

ВЕСТНИК

Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

ОСНОВАН
февраль 2009 г.

№ 3 ТОМ 1 2009 г.
ВЫПУСКАЕТСЯ ЕЖЕКВАРТАЛЬНО

Научно-практический журнал

Учредитель: Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования
St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор — В. И. Мазуров, член-корреспондент РАМН, профессор, доктор медицинских наук

Заместители главного редактора:

В. И. Симаненков (д-р мед. наук профессор),

А. Е. Борисов (д-р мед. наук профессор)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

Н. И. Глушков (д-р мед. наук проф.)

В. П. Земляной (д-р мед. наук проф.)

О. Ю. Кузнецова (д-р мед. наук проф.)

С. В. Лобзин (д-р мед. наук проф.)

Ю. В. Лобзин (д-р мед. наук проф., академик РАМН)

В. П. Медведев (научный редактор, д-р мед. наук проф.)

В. И. Новиков (д-р мед. наук проф.)

С. Л. Плавинский (д-р мед. наук проф.)

М. А. Репина (д-р мед. наук проф.)

Ф. П. Романюк (д-р мед. наук проф.)

С. А. Сайганов (канд. мед. наук доцент)

С. В. Столов (отв. секретарь, д-р мед. наук)

В. Н. Филатов (д-р мед. наук проф.)

А. В. Цимбалитов (д-р мед. наук проф.)

В. А. Цинзерлинг (д-р мед. наук проф.)

Ю. А. Шнейдер (д-р мед. наук проф.)

С. Б. Шустов (д-р мед. наук проф.)

А. П. Щербо (д-р мед. наук проф.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Председатель — О. Г. Хурцилава (доктор медицинских наук)

Н. М. Аничков (Санкт-Петербург)

С. Ф. Багненко (Санкт-Петербург)

А. Г. Баиндурашвили (Санкт-Петербург)

А. Ю. Барановский (Санкт-Петербург)

А. Б. Белевитин (Санкт-Петербург)

Н. Н. Климко (Санкт-Петербург)

В. А. Козлов (Санкт-Петербург)

И. В. Маев (Москва)

Е. Л. Насонов (Москва)

В. А. Неверов (Санкт-Петербург)

М. М. Одинак (Санкт-Петербург)

Е. А. Селиванов (Санкт-Петербург)

С. А. Симбирцев (Санкт-Петербург)

В. Н. Смирнов (Санкт-Петербург)

Г. Б. Федосеев (Санкт-Петербург)

И. С. Фрейдлин (Санкт-Петербург)

Е. В. Шляхто (Санкт-Петербург)

Ф. Шерперель (Франция)

Ю. Ямашита (Япония)

Д. Сесавен (США)

ISSN 2075-8839

Индекс издания: 66021

Управление Федеральной службы по надзору в сфере связи
и массовых коммуникаций по Санкт-Петербургу и Ленинградской области ПИ № ТУ 78-00257

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41,
редакция журнала «Вестник Санкт-Петербургской
медицинской академии последипломного образования»
Телефоны: 273-93-98 Факс: 273-93-98

