальчиков. Ранее нормально развивавшийся ребенок теряет способность понимать обращенную к нему речь и говорить. Могут возникнуть симптомы всех типов афазий. Наконец, у ребенка наступает полное «онемение» – мутизм. В некоторых случаях потеря речи происходит постепенно

и может растягиваться во времени до полугода, но чаще случается внезапно. Часто заболевание протекает с ремиссиями и обострениями [45].

Так же у 3/4 пациентов возникают эпилептические приступы – ГТКП, фокальные моторные, атипичные абсансы и атонические приступы, эпилептический статус. Дебют приступов наблюдается в возрасте 4-6 лет. Чаще приступы возникают в ночное время. Но они редкие и имеют хороший прогноз. Только у 20% пациентов приступы продолжаются после 10 лет. Когнитивные и поведенческие проблемы развиваются более чем в 3/4 случаев [14].

На ЭЭГ регистрируются разряды острая-медленная волна в задневисочных отделах, часто мультифокальные и бисинхронные. На определенной стадии заболевания почти всегда развивается ЭСМС – электрический статус медленного сна [12]. Однако он не является обязательным условием для постановки диагноза [10]. Период между появлением изменений на ЭЭГ или судорожных припадков и потерей речи может быть от 1 мес. до 2 лет. Ремиссия приступов и ЭЭГ нарушений наступает в среднем в возрасте 15 лет, речевые и нейropsychологические нарушения постепенно проходят. Однако в 80-90% отмечается постоянный и довольно серьезный речевой и когнитивный дефицит [45].

Ранняя миоклоническая энцефалопатия (синдром Айкарди) начинается с хаотических или фрагментарных спазмов. Могут наблюдаться и другие типы приступов – простые парциальные, массивная миоклония или тонические спазмы.

Вначале возникает хаотический парциальный миоклонус, который может наблюдаться в первые часы после рождения, а иногда даже внутриутробно. В некоторых случаях могут добавиться и генерализованные миоклонии. После хаотического миоклонуса часто появляются короткие, едва уловимые парциальные приступы в виде девиации глазных яблок или вегетативных феноменов (апноэ или покраснение лица). Тонические приступы появляются довольно часто на первом месяце жизни или позже [29]. Настоящие эпилептические спазмы редки и появляются позже.

Характерной особенностью на ЭЭГ является феномен «вспышка-погашение»: разряды высокоамплитудных спайков и полиспайков, чередующихся с периодами подавления электрической активности. Как правило, эти паттерны определяются только во сне, или во сне проявляются более четко и сохраняются на протяжении всего младенчества. В дальнейшем регистрируется гипсаритмия [41].

Неврологически определяется выраженная задержка психомоторного развития, заметная гипотония, повышенная активация, иногда вегетативное состояние. Изредка развивается симптоматика периферической полинейропатии.

Схожим течением проявляется *синдром Отахара*, основные характеристики которого описали J. Aicardi и S. Ohtahara (2002): ранее начало, в возрасте до 3 месяцев (чаще всего в первые 10 дней жизни); основной вид приступов – тонические спазмы; другие виды приступов – парциальные приступы, реже миоклонии; паттерн «вспышка-подавление» на ЭЭГ, как в бодрствовании, так и во сне; неблагоприятный прогноз – тяжелые задержка психомоторного развития и часто летальный исход в младенческом возрасте; некупируемые приступы и часто переход в синдром Веста; полиэтиология, но большинство случаев связано со структурными дефектами мозга [40].

Приступы дебютируют остро на фоне полного здоровья. Характерно прогрессирующее ухудшение состояния с увеличением частоты приступов и выраженной задержкой психомоторного развития. Дети обычно остаются глубокими инвалидами.

Наиболее типичной ЭЭГ характеристикой для этого синдрома является паттерн «вспышка-подавление», который в отличие от синдрома Айкарди регистрируется как во сне, так и в бодрствовании. После 3-4 месяцев энцефалографические феномены преобразуются в гипсаритмию или диффузную медленноволновую спайк-активность [40].

Синдром Драве – тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества – имеет генетическую этиологию, с мутациями в генах натриевого канала. Это самый тяжелый фенотип аутосомно-доминантной эпилепсии с FS+ [45].

Возраст дебюта заболевания – первый год жизни с пиком в 5 мес. Несколько преобладают мальчики (66%). Существует редкий вариант наследования по X-сцепленному типу [32].

У детей с этим синдромом, как правило, прослеживается анамнестическая отягощенность по фебрильным приступам. На первом году жизни появляются генерализованные или

гемилатеральные клонические приступы, с последующим присоединением миоклонических спазмов, атипичных абсансов и парциальных приступов. В то же время, уже в младенчестве появляются грубые изменения на ЭЭГ, в виде генерализованных комплексов спайк-волна, полиспайк-волна, а в дальнейшем – очаговые изменения, фотосенситивность. Может регистрироваться ЭСМС [12].

Нарушение психомоторного развития проявляется со второго года жизни. В этом же возрасте могут появиться интериктальные миоклонии.

С возрастом миоклонические и парциальные приступы, так же, как и атипичные абсансы могут уменьшаться, но генерализованные судорожные приступы все же сохраняются, как правило, во сне [40]. Любые лихорадочные состояния могут провоцировать развитие припадков. Все пациенты страдают задержкой умственного развития (в 50% – тяжелой) с прогрессирующим ухудшением после 4 лет жизни. У многих детей отмечаются поведенческие аномалии, включая психозы [32]. Лечение крайне трудно.

Эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом во время медленного сна согласно недавнему предложению ILAE определяется как частично обратимая, возраст-зависимая детская эпилептическая энцефалопатия [12].

При проведении нейровизуализации патологию головного мозга можно обнаружить в 60% случаев. Для большинства детей до начала приступов характерна нормальная психофизическая и моторная деятельность. В ряде случаев до начала клинических проявлений синдрома отмечаются неонатальные судороги и неврологические расстройства. С прогрессирующим заболеванием развивается двигательная недостаточность в форме атаксии, нарушении целенаправленных движений, дистонии или односторонних поражений.

Выделяют 3 стадии развития заболевания: 1) стадия до обнаружения ЭСМС – от 2 мес. до 12 лет с пиком дебюта в возрасте 4-5 лет; 2) стадия, когда паттерн ЭСМС обнаружен – обычно начинается через 1-2 года после первого приступа с пиком в 8 лет и продолжается до 4-10 лет; 3) стадия после начала клинической и ЭЭГ ремиссии – начинается через несколько месяцев или, как правило, через 27 лет.

Существенное ухудшение нейропсихических функций наблюдается на второй стадии болезни. Со временем у всех пациентов отмечается урежение приступов с полной ремиссией независимо от причин заболевания. Средняя продолжительность эпилепсии составляет 12 лет. Несмотря на некоторое улучшение, у большинства детей сохраняется постоянный тяжелый психоневрологический дефицит [12].

Миоклонический статус при непрогрессирующей энцефалопатии отмечается при хромосомных нарушениях, в основном синдром Ангельмана (49%); фетальной или неонатальной гипоксии мозга (20%) и мальформациях коркового развития и других поражениях (31%) [44]. Возраст дебюта заболевания с первого дня жизни и до 5 лет, пик в 12 мес. Девочки страдают в 2 раза чаще. Неврологический и психический статус нарушен в 76%.

Клинически проявляется атипичным эпилептическим статусом миоклонических приступов и повторяющихся абсансов (иногда в течение нескольких дней). Миоклонический статус может быть первым проявлением приступов, в других случаях заболевание начинается с фокальных моторных приступов, миоклонических абсансов, массивных миоклоний, реже – с генерализованных или унилатеральных клонических приступов, возникающих в ряде случаев только на фоне высокой температуры. У многих пациентов отмечаются частые и неожиданные спонтанные массивные стартл-атаки в виде внезапного кратковременного падения постурального тонуса, а также длительные вспышки интенционного миоклонуса или тремора.

На интериктальной ЭЭГ определяется нарушение фоновой ритмики в виде фокального или диффузного замедления, асимметричных (больше в лобно-центральных отделах) пароксизмов колебаний в диапазоне 3-6 Гц, иногда со спайковым компонентом. Иктальная ЭЭГ в основном представлена пароксизмами медленных волн частотой от 3 до 6 Гц с наложением спайков, или пароксизмами медленных спайк-волн, частотой < 2 Гц.

Прогноз неблагоприятный, с прогрессирующим ухудшением, формированием тяжелого неврологического и психического дефицита, хотя миоклонический статус с возрастом ослабевает.

Злокачественные мигрирующие парциальные судороги у детей дебютируют в возрасте от 13 дней до 7 мес. жизни, частота приступов прогрессирующе увеличивается в течение короткого времени

(от 7 дней до 3 мес.). Развернутая клиническая картина заболевания достигается в возрасте от 1 до 10 мес. жизни. Приступы становятся почти непрерывными, нарушается психомоторное развитие.

Первые приступы состоят из моторного и вегетативного (апноэ, цианоз, гиперемия) компонентов. Позже они становятся полиморфными [26]. Со временем отмечается тенденция к генерализации приступов. К концу первого года жизни приступы становятся почти непрерывными. Выделяют периоды, когда серии приступов длятся до нескольких недель, в это время наблюдается остановка (и даже регрессия) психомоторного развития ребенка, затем на несколько недель приступы исчезают, с некоторым улучшением развития ребенка [26]. Между сериями приступов дети выглядят гипотоничными, вялыми, сонными, отмечаются затруднения глотания и приема жидкости.

Интериктальная ЭЭГ может оставаться нормальной в течение первых недель заболевания. В других случаях могут встречаться мультифокальные спайки, а также диффузное замедление основной активности. С развитием заболевания все записи ЭЭГ выявляют мультифокальные спайки независимо от фаз сна и бодрствования. На иктальной ЭЭГ отмечается случайное вовлечение различных областей мозга, но параллельная видео регистрация позволяет увидеть четкую корреляцию ЭЭГ с клиникой приступов. Каждый данный приступ начинается с ритмической тета-активности в одной области головного мозга, затем распространяется на прилежащие области со снижением частоты ритмической ЭЭГ активности. Следующие друг за другом приступы могут начинаться из разных областей головного мозга и «наслаиваться» друг на друга. Таким образом, в течение одной записи отмечается сдвиг фокуса исходной активности.

Течение заболевания очень тяжелое, т.к. в большинстве случаев приступы не поддаются контролю. Младенцы, чьи приступы удалось купировать до конца первого года жизни, могут начать ходить. В настоящее время описан только один пациент, чье психомоторное развитие можно считать нормальным в возрасте 7 лет [38].

Тяжелая эпилепсия с множественными независимыми очагами характеризуется epileptiformными разрядами (спайки, острые волны или то и другое), которые исходят, по крайней мере, из трех несоприкасающихся положений электрода с минимум одним очагом в каждом полушарии на ЭЭГ и «генерализованными малыми припадками» [39].

Она отличается генерализованными припадками с высокой частотой и трудноизлечимостью, частым сочетанием с задержкой умственного развития и диффузными церебральными поражениями различных неспецифических этиологий. Припадки чрезвычайно плохо купируются, в отличие от парциальной эпилепсии, при которой наблюдаются множественные независимые очаги спайков. Психомоторный прогноз очень плохой.

Все вышеописанные синдромы характерны исключительно для младенческого и детского возраста и оказывают выраженное негативное влияние на психомоторное развитие детей. Также злокачественное течение имеют симптоматические эпилепсии при грубых (обычно врожденных) поражениях головного мозга.

Влияние эпилепсии на развитие и когнитивные функции

Детский организм – это динамически развивающаяся система, где механизмы роста и развития влияют как на физиологические, так и на патологические процессы в организме. Начало заболевания в детском возрасте влияет на все дальнейшее развитие ребенка.

У 30-50% пациентов с эпилепсией наблюдаются нейропсихиатрические проблемы [17, 47], среди которых когнитивные и поведенческие нарушения и расстройства других высших психических функций (ВПФ). Наличие нарушений ВПФ определяется факторами, связанными непосредственно с самой эпилепсией, среди которых возраст дебюта, длительность заболевания, длительность и частота припадков, локализация эпилептического очага и причина его формирования, наличие эпилептических статусов в анамнезе, и с факторами, связанными с противозепилептической терапией (применяемые противозепилептические препараты, их дозировки, взаимодействия лекарственных средств) [17, 47]. В свою очередь, пластичность психических процессов у детей обуславливает возможность компенсации нарушений при направленной их коррекции [25].

Единообразия в классификации нарушений ВПФ нет, однако выделяют когнитивные нарушения, эпилептические психозы, изменения эмоционально-аффективной сферы, так называемые непсихотические психические расстройства, депрессии, биполярные и обсессивно-компульсивные

расстройства, тревожные и панические состояния, эпилептические энцефалопатии [15, 17]. По времени возникновения различают расстройства пери- и интериктальные.

Познавательные и поведенческие нарушения, психические расстройства могут встречаться практически при любой форме эпилепсии. Степень когнитивного дефицита прямо коррелирует с длительностью заболевания и частотой приступов и обратно коррелирует с возрастом дебюта заболевания [4, 17]. Более выраженные изменения высших корковых функций отмечаются при генерализованных приступах, чем при парциальных.

Проведенные в последние годы исследования показали, что даже считавшиеся ранее доброкачественными синдромы могут приводить к нарушению высших корковых функций. Почти у 70% детей с идиопатическими эпилепсиями (ИЭ) встречаются неэпилептические парасомнии и перманентные расстройства сна [13, 18]. Т.В. Деонна и соавт. (2000) обнаружили более чем у 25% пациентов с РЭ трудности обучения, проблемы семейных взаимоотношений, связанные с импульсивностью, дефицитом внимания, аудиторные и/или зрительные, вербальные или зрительно-пространственные нарушения, возникшие в интервале 2-х и более месяцев от начала заболевания и продолжавшихся от 9 до 36 мес. Причиной этих расстройств являлись персистирующие после прекращения припадков центротемпоральные спайки [31].

После достижения контроля над приступами и при направленной психолого-педагогической коррекции, почти всегда отмечается положительная динамика психо-речевого развития. Причем, наиболее заметно это у детей с грубыми изначальными нарушениями. При легкой степени когнитивных нарушений в разгаре болезни, и в стадию ремиссии показатели меняются не значительно, что объясняется высоким исходным уровнем развития детей [25].

В то же время, у больных с симптоматическими фокальными формами эпилепсии, а особенно – при эпилептических энцефалопатиях, устойчивые нарушения ВПФ сохраняются у большинства пациентов и в период клинической ремиссии приступов.

Трансформация эпилептических синдромов

Некоторые синдромы эпилепсии могут перетекать из одного в другой, как под влиянием роста и развития организма, так и на фоне проводимой терапии.

Синдром Отахара часто с возрастом трансформируется в синдром Веста, или в мультифокальную эпилепсию. Синдром Веста, в свою очередь, после 3-4 лет, как правило, переходит в синдром Леннокса-Гасто или фокальную эпилепсию. Синдром Леннокса-Гасто может переходить в фокальную и мультифокальную эпилепсию. Такая взаимозаменяемость синдромов и тот, что у больных с ранней младенческой эпилептической энцефалопатией с «супрессивно-взрывным» типом ЭЭГ, синдромом Веста, синдромом Леннокса-Гасто имеются схожие черты, может свидетельствовать об их родстве [6, 40].

Детская абсансная эпилепсия после некоторого периода ремиссии и отмены АЭТ может трансформироваться в юношеские формы идиопатической генерализованной эпилепсии (с переменным фенотипом). Наиболее часто это прослеживается у пациентов имеющих ГТКП и короткие абсансы с миоклонией век.

В старшем возрасте, при различных видах эпилепсии, исчезает характерная для раннего возраста склонность к генерализации судорожной активности. Происходит более четкая локализация судорожной активности в отдельной области головного мозга, или миграция первоначального очага, так же и приступы чаще носят фокальный характер.

Заключение

Около 70% случаев начала эпилепсии приходится на детский и подростковый возраст. Многолетние исследования показывают, что частота встречаемости конкретного типа эпилептических пароксизмов зависит от возраста ребёнка [2, 3, 8, 16, 27].

На определенных этапах формирования головного мозга он становится более склонным к развитию эпилептических приступов, причем, с определенными клиническими проявлениями. Таким образом, возраст-зависимый характер приступов – это отражение меняющейся с возрастом эпилептогенности головного мозга. В зависимости от этиологических факторов и особенностей

организма эпилептические синдромы детства могут иметь как доброкачественное, так и злокачественное течение.

Процессы роста и развития нервной системы влияют на течение эпилепсии, обуславливая возможность спонтанной ремиссии, прогрессирующего течения с эпилептическими энцефалопатиями, перехода одного синдрома в другой. В свою очередь, течение заболевания в детском возрасте влияет на процессы развития ребенка.

Литература

1. Белоусова Е.Д. Редкие доброкачественные эпилепсии // Клинич. эпилептология. – 2011. – №5. – С. 14-18.
2. Белоусова Е.Д. Доброкачественные эпилептические приступы в младенчестве // Рос. вест. педиатр. и перинатологии. – 2010. – Т.55, №5. – С. 58-63.
3. Белоусова Е.Д. Пересмотр концепции доброкачественности эпилепсии // Клинич. эпилептология. – 2011. – №5. – С. 2-3.
4. Белоусова Е.Д., Гапонова О.В. Идиопатическая затылочная эпилепсия с ранним началом (синдром Панайотопулоса) // Трудный пациент, педиатрия. – 2006. – №2. – С. 27-30.
5. Волков И.В., Волкова О.К. Доброкачественная затылочная эпилепсия с ранним дебютом, синдром Панайотопулоса // Клинич. эпилептология. – 2011. – №5. – С. 4-8.
6. Ворнкова К.В. Эволюция эпилепсии и трансформация эпилептических приступов: Автореф. дис ... канд. мед. наук. – Москва, 2007. – 22 с.
7. Гапонова О.В., Белоусова Е.Д. Прогностические критерии инфантильных спазмов // Эпилепсия. – 2011. – №3. – С. 38-43.
8. Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические состояния у детей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 568 с.
9. Евтушенко С.К. Разрушительные и труднокурабельные формы эпилепсии и эпилептические энцефалопатии у детей // Междунар. неврол. журнал. – 2012. – Т.52, №6. – С. 15-26.
10. Евтушенко С.К. Электрический эпилептический статус сна и эпилептические энцефалопатии у детей (клиника, диагностика, лечение) // Международн. неврологич. журнал. – 2006. – №1. – С. 41-48.
11. Ермаков А.Ю. Клинические особенности различных форм идиопатических генерализованных эпилепсий // Клинич. эпилептология. – 2007. – №2. – С. 4-8.
12. Ермоленко Н.А., Ермаков А.Ю., Бучнева И.А. Лечение эпилептических энцефалопатий с электрическим статусом медленного сна // Мед. совет. – 2008. – №3-4. – С. 60-66.
13. Ермоленко Н.А., Ермаков А.Ю., Бучнева И.А. и др. Нарушение нервно-психических функций при роландической эпилепсии // Клинич. эпилептология. – 2011. – №5. – С. 9-13.
14. Зенков Л.Р. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии с психиатрическими, коммуникативными и поведенческими расстройствами // Вест. эпилептологии. – 2004. – Т.2, №1. – С. 7-11.
15. Калинин В.В. Психиатрические проблемы эпилептологии и нейропсихиатрии // Соц. и клинич. психиатрия. – 2003. – №3. – С. 5-11.
16. Карлов В.А. Эпилептическая энцефалопатия // Ж. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2006. – Т.106, №2. – С. 4-12.
17. Котова О.В. Когнитивный дефицит при эпилепсии // РМЖ. – 2011. – №30. – С. 1936-1937.
18. Малов А.Г., Кравцов Ю.И. Идиопатическая эпилепсия, связанная со сном (этиология и патогенез) // Междунар. неврол. журнал. – 2006. – Т.6, №2. – С. 3-7.
19. Мухин К.Ю. Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдо-генерализованными приступами – особая форма эпилепсии в детском возрасте // Рус. журн. детск. неврологии. – 2009. – №2. – Т.4. – С. 3-19.
20. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Частота встречаемости различных форм идиопатической фокальной эпилепсии у детей // Эпилепсия. – 2011. – №3. – С. 33-37.
21. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. – М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. – 319 с.
22. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. – М.: Альварес Пабблишинг, 2004. – 440 с.
23. Мухин К.Ю., Темин П.А., Рыкова Е.А. Роландическая эпилепсия // Ж. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1995. – Т.3, №95. – С. 78-84.

24. Понятишин А.Е., Гайдук Ю.В., Березин В.Н., Добринская Н.Д. и др. Доброкачественная парциальная эпилепсия младенчества со сложными парциальными приступами. «Несемейная» форма (синдром Ватанабэ) // Клинич. эпилептология. – 2010. - №1. – С. 47-55.
25. Троицкая Л.А. Динамика познавательной деятельности детей с эпилепсией после направленной медико-психологической коррекции // Педиатрия. – 2006. – №2. – С. 102-106.
26. Холин А.А., Ильина Е.С., Колпачки Л.М. и др. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества. Клиническое наблюдение 6 случаев // Рус. журн. детск. неврологии. – 2007. – Т.2, №2. – С. 25-38.
27. Яхно Н.Н. Болезни нервной системы. – М.: Медицина, 2005. – 512 с.
28. Aicardi J. Epilepsy in children The International Review of Child Neurology. - New York: Raven Press, 1994. – 555 p.
29. Aicardi J., Ohtahara S. Severe neonatal epilepsies with suppression-burst pattern. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 3rd ed. - London: John Libbey, 2002. – P. 33-44.
30. Chahine L.M., Mikati M.A. Benign pediatric localization-related epilepsies // Epileptic Disorders. – 2006. – V.8. – P. 169-183.
31. Deonna T. Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function // Dev. Med. Child Neurol. – 2000. - N42. – P. 595-603.
32. Dravet Ch., Guerrini R. Dravet syndrome. – France: JL, 2001. – 54 p.
33. Ferrie C., Caraballo R., Covanis A. et al. Panayiotopoulos syndrome: a consensus view // Dev. Med. Child. Neurol. – 2006. – V.48. – P. 236-240.
34. Gastraub H., Roger J., Soulayrol R. et al. Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as "Petit mal variant") or Lennox syndrome // Epilepsia. – 1966. – V.2, N7. – P. 139-179.
35. Heijbel J., Blom S., Bergfors P.G. Benign epilepsy of children with centrotemporal EEG foci. A study of incidence rate in outpatient care // Epilepsia. – 1975. – V.16. – P. 285-293.
36. Imai K., Otani K., Yanagihara K. et al. Ictal video-EEG recording of three partial seizures in a patient with the benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis // Epilepsia. – 1999. – V.40. – P. 1455-1458.
37. Kellaway P., Hrachovy R.A., Frost J.D., Zion T. Precise characterization and quantification of infantile spasms // Ann. Neurol. – 1979. – N6. – P. 214-218.
38. Kurokawa T., Goya N., Fukuyama Y. et al. West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: a survey of natural history // Pediatrics. – 1980. – N65. – P. 81-88.
39. Marsh E., Melamed S.E., Barron T., Clancy R.R. Migrating partial seizures in infancy: expanding the phenotype of a rare seizure syndrome // Epilepsia. – 2005. – V.4, N46. – P. 568-572.
40. Ohtahara S. EEG Aspects in Pediatric Epilepsy Syndromes (New Trends) // Intern. Neurol. J. – 2005. – N1. – P. 15-18.
41. Ohtahara S. Epileptic encephalopathies of infancy // Neurol. Asia. – 2007. – N12 (Suppl. 1). – P. 1-3.
42. Panayiotopoulos C. P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. – Oxford shire: Bladon Medical Publishing, 2002. – 278 p.
43. Panayiotopoulos C.P. Benign childhood partial epilepsies: benign childhood seizure susceptibility syndrome // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. – 1993. – N56. – P. 2-5.
44. Panayiotopoulos C.P. Panayiotopoulos syndrome: a common and benign childhood epileptic syndrome. – London: John Libbey, 2002. – 99 p.
45. Panayiotopoulos C.P. The educational kit on epilepsies. The epileptic syndromes. – Oxford: Medicinae, 2006. – 218 p.
46. Roger J., Dravet C., Bureau M. The Lennox-Gastaut syndrome // Cleve Clin. J. Med. – 1989. – N56. – P. 172-180.
47. Swoboda K.J., Soong B.-W., McKenna C. et al. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia and infantile convulsions: clinical and linkage studies // Neurology. – 2000. – V.55. – P. 224-230.
48. Trimble M., Schmitz B. Seizures, Affective Disorders and Anticonvulsant Drugs. – Guildford, UK: Clarus Press Ltd, 2002. – 199 p.

Информация об авторах

Касаминская Евгения Сергеевна – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: dr_jane@list.ru

Маслова Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: neuro_smolensk@mail.ru

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 618.8-009.614-031.58

СЛУЧАЙ РЕДКОГО ФЕНОТИПА НАСЛЕДСТВЕННОЙ СПАСТИЧЕСКОЙ ПАРАПЛЕГИИ

© Майорова Н.Г., Павлов В.А.

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: В сообщении представлены данные анамнеза с составлением родословной, неврологического, клинико-инструментального обследования пациентки с наследственной спастической параплегией. Полученные данные подтверждают сложность диагностики этого заболевания вследствие клинического полиморфизма. Для преодоления диагностических затруднений наследственной спастической параплегии используют сочетание клинико-инструментального и ДНК исследований.

Ключевые слова: наследственная спастическая параплегия, нейропатия, нарушение когнитивных функций, нарушение функции мочеиспускания, ДНК исследование

CASE OF RARE PHENOTYPE OF HEREDITARY SPASTIC PARAPLEGIA

Mayorova N.G., Pavlov V.A.

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: The article contains results of a clinical history, genealogical, neurological, clinical and instrumental examination of a patient with hereditary spastic paraplegia. Obtained data confirm the complexity of diagnostics due to clinical polymorphism. To solve diagnostic problems of hereditary spastic paraplegia combination of clinical and instrumental studies and DNA research are used.

Key words: hereditary spastic paraplegia, neuropathy, cognitive impairment, impaired bladder function, DNA research

Введение

Наследственная спастическая параплегия (НСП) – группа нейродегенеративных заболеваний с преимущественным поражением пирамидного тракта, отличающихся генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом. Ее подразделяют на неосложненную, представляющую собой синдром нижнего спастического паразеза без сопутствующих расстройств и осложненную, при которой он сочетается с дополнительными симптомами. Это могут быть атаксии, полинейропатии, амиотрофии ног, экстрапирамидные нарушения, деменция, эпилептические приступы. Как свидетельствуют многочисленные данные, среди неосложненных форм НСП существенно преобладают доминантные, а среди осложненных – рецессивные формы [1]. Однако, грань между этими группами нередко стирается как внутри-, так и межсемейно [1, 2, 3, 4, 5].

В практике невролога диагностика НСП, сочетающейся с другими симптомами, затруднена при sporadических случаях, наличии большого количества генокопий и фенокопий, атипичном течении, сложностью ДНК диагностики, а также в связи с тем, что некоторые формы заболевания описаны на единичных примерах.

Результаты наблюдения

Нами наблюдалась больная Д. 1963 г.р. с чётким аутосомно-доминантным типом наследования и необычным фенотипом осложнённой НСП. Из анамнеза известно, что её родители из многодетных

семей: у отца – 3 сестры и 2 брата, у матери – 2 сестры и 2 брата. Все они здоровы (рис.). Родительская семья проживала в г. Яровое Алтайского края, где был химзавод по производству дихлофоса. У пробанда есть старший брат, который плохо ходил «с рождения». Он в браке, имеет 3 здоровых дочерей. Пациентка от двух браков имеет по одному сыну, 1987 и 1992 г.р. Оба сына, особенно младший, испытывают проблемы с ходьбой. 2 внука пробанда от каждого сына имеют врожденную патологию (у старшего 4-летнего внука – косолапость, у младшего 3 мес. – деформация пальцев стоп). Два мужа и дети мужей пробанда, рожденные в других браках, здоровы.

У пациентки Д. заболевание началось в раннем детстве. В младших классах она занималась физкультурой, но походка уже была изменена, не могла кататься на коньках и на лыжах. С 8 лет появилось учащение мочеиспускания с трудностями удержания мочи после позыва. На протяжении многих лет симптомы заболевания не прогрессировали и за медицинской помощью пациентка не обращалась. Работала экономистом, кассиром. В 25 лет, из-за появившихся болей в ногах и ухудшения ходьбы, вынуждена была обратиться к врачу. При обследовании было выявлено ускорение СОЭ. В течение последующих 15 лет пациентка лечилась без эффекта у ревматолога.

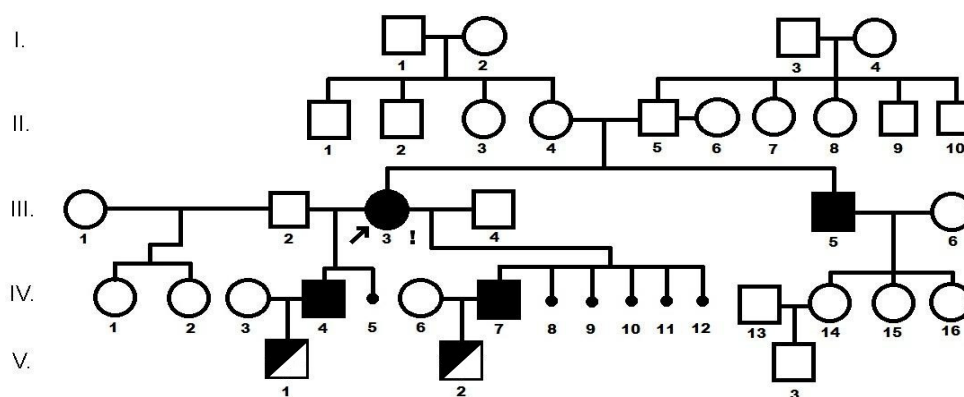


Рис. Родословная пациентки Д.

Примечание. I. 1-4 – здоровы; II. 1-10 – здоровы; III. 3 – пробанд; III. 5 – брат пробанда, болен; IV. 4 – сын пробанда от первого брака, болен; IV. 5 – медицинский аборт; IV. 7 – сын пробанда от второго брака, болен; IV. 8-12 – медицинские аборт; V. 1 – внук пробанда, косолапость; V. 2 – внук пробанда, деформация пальцев стоп

В возрасте 40 лет, после осмотра квалифицированного невролога впервые был выставлен диагноз: болезнь Штрюмпеля. Явное прогрессирование заболевания пациентка отмечает с 42 лет. Это выражалось в постепенном похудании голеней, ухудшении ходьбы (не успевала перейти улицу на зелёный свет). Из-за слабости сфинктеров мочевого пузыря и недержания мочи она вынуждена была постоянно ходить со средствами личной гигиены. Длительное время больная обследовалась и лечилась у урологов без эффекта, хотя в дальнейшем патология мочевых путей была исключена. Присоединилась шаткость, особенно в темное время суток – «хожу по стеночке». В 45 лет пациентка признана инвалидом III группы. С этого времени страдает «мягкой» артериальной гипертонией, наблюдается у терапевта. В последние годы присоединились приступы с резким падением АД до 60/40 мм рт. ст. без потери сознания, с частотой до 5 раз в год. Значительно ухудшилась память, отмечает ситуации, когда в своём подъезде она не понимает, на какой этаж нужно подняться, а в автобусе – куда едет.

В неврологическом статусе: сужена левая глазная щель, двусторонний парез конвергенции, хоботковый рефлекс. Походка изменена по спастически-паретическому типу. На пятках не может ходить из-за слабости перинеальных мышц. Мышечный тонус в проксимальных отделах ног повышен по пирамидному типу, в дистальных отделах отмечается гипотония с разболтанностью голеностопных суставов. Сухожильные рефлексы равномерные, с рук умеренной живости, коленные и ахилловы – высокие. Патологических стопных знаков не выявлено. Подошвенные и брюшные рефлексы снижены. Амиотрофия обеих голеней. Умеренная деформация стоп по типу «фридрейховских». Синдактилии II и III, III и IV пальцев обеих стоп. Гипалгезия на ногах с уровня

середины бедра, на руках – в области кистей. На стопах вибрационная чувствительность грубо снижена. Нерезко нарушено суставно-мышечное чувство в пальцах обеих стоп. В позе Ромберга шаткость во все стороны. Псевдоатетоз пальцев вытянутых рук. Тазовые функции: периодическое недержание мочи, дефекация в норме. Репродуктивная функция: 6 медицинских аборт, двое сыновей от двух браков.

Неожиданным оказалось избирательное нарушение когнитивных функций. При том, что больная хорошо ориентировалась в собственной личности, времени и пространстве, называла 5 слов на определенную букву, удовлетворительно проходила тест рисования часов, у неё серьезно были нарушены память и внимание. Особые затруднения вызвали счет в порядке убывания, таблица умножения и тест на кратковременную память (запоминание 3-х слов), что говорит о когнитивном снижении.

На МРТ головного мозга: умеренно расширены ликворные пространства с МР-признаками умеренных атрофических изменений лобных долей головного мозга.

На МРТ шейного отдела позвоночника: МР картина дегенеративных изменений шейного отдела позвоночника. Спондилез.

На ЭЭГ: патологический тип ЭЭГ (бодрствование). Экзальтация основного ритма. Регионарные изменения в передне-центральных отведениях правой гемисферы (наличие эпилептиформных графоэлементов).

На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 70/мин. ЭОС не отклонена.

Глазное дно: ангиопатия сосудов сетчатки обоих глаз по гипертоническому типу.

Триплексное сканирование экстракраниальных сосудов головного мозга: атеросклероз брахиоцефальных артерий.

Триплексное сканирование интракраниальных сосудов головного мозга: кровоток артерий основания мозга симметричный. Снижение линейной скорости кровотока по правой позвоночной артерии. Дисциркуляция в бассейне позвоночных артерий. Тонус сосудов неустойчив. Венозный отток несколько затруднён.

Электронейромиография: выявлено незначительно выраженное нарушение проводящей функции моторных волокон правого срединного и левого малоберцового нервов в терминальном сегменте, умеренное нарушение функции сенсорных волокон срединных и малоберцовых нервов; одновременно имеются признаки повышения уровня моносинаптической возбудимости мотонейронов поясничного утолщения в виде регистрации Н-рефлекса в сгибателях пальцев правой стопы.

Обсуждение результатов наблюдения

Приведенный нами клинический случай еще раз подчеркивает относительность деления НСП на осложнённую и неосложнённую. Необычность данного заболевания заключается в том, что по родословной – это типичное аутосомно-доминантное наследование, для которого характерно позднее начало и относительно мягкое течение с пирамидной недостаточностью и медленным прогрессированием. Клиническая картина болезни у пациентки характерна для аутосомно-рецессивного типа наследования: раннее начало, нарушение тазовых и когнитивных функций, эпилептиформный синдром, дистальная амиотрофия ног. Следует отметить, что описанный случай представляет собой редкий вариант осложнённой аутосомно-доминантной НСП и требует проведения ДНК-исследования [1, 5].

Заключение

Таким образом, для уточнения диагноза наследственной спастической параплегии большое значение отводится сбору анамнеза, установлению родословной больного, а также данным МРТ спинного и головного мозга. Несомненную услугу мог бы оказать ДНК-анализ для установления локуса поражения и проведения дифференциальной диагностики.

Литература

1. Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. и др. Наследственные атаксии и параплегии. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 416 с.
2. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: В 2-х т. – Т. 2 / Под ред. Н.Н. Яхно. – 4-е изд., перераб. и дополн. – М.: ОАО Издательство «Медицина», 2005. – 512 с.
3. Бадалян Л.О., Ядгаров И.С., Темин П.А. и др. Семейная спастическая параплегия с координаторными нарушениями и нейросенсорной тугоухостью. // Журн. неврол. и психиатр. им. Корсакова. – 1990. – №9. – С. 94-97.
4. Руденская Г.Е., Мамедова Р.А., Петрин А.Н. и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. Корсакова. – 1996. – №4. – С. 12-17.
5. Клиническая детская неврология / Под ред. А.С. Петрухина. – М.: ОАО Издательство «Медицина», 2008. – 1088 с.

Информация об авторах

Майорова Нина Григорьевна – ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: neuro_smolensk@mail.ru

Павлов Вячеслав Афанасьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: neuro_smolensk@mail.ru

УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС

*УДК 614.23:371***ЭТИКО-ДЕОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ВОСПИТАНИЕ – ВАЖНАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ БУДУЩЕГО ВРАЧА****© Никитин Г.А., Янковая Т.Н., Т.Е. Афанасенкова***Смоленская государственная медицинская академии. Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28*

Резюме: Современная педагогика высшего медицинского образования невозможна без использования активных методов преподавания, позволяющих повысить не только мотивацию и качество профессионального обучения у студентов, но и роль личности преподавателя в подготовке будущих специалистов. Высшей школе требуются активные методы обучения, создающие условия для успешного обучения и воспитания положительных устойчивых моральных качеств студентов-медиков. Клинический разбор больного по методике «малых групп», позволяет расширить возможности педагогического общения, развить личностную и предметную мотивацию и сформировать у студента-медика этико-деонтологические аспекты: милосердие, сострадание, добро, достоинство, справедливость, честь и др. Кроме того, у студентов закрепляются навыки межличностного взаимодействия, и формируется гуманистическая позиция. При непосредственном общении с больным студенту необходимо не только наладить контакт, но и суметь расположить к себе, вызвать доверие и проявить себя специалистом. В итоге проявляются такие личные качества студентов как сострадание, сочувствие, желание оказать квалифицированную помощь.

Активный метод обучения, клинический разбор больного по методике «малых групп», не только заставляет будущего врача излагать свои позиции и взгляды с их аргументацией, учетом возможных ошибок и упущений, но и оказывает сильное эмоциональное впечатление, является хорошим фоном для закрепления врачебных этико-деонтологических принципов, что станет фундаментом в формировании личности будущего врача.

Ключевые слова: методика «малых групп», воспитательная работа, этико-деонтологическое воспитание

ETHICAL-DEONTOLOGICAL EDUCATION – AN IMPORTANT COMPONENT OF TRAINING FUTURE DOCTOR**Nikitin G.A., Yankovaya T.N., Afanasenkova T.E.***Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

Summary: The modern pedagogics of the supreme medical education is impossible without use of active methods of the teaching, allowing to raise not only motivation and quality of vocational training at students, but also a role of the person of the teacher in preparation of the future experts. To the higher school the active methods of training creating conditions for successful training and education of positive steady moral qualities of students – physicians are required. Clinical analysis of the patient by a technique of "small groups", allows to expand opportunities of pedagogical dialogue, to develop personal and subject motivation and to generate at the student-physician ethics-deontology aspects: mercy, compassion, kindly, advantage, validity, honor, etc. Besides at students skills of interpersonal interaction are fixed, and the humanistic position is formed. At direct dialogue with the patient to the student it is necessary not only to come into contact, but also to manage to gain, cause trust and to prove the expert. In a result such personal qualities of students as compassion, sympathy, desire to render the qualified help are shown.

The active method of training, clinical analysis of the patient by a technique of " small groups », not only forces the future doctor to state the positions and sights with their argument, the account of probable mistakes and omissions, but also renders strong emotional impression, is a good background for fastening

medical ethics–deontology principles that becomes the base in formation of the person of the future doctor.

Key words: method of "small groups", mentoring, ethical-deontological education

Введение

В отечественной системе высшего образования всегда уделялось большое внимание духовно-нравственному воспитанию личности [1, 4], а в период реформирования здравоохранения вопрос воспитания будущего поколения врачей стал одним из важнейших [7].

Современный философ-этик Р.Г. Апресян говорит о том, что помимо профессиональной подготовки высшее образование должно систематически и разносторонне пропагандировать фундаментальные нравственные ценности, пояснять их смысл и их действенность в профессиональной деятельности. При этом «нравственное и этическое содержание должно проникать в самые разные части учебного плана» [2], так как этическое воспитание, является одной из важнейших составляющих в формировании личности будущего врача.

Этическое воспитание в медицинском вузе приобретает особое значение, поскольку, как подчёркивали выдающиеся деятели медицины, для того, чтобы стать хорошим врачом, нужно, прежде всего, быть хорошим человеком. На основе общей этической культуры личности должна сформироваться профессиональная этическая и деонтологическая культура врача. Большинство студентов и преподавателей медицинских вузов хорошо знают, насколько важна при обучении методам диагностики и лечения наглядность преподавания. «Лучше один раз увидеть, чем сто раз услышать», – гласит древняя мудрость.

Современная педагогика высшего медицинского образования невозможна без использования активных методов преподавания, позволяющих повысить не только мотивацию и качество профессионального обучения у студентов, но и роль личности преподавателя в подготовке будущих специалистов [3]. Высшей школе требуются активные методы обучения, создающие условия для успешного обучения и воспитания положительных устойчивых моральных качеств студентов – медиков.

В условиях постоянно увеличивающегося объема научной информации преподавателю необходимо помочь студентам получить не только теоретические знания, но и этико-деонтологическое воспитание по той или иной теме, а также выработать у них практические навыки и умения работы с пациентами за ограниченный по времени срок обучения.

Согласно плану воспитательной работы на кафедре, основой которого является клятва врача, предусмотрено:

1. При изложении специального материала студентам на лекциях и практических занятиях обращать внимание на формирование компетенций, высокого профессионализма и требовательности к себе, как необходимых качеств позволяющих успешно работать в условиях страховой медицины.
2. Воспитание добросовестного отношения к труду. Побуждать у студентов стремления к знаниям. Повышать их ответственность за обслуживание пациентов в поликлинике и на дому. На конкретных примерах обращать внимание на то, что недостаточные знания и умения ведут к ошибкам в диагностике, неправильному лечению и могут приносить ущерб здоровью больного. В условиях медицинского страхования эти ошибки врача наносят моральный и материальный ущерб самому лечащему врачу. Для улучшения обучения студентов расширять получение знаний через компьютерные технологии (обучающие и контролирующие программы). В ходе занятия со студентами обращать внимание на возможные упущения, нарушения и злоупотребления во врачебной работе, показывать их недопустимость и противоречие с установками на совершенствование и перестройку всех сфер деятельности в стране. Показать возможность дополнительного законного заработка через индивидуальное предпринимательство или через работу в коммерческих структурах. Подчеркивать обязанность и ответственность врача перед обществом. Обращать внимание на вводимые в стране мероприятия, поощряющие профессиональный рост и совершенствования специалиста. Привлекать студентов к научно-исследовательской работе. Включать их докладчиками при проведении врачебных конференций.

3. Воспитание в духе общечеловеческих, нравственных ценностей, в соответствии с принципами врачебной деонтологии. Постоянно подчеркивать гуманизм врачебной профессии в процессе обучения студентов и обслуживания больных. Рассматривать выполнение правил врачебного долга, врачебной этики, морали врача.

В традиционной отечественной системе медицинского образования активные методы обучения всегда занимали значительное место. Одним из эффективных методов активного педагогического обучения, используемых у студентов старших курсов, является клинический разбор тематического больного [5, 6]. Он проводится ежедневно с каждой группой студентов пятого и шестого курса лечебного факультета и факультета иностранных учащихся при изучении поликлинической терапии. Демонстрация и разбор больного проводится по методике «малых групп» или структурированной групповой дискуссии, что аналогично проведению врачебного консилиума.

Цель клинического разбора: повысить уровень мотивации изучения темы. Опираясь на знания и опыт педагога, стимулировать самостоятельную работу студентов; дать возможность каждому студенту проявить свои индивидуальные особенности и способности; закрепить практические умения и навыки работы с больным пациентом; улучшить процесс творческого профессионального общения преподавателя и студентов. При этом, у студентов вырабатываются навыки проведения дискуссии, повышается самооценка и профессиональная уверенность в правильности своих суждений и врачебных действий и закрепляются основы этико-деонтологического общения с пациентом. Клинический разбор больного помогает выработать компетенции у студентов и позволяет эффективно воздействовать на формирование клинического мышления, профилактической направленности, развивает нравственные позиции студента-медика [6].

Эта форма коллективного взаимодействия, основанная на творческой силе группы, где каждый может высказать свою точку зрения и аргументировать ее. В своем выражении эта форма взаимодействия близка к «мозговой атаке». Задача участников клинической дискуссии – продуцирование идей по поводу клинического ведения больного. При этом высказывание одного может привести к мысли другого участника.

Одновременно в ходе клинического разбора педагог проводит и «мастер-класс». При этом используются следующие приемы: установление контакта со студентами, привлечение их внимания через актуальность изучаемой проблемы, усиление их мотивации к изучаемой теме на примере конкретного больного и конкретной клинической ситуации, поддержание интереса к разбираемой теме и поддержание дисциплины в ходе групповой дискуссии [6]. Ключевым моментом диалога преподавателя и студентов является взаимопонимание. Успешность взаимодействия преподавателя и студентов в ходе структурированного клинического разбора больного определяется не только эрудицией и профессиональной компетентностью педагога, но и опытом его практической деятельности и жизни, а также его внутренней духовностью и нравственностью. При этом происходит одновременное обучение всех студентов группы, даже тех, кто непосредственно не участвовал в обсуждении, а только слушал ход дискуссии. Присутствие на клиническом обсуждении больного для каждого студента является стимуляцией мотивации мыслить и более полно познавать изучаемую тему. Непосредственное общение в диалоге преподавателя со студентами позволяет развивать интегральные умения педагогически мыслить и профессионально действовать. В результате реализуется принцип профессиональной ответственности, которую осознает и преподаватель, и каждый студент по отношению к больному, к своей личной деятельности. Кроме того, у студентов закрепляются навыки межличностного взаимодействия, и формируется гуманистическая позиция. При непосредственном общении с больным студенту необходимо не только наладить контакт, но и суметь расположить к себе, вызвать доверие и проявить себя специалистом. В итоге проявляются такие личные качества студентов как сострадание, сочувствие, желание оказать квалифицированную помощь, что очень важно в формировании личности будущего врача.

Анализируя течение заболевания, формируя прогноз, давая рекомендации по лечению, реабилитации и диспансерному наблюдению, студент осознает важную роль врача в судьбе больного. Тем самым значительно повышается самооценка и профессиональная ответственность будущего молодого специалиста.

Такой способ клинического разбора позволяет расширить возможности педагогического общения, развить личностную и предметную мотивацию и сформировать у студента-медика этико-деонтологические аспекты, такие как милосердие, сострадание, добро, достоинство,

справедливость, честь и др. Именно такие качества у студентов и станут фундаментом в формировании личности будущего врача.

Выводы

1. Этико-деонтологическое воспитание студентов старших курсов в медицинском вузе необходимо проводить в ходе клинического разбора больных.
2. Активный метод обучения, клинический разбор больного по методике «малых групп», не только заставляет будущего врача излагать свои позиции и взгляды с их аргументацией, учетом возможных ошибок и упущений, но и оказывает сильное эмоциональное впечатление, является хорошим фоном для закрепления врачебных этико-деонтологических принципов.

Литература

1. Амиров А.Ф. Медицинское образование в России в условиях реализации Болонских соглашений // Вест. Санкт-Петербургской гос. мед. академии им. И.И. Мечникова. – 2008. – Т.9, №2. – С. 9-21.
2. Апресян Р. Г. Этика в высшем образовании // <http://ethicscenter.ru/ed/kaunas/apr1.html>
3. Козырев О.А. Современные требования к организации и обеспечению учебного процесса. // Актуальные проблемы педагогики высшей медицинской школы. Методическое и практическое обеспечение учебного процесса в высшей школе / Под ред. И.В. Отвагина. – Смоленск: Изд. СГМА, 2013. – С. 8-10.
4. Конопля А.И. Компетентностная модель подготовки специалиста-медика // Высшее образование в России. – 2010. – №1. – С. 98-101.
5. Никитин Г.А., Янковая Т.Н. Компетентностный подход в системе профессиональной подготовки и его теоретические основы // Актуальные проблемы педагогики высшей медицинской школы. Компетентностный подход в высшем профессиональном образовании школе / Под ред. В.А. Правдивцева. – Смоленск: Изд. СГМА, 2012. – С. 41-42.
6. Никитин Г.А., Янковая Т.Н., Афанасенкова Т.Е. Повышение мотивации к врачебной деятельности у студентов 5 и 6 курсов как один из методов работы с «проблемными» студентами // Актуальные проблемы педагогики высшей медицинской школы. Реализация педагогического потенциала вуза в работе с «проблемными» студентами / Под ред. В.А. Правдивцева. – Смоленск: Изд. СГМА, 2011. – С. 35-36.
7. Шаварский П.П. Чего ожидать от медицинской этики? // Человек. – 2006. – №5. – С. 78-88

Информация об авторах

Никитин Геннадий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практикой с курсом поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: afanasenkovatjanaSgma@rambler.ru

Янковая Татьяна Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практикой с курсом поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: afanasenkovatjanaSgma@rambler.ru

Афанасенкова Татьяна Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практикой с курсом поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: afanasenkovatjanaSgma@rambler.ru

СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА
«ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ»
ЗА 2014 год (том 13)

№1

Демяненко А.Н. Кардиальная автономная нейропатия как фактор риска гипогликемии у детей с сахарным диабетом 1 типа. – №1. – С. 53-55.

Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А. Престиж профессии врача и его роль в формировании профессионально значимых качеств личности студента. – №1. – С. 69-72.

Козлов С.Н., Зузова А.П. Клиническая фармакология – «прикладная» дисциплина в стоматологии? – №1. – С. 85-88.

Коньшко Н.А. Практическая подготовка медицинских кадров в системе высшего профессионального образования. – №1. – С. 89-91.

Коньшко Н.А. Факторы артериальной гипертензии у женщин репродуктивного возраста. – №1. – С. 89-91.

Костяков С.Е., Алимова И.Л. Диагностические критерии патологического дуоденогастрального рефлюкса у подростков по данным суточной рН-метрии желудка. – №1. – С. 49-52.

Крикова А.В., Коньшко Н.А. Мнение специалистов о гипотензивных препаратах, применяемых у беременных женщин. – №1. – С. 64-68.

Крикова А.В., Коньшко Н.А. Особенности применения гипотензивных средств у беременных женщин г. Смоленска. – №1. – С. 60-63.

Новиков В.Е., Елизарьев Е.А. Нравственные аспекты фармацевтической помощи. – №1. – С. 82-84.

Новиков В.Е., Левченкова О.С. Ингибиторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии. – №1. – С. 40-45.

Новиков В.Е., Пожилова Е.В., Климкина Е.И. Нравственное воспитание в медицинском образовании в современных условиях. – №1. – С. 79-81.

Переверзев В.А. Динамика показателей умственной работоспособности и утомления во время умственного труда у учащихся, употребляющих алкогольные напитки, и трезвенников. – №1. – С. 12-22.

Переверзев В.А. Об опасности эпизодического (редкого) употребления алкоголя учащейся молодежью. – №1. – С. 5-11.

Правдивцев В.А., Смирнов В.А., Евсеев А.В. Зрительная сенсорная система – нейрофизиологические механизмы (лекция для студентов). – №1. – С. 92-103.

Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А. Влияние вещества $\pi Q1983$ на биоэлектрическую активность нейронов соматосенсорной коры при периодической дыхательной асфиксии. – №1. – С. 31-39.

Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А. Потребление кислорода и энергетический обмен у крыс на фоне действия нового антигипоксического вещества. – №1. – С. 23-30

Фаращук Н.Ф. Открытие: закономерность изменения степени гидратации биополимеров крови животных во время их адаптации к внешним факторам. – №1. – С. 46-48.

Фаращук Н.Ф., Цюман Ю.П. Взывать к совести или пробудить ее? – №1. – С. 73-78.

№2

Брук Т.М., Косорыгина К.Ю., Правдивцев В.А., Евсеев А.В. Эффект курсового низкоинтенсивного лазерного излучения на энергетическое состояние головного мозга спортсменов и скоростно-силовые компоненты мышечных сокращений. – №2. – С. 40-47.

Галкина Ю.М. Профессор Пётр Фёдорович Степанов (к 90-летию со дня рождения). – №2. – С. 110-112.

Кирюшенкова В.В., Лабузов Д.С., Тарасов А.А., Гайкова О.М. Случай дирофиляриоза в Смоленской области. – №2. – С. 83-85.

Кузьменков А.Ю., Недзимовская Д.В., Матусков М.А. Анализ типичности воздействия привычных интоксикаций на пациентов с диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких. – №2. – С. 86-89.

Мартинovich А.А., Эйдельштейн М.В. Рост нечувствительности к карбапенемам и частоты продукции карбапенемаз у нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в России в 2002-2012 гг. – №2. – С. 34-39.

Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии. – №2. – С. 48-54.

Переверзев В.А., Вэлком М.О., Масторакис Н.Е., Переверзева Е.В. К вопросу об уровне глюкозы крови натощак как о критерии диагностики нарушений углеводного обмена – нарушенной гликемии натощак и сахарного диабета. – №2. – С. 55-60.

Платонов И.А., Анащенко Т.А. Методические подходы к динамической оценке формирования компетенций при компетентном подходе в процессе обучения студентов. – №2. – С. 101-106.

Решедько Г.К., Хайкина Е.В. Селективные ингибиторы канальцевой реабсорбции глюкозы – новое направление в фармакотерапии сахарного диабета 2-го типа. – №2. – С. 80-82.

Роик Р.О., Лебедев А.А., Шумилов Е.Г., Боткин Е.А., Шабанов П.Д. Условное предпочтение места определяется положительными подкрепляющими ГАМК-, дофамин- и опиоидергическими механизмами прилежащего ядра. – №2. – С. 5-14.

Сосин Д.В., Евсеев А.В., Евсеева М.А. Правдивцев В.А. Вызванные потенциалы коры головного мозга при острой гипоксии и ее фармакологической коррекции. – №2. – С. 15-25.

Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А. Влияние вещества π Q1983 на работу изолированного сердца лягушки. – №2. – С. 26-33.

Стунжас Н.М. Кузнецов Д.Г. Профессор Николай Борисович Козлов (к 90-летию со дня рождения). – №2. – С. 107-109.

Цюман Ю.П., Фаращук Н.Ф. Проблема эффективности и безопасности генериков для парентерального введения на примере антимикробных препаратов. – №2. – С. 90-100.

Шабанов П.Д., Мокренко Е.В. Новый иммуномодулятор и адаптоген трекрезан как средство профилактики и лечения простудных воспалительных заболеваний. – №2. – С. 67-71.

Щеврук А.Н., Вдовиченко В.П., Бронская Г.М., Хребтова О. М., Маханькова Т. В. Интерфероны в современной фармакотерапии. – №2. – С. 72-79.

Эйдельштейн И.А., Шипицина Е.В., Хуснутдинова Т.А., Савичева А.М., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С. Первый случай обнаружения мутации устойчивости к фторхинолонам в *qrdr* области гена *GyrA* клинического штамма *Chlamydia trachomatis*. – №2. – С. 61-66.

№3

Алексеева М.В., Числова Л.И., Трошина С.А. Опыт применения кветиапина в условиях психиатрического отделения специализированного типа. – №3. – С. 100-102.

Аргунова И.А. Симптоматические гастродуоденальные язвы (лекция для врачей общей практики). – №3. – С.125-134.

Афанасенкова Т.Е., Дукова В.С., Янковая Т.Н. Надо ли проводить эрадикацию *Helicobacter pylori* в ротовой полости при хроническом эрозивном гастрите? – №3. – С.73-76.

Ваулин С.В., Алексеева М.В., Жилина С.Э. Острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении. – №3. – С.103-106.

Ваулин С.В., Алексеева М.В., Захарова И.А. Клинический случай параноидной шизофрении на начальном этапе формирования бредового варианта синдрома Кандинского-Клерамбо. – №3. – С. 97-99.

Ваулин С.В., Алексеева М.В., Кольчугина Т.И. Случай биполярного аффективного расстройства первого типа, манифестирующего в период менопаузы. – №3. – С. 85-87.

Грибова Н.П., Рачин А.П., Страчунская Е.Я., Илларионова Е.М. Постдипломное медицинское образование в неврологии – история, настоящее и будущее. – №3. – С. 122-124.

Деев Л.А., Нивеницын Э.Л., Третьяков А.Н., Лопашин П.М., Волосенкова М.В. Сравнительный анализ анатомических параметров глаз у лиц с эмметропической и различными степенями миопической рефракции. – №3. – С. 24-29.

Илларионова Е.М., Грибова Н.П. Актуальные аспекты диагностики головокружений. – №3. – С. 12-15.

Илларионова Е.М., Грибова Н.П. Состояние психо-эмоциональной сферы у больных с различными вариантами головокружений. – №3. – С. 16-18.

Ильющенков П.А., Никитин Г.А., Афанасенкова Т.Е. Показатели молекулярной адаптации у больных с язвенной болезнью и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. – №3. – С. 30-34.

Кирюшенкова С.В., Волченкова Г.В., Мишутина О.Л., Деревцова С.Н., Шашмурина В.Р. Количественная оценка содержания лактобактерий и грибов *candida albicans* в ротовой жидкости и на зубном налете у детей, находящихся на ортодонтическом лечении. – №3. – С. 19-23.

Клыков А.И., Фролова Н.А. Использование «облачных» медицинских информационных систем в процессе преподавания вопросов информатизации здравоохранения. – №3. – С. 116-118.

Милягин В.А. Центральное пульсовое давление – основная мишень при лечении артериальной гипертонии старшего возраста. – №3. – С. 5-11.

Парменова Л.П. распространенность, клинические особенности проявлений целиакии у детей и подростков из группы риска Смоленской области. – №3. – С. 66-68.

Перегонцева Н.В. Перспективы последипломного образования с точки зрения будущих врачей. – №3. – С. 119-121.

Плешкова Е.М. Роль иммунной системы в развитии и течении инфекции мочевой системы у детей. – №3. – С. 35-40.

Пояркова Т.А., Войковский О.В., Ковалева Н.С., Стефанцов Н.М. Диагностика и лечение затрудненного прорезывания нижних третьих моляров, осложненного перикоронитом. – №3. – С. 107-110.

Привольнев В.В., Забросаев В.С., Даниленков Н.В. Рекомендации по диагностике и лечению остеомиелита при синдроме диабетической стопы (обзор). – №3. – С. 56-60.

- Привольнев В.В., Забросаев В.С., Даниленков Н.В. Гангрена Фурнье (обзор). – №3. – С. 47-55.
- Руссиянов В.В. Осложнения антихеликобактерной терапии у больных с заболеваниями желудка, ассоциированными с *Helicobacter pylori*. – №3. – С. 77-80.
- Страчунская Е.Я., Страчунская Е.Л. Психотические расстройства у больных болезнью Паркинсона. – №3. – С. 61-65.
- Уласень Т.В. Диагностические возможности применения теста «Руки» Вагнера в учреждениях интернатного типа. – №3. – С. 81-84.
- Шашмурина В.Р. Опыт разработки и внедрения клинических рекомендаций «реабилитация пациентов с полным отсутствием зубов». – №3. – С. 111-115.
- Шашмурина В.Р., Загороднова В.П., Гинали В.Н. Ступени развития кафедры стоматологии ФПК и ППС. – №3. – С. 135-137.
- Яйленко А.А. Проблемы здоровья, болезни, лекарственной терапии в педиатрической практике. – №3. – С. 41-46.
- Якунин К.А., Новикова М.В. Аспекты психотерапевтической помощи детям, пережившим тяжелую психологическую травму. – №3. – С. 88-96.
- Янковая Т.Н., Афанасенкова Т.Е. Оценка биофизических параметров у больных с хроническими заболеваниями печени в условиях амбулаторного наблюдения. – №3. – С. 69-72.

№4

- Абрамова Е.С., Никитин Г.А., Фёдоров Г.Н., Руссиянов В.В., Дукова В.С., Баженов С.М., Дубенская Л.И. Анализ применения иммуномодулятора циклоферона при лечении больных язвенной болезнью желудка. – №4. – С. 34-38.
- Адамов П.Г., Николаев А.И., Бирюкова М.А., Ивкина Н.П., Сухенко А.П. Исследование прочности связи с дентином различных адгезивных систем. – №4. – С. 48-53.
- Касаминская Е.С., Маслова Н.Н. Некоторые аспекты детской эпилепсии. – №4. – С. 58-70.
- Костенко О.В. Стенозы сонных артерий: диагностика и тактика ведения. – №4. – С. 54-57.
- Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия. – №4. – С. 24-33.
- Майорова Н.Г., Павлов В.А. Случай редкого фенотипа наследственной спастической параплегии. – №4. – С. 71-74.
- Никитин Г.А., Янковая Т.Н., Т.Е. Афанасенкова Этико-деонтологическое воспитание – важная составляющая профессиональной подготовки будущего врача. – №4. – С. 75-78.
- Переверзев В.А. Эпизодическое употребление алкоголя как вероятный фактор риска возникновения сахарного диабета типа 2. – №4. – С. 5-14.
- Трезубов В.Н., Булычева Е.А., Алпатьева Ю.В., Булычева Д.С. Использование инструментального метода диагностики для определения соотношения между положениями высоты функционального покоя жевательных мышц и привычной окклюзии. – №4. – С. 39-47.
- Фролова А.В., Окулич В.К. Биологические свойства возбудителей гнойно-воспалительных процессов и их регуляция растительными средствами. – №4. – С. 24-33.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» принимаются материалы по медико-биологическим наукам, фармацевтическим наукам, по клинической медицине, профилактической медицине, истории науки и техники (медицина).

Формы публикаций – оригинальные статьи, обзоры, краткие сообщения, лекции для молодых специалистов, сообщения о достижениях современной медицины (изобретения, патенты, открытия).

По согласованию с редколлегией возможно размещение исторических и юбилейных материалов.

Объем рукописей

Научная статья – до 10 страниц, 4-5 иллюстраций, список литературы 10-15 источников.

Краткое сообщение – до 3 страниц, 1-2 иллюстрации, список литературы 3-5 источников.

Обзоры по проблеме – до 20 страниц, список литературы – до 50 источников.

Структура рукописей

1. УДК

2. Заглавие – не более 120 знаков, сокращения в заглавии не допускаются.

3. Фамилии и инициалы авторов.

4. Информация о том, в каком учреждении была выполнена работа. Здесь же указывается почтовый адрес места работы авторов публикации.

5. Резюме (500-1000 знаков) для научных статей должно включать следующие разделы: *цель, методика, результаты, выводы* или *заключение*. Ключевые слова – от 3 до 10. В резюме и ключевых словах сокращения не допускаются.

6. Перевод на английский язык заглавия статьи, фамилий и инициалов авторов, почтового адреса, резюме, ключевых слов.

7. Текст публикации, включающий: введение, методику, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы.

Введение должно содержать четко сформулированную цель исследования.

Методика должна включать: а) описание использованной аппаратуры, технологических приемов, гарантирующих воспроизводимость результатов; б) сведения о статистической обработке; в) указание на то, что все экспериментальные и клинические процедуры выполнялись в полном соответствии с российскими и международными этическими нормами научных исследований.

Основной раздел статьи – описание результатов исследования. Не допускается одни и те же результаты описывать в тексте и далее представлять в виде рисунков и таблиц.

В обсуждении результатов рекомендуется сделать акцент на сопоставлении полученных данных с изложенной во введении гипотезой, а также с данными, полученными другими авторами, проводивших исследование по близкой тематике.

Заключительный раздел – выводы.

8. Список литературы научной статьи, обзора должен включать только те источники, которые упоминаются в тексте и имеют непосредственное отношение к её теме. Фамилии и инициалы авторов приводятся в порядке русского, затем латинского алфавитов. Сокращения для обозначения тома – Т., номера – №, страниц – С. В англоязычном варианте: Том – V., номер – N, страницы – P. Электронные источники указываются в конце списка. Не рекомендуется включать в список неопубликованные работы, учебники, учебные пособия, справочники, диссертации, авторефераты диссертаций.

Списки литературы к *лекциям, описаниям изобретений не нумеруются*, так как должны содержать информацию о том, в каких руководствах, учебниках и других источниках можно получить дополнительные сведения по тематике лекции, изобретения.

Текстовая структура обзоров, лекций, юбилейных, исторических материалов – на усмотрение авторов.

Требования к графическому оформлению рукописей

Размер страницы – А4, шрифт – TimesNewRoman (MicrosoftofficeWord 2003.), №11 (для таблиц – от №8 до №10) через 1,5 интервала без переносов, стиль Word – обычный, поля – 2 см со всех сторон, *абзац устанавливается системно*. Черно-белые осциллограммы, графики, фотоснимки (файлы в формате *.bmp,

*.jpeg, *.jpg, *.tiff) – могут быть введены в электронный текст статьи. В подписях к осциллограммам, графикам, фотоснимкам следует расшифровать значения всех букв, цифр и прочих условных обозначений. Математические формулы – вставляются в текст «рисунками». Все графы в таблицах (создаются средствами редактора Word) должны иметь заголовки. *Сокращения слов в таблицах не допускается.* Размер таблицы – не более 1 страницы. Единицы измерения даются в системе СИ. При компьютерном наборе текста следует адекватно расставлять тире «-» и дефис «-». Аббревиатуры в тексте, не включенные в реестр ГОСТ 7.12-93, 7.11-78, допускаются в количестве не более 3-х. Ссылки на литературные источники даются в прямых скобках. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

Пример оформления

УДК 616.127-005.0-08

Нарушение гомеостаза глюкозы – важный фактор снижения эффективности умственной работы ...

Смирнов И.Г., Николаева В.А.

Курский государственный медицинский университет, Россия, 203286, Курск, ул. Льва Толстого, 6/8

Резюме: В исследованиях на мужчинах-добровольцах показано расстройство когнитивных функций в виде снижения эффективности активного внимания и более быстрого развития явлений утомления через 4-6 ч. ...

Ключевые слова: артериальное давление, сердечный выброс, ацетилхолин, гистамин

Glucose homeostasis disorder – an important factor in the decrease in effectiveness of mental ...

Smirnov I.G., Nikolaeva V.A.

Kursk State Medical University, Russia, 203286, Kursk, Leo Tolstoy St., 6/8

Summary: It has been shown in a study involving male subjects (volunteers), a disorder in cognitive functions, precisely a decrease in the effectiveness of active attention and a faster development of fatigue after 4-6 hours...

Key words: arterial pressure, cardiac output, acetylcholine, histamine

Введение

В ранее проведенных исследованиях [6, 7, 10] было показано снижение академической успеваемости студентов, употребляющих ...

Целью настоящей работы явилось...

Методика

Исследование выполнено с участием 13 испытуемых, молодых мужчин в возрасте 21-23 лет, студентов 4 курса ...

Результаты исследования

Обсуждение результатов исследования

Выводы (или заключение)

Литература

Оформление списка литературы научной статьи, обзора

Пример для статьи в журнале:

Яснецов В.В. Влияние фракций тимозина на развитие токсического отека-набухания головного мозга // Бюл. эксперим. биол. мед. – 1994. – Т.24, №3. – С. 290-291.

Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2010. – V.35, N2. – P. 129-150.

Пример для статьи в сборнике:

Лебедев А.А. Поведенческие эффекты алаптида // Эмоциональное поведение / Под ред. Е.С. Петрова. – СПб: Питер, 2000. – С. 56-78.

Пример для монографии:

Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Фармакология антигипоксантов. – СПб.: Элби-СПб, 2004. – 224 с.

Пример для материалов конференции:

Никитина Г.М., Иванов В.Б. Влияние бемитила на восстановление биохимического гомеостаза после физических нагрузок // Здоровье в XXI веке: Мат. Всерос. науч.-практич. конф. – Тула, 2000. – С.87-89.

Пример для патента:

Шашмурина В.Р. Способ оценки функционирования жевательной системы // RU 2402275. – 2010.

Пример для интернет-публикации:

Сидоров П.И. Особенности обучения детей в младших классах средней школы // Образование: международ. науч. интернет-журн. 21.03.11. URL:<http://www.oim.ru/reader.asp?number>

Представленная в редакцию рукопись на последней странице датируется и подписывается всеми авторами: фамилия, имя, отчество, должность по месту работы, звание, ученая степень, телефон, e-mail (*информация в обязательном порядке включается в электронный вариант публикации*). Подписи означают согласие авторов на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, согласие на передачу всех прав на издание статьи редакции журнала.

Первый экземпляр статьи должен иметь визу заведующего кафедрой, научного руководителя, руководителя подразделения.

Авторы, не являющиеся сотрудниками СГМА, должны представить разрешение на публикацию статьи от организации, в которой была выполнена работа. Сотрудники СГМА представляют разрешение на публикацию от научного коллектива, в котором была выполнена работа.

Каждая статья подвергается рецензированию, по результатам которого принимается решение о целесообразности опубликования научной работы. Отклоненные статьи не возвращаются. Не рассматриваются и не возвращаются статьи, оформленные не по правилам. Редакция оставляет за собой право сокращать текст статьи и число рисунков. Публикации осуществляются *бесплатно*.

Статьи в редакцию журнала принимаются по адресу: 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28, кафедра нормальной физиологии, к. 327 (2 экз., копия на электронном носителе). Иногородние авторы могут направлять материалы в научную часть СГМА.

Контактные телефоны:

Редакция журнала «Вестник СГМА» – (4812) 55-47-22;

Научная часть СГМА – (4812) 55-31-96.

Электронные адреса редакции:

normaSGMA@yandex.ru

ПОЛИТИКА ЖУРНАЛА

«Вестник Смоленской государственной медицинской академии»
в отношении содержания публикуемых статей и размещения информационных материалов

Дата принятия: 1 января 2014 года

Срок действия: постоянно

Утверждаю

Главный редактор, профессор



И. В. ОТВАГИН

Настоящая политика определяет правила формирования портфеля научного журнала, которые должны обеспечивать равноправное отношение ко всем, кого они затрагивают: авторам публикаций, рецензентам, членам редакционной коллегии и редакционного совета, сотрудникам редакции, рекламодателям.

Данная политика принимается в целях обеспечения устойчивого рабочего состояния журнала, строгого соблюдения ценовой политики в отношении материалов рекламного характера.

Материалом рекламного характера признается распространяемая в любой форме с помощью любых средств информация о физическом или юридическом лице, товарах, идеях, начинаниях, предназначенная для широкого круга лиц, формирующая или поддерживающая соответствующий интерес к физическому, юридическому лицу, товарам, идеям, начинаниям и способствующая реализации товаров, идей и начинаний (Федеральный закон «О рекламе от 14.06.1995).

Материалы рекламного характера могут быть размещены на страницах журнала только на платной основе.

Журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» гарантирует равные условия всем организациям-производителям медицинского оборудования, лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения в отношении размещения адекватных информационных материалов на своих страницах.