Интернет: www.eLibrary.ru, spbmapo.ru

E-mail: vestnik@spbmapo.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНЫХ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 3 <i>В.И.Мазуров, И.Б.Беляева, С.В.Долгих</i>	THE INNOVATIVE METHODS IN DIAGNOSTICS OF SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES 3 <i>V.I.Mazurov, I.B.Belyaeva, S.V.Dolgikh</i>
ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ТЕРМИЧЕСКУЮ ТРАВМУ 14 <i>О.В.Филиппова, К.А.Афоничев, А.Г.Байдурашвили, Д.С.Буклаев, А.М.Аристов</i>	THE REMOTE RESULTS OF CHILDREN TREATMENT AFTER THERMAL INJURY 14 <i>O.V.Philippova, K.A.Afonichev, A.G.Baidurashvili, D.S.Buklajev, A.M.Aristov</i>
ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С ИБС И БЕССИМПТОМНЫМ ПЕРИКАРДИАЛЬНЫМ ВЫПОТОМ НА ФОНЕ СИНУСОВОГО РИТМА И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ 19 <i>В.И.Новиков, Т.Н.Новикова</i>	THE HEMODYNAMIC FEATURES IN PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC PERICARDIAL EFFUSION WITH SINUS RHYTHM AND ATRIAL FIBRILLATION 19 <i>V.I.Novikov, T.N.Novikova</i>
ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ У НАРКОЗАВИСИМЫХ ЛИЦ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЛЕТАЛЬНОСТЬ 24 <i>В.И.Уланова, В.И.Мазуров, В.А.Цинзерлинг</i>	INFECTIVE ENDOCARDITIS IN INTRAVENOUS DRUG USERS: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES AND MORTALITY 24 <i>V.I.Ulanova, V.I.Mazurov, V.A.Zinserling</i>
КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПОЗДНЕЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ 31 <i>С.А.Собченко, Е.В.Лешенкова, В.Ю.Кравцов, С.Н.Поспелова</i>	CLINICAL, FUNCTIONAL AND CYTOLOGICAL FEATURES OF PATIENTS WITH LATE-ONSET ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE 31 <i>S.A.Sobchenko, E.V.Leshenkova, V.Y.Kravtsov, S.N.Pospelova</i>
ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРОДОЛЬНОЙ СРЕДИННОЙ МИНИ-СТЕРНОТОМИИ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА 36 <i>Ю.А.Шнейдер, Ж.Н.Нурбай</i>	FIRST EXPERIENCE WITH LONGITUDINAL MINI-STERNOTOMY PROSTHESIS OF AORTIC VALVE 36 <i>Y.A.Schneider, Zh.N.Nurbay</i>
АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ 40 <i>М.С.Петрова, Т.Г.Шемеровская, В.И.Мазуров</i>	ACTUAL PROBLEMS OF GOUT TREATMENT 40 <i>M.S.Petrova, T.G.Shemerovskaya, V.I.Mazurov</i>
ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОСТЭНЦЕФАЛИТИЧЕСКОГО ПАРКИНСОНИЗМА 45 <i>С.В.Лобзин, Н.А.Гречко, М.В.Фоминцева, И.И.Кула</i>	POSTENCEPHALITIC PARKINSONISM CAUSED WITH EL-LIKE SYNDROME. THE DIFFICULTIES OF DIAGNOSTIC 45 <i>S.V.Lobzin, N.A.Grechko, M.V.Fomintseva, I.I.Kula</i>
БОС-ТРЕНИНГ И ПОСТИЗОМЕТРИЧЕСКАЯ РЕЛАКСАЦИЯ В РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ 49 <i>В.В.Котляров</i>	BIOFEEDBACK TRAINING AND POSTISOMETRIC RELAXATION IN REHABILITATION OF THE CHILDREN SUFFERING WITH CSIP 49 <i>V.V.Kotlyarov</i>
АКУПУНКТУРА И РАДОНОТЕРАПИЯ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМИ ФОРМАМИ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА 52 <i>А.Т.Терёшин, Н.К.Ахкубекова, М.А.Шустова</i>	ACUPUNCTURE AND RADONOTHERAPY IN THE POST-OPERATIVE REHABILITATION OF THE REPRODUCTIVITY IN WOMEN WITH EXTERNAL FORMS OF GENITAL ENDOMETRIOSIS 52 <i>A.T.Tereshin, N.K.Akhkubekova, M.A.Shustova</i>
ВЛИЯНИЕ КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АППЛИКАЦИЙ ИЗ МОРСКИХ ВОДОРОСЛЕЙ АНАПСКОГО РЕГИОНА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ 54 <i>Б.Н.Рогозян, А.Ф.Бабьякин</i>	THE INFLUENCE OF HEALTH RESORT TREATMENT BASED ON MARINE ALGAE APPLICATIONS FROM ANAPA REGION ON THE LIFE QUALITY OF THE PATIENTS SUFFERING WITH OSTEOARTHRITIS 54 <i>B.N.Rogozyan, A.F.Babyakin</i>
ИНФОРМАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ЗДОРОВЬЯ 57 <i>О.А.Матальгина</i>	INFORMATION ASPECTS OF HEALTH 57 <i>O.A.Matalygina</i>
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ 71 <i>А.Н.Богданов, В.И.Мазуров</i>	THE IRON-DEFICIENCY ANEMIA IN CLINICAL PRACTICE 71 <i>A.N.Bogdanov, V.I.Mazurov</i>
НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ КАК ВАЖНЕЙШИЙ КЛАСС РЕГУЛЯТОРНЫХ БИОМОЛЕКУЛ 76 <i>Н.Б.Серебряная</i>	NUCLEINIC ACIDS AS THE MOST IMPORTANT CLASS OF REGULATORY BIOMOLECULES 76 <i>N.Serebryanaya</i>
РОЛЬ НАРУШЕНИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ У ЛЮДЕЙ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП 85 <i>А.В.Печерский, В.И.Печерский, М.В.Асеев, А.В.Дробленков, В.Ф.Семиглазов</i>	THE ROLE OF REGENERATION BREACH IN PEOPLE OF OLDER AGE GROUPS IN CARCINOGENESIS 85 <i>A.V.Pechersky, V.I.Pechersky, M.V.Aseev, A.V.Droblenkov, V.F.Semiglazov</i>
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН 101 <i>С.А.Бобров</i>	CONTEMPORARY VIEW ON THE FERRUM DEFICIENCY PATHOGENESIS IN PREGNANCY 101 <i>S.A.Bobrov</i>
ПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ И СМЕРТНОСТЬ МУЖЧИН В ДЛИТЕЛЬНОМ ПРОСПЕКТИВНОМ ИССЛЕДОВАНИИ С.Л.ПЛАВИНСКОГО И С.И.ПЛАВИНСКОЙ: ОТСУТСТВИЕ ОШИБКИ В КОЛИЧЕСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ, НО ПРОБЛЕМЫ В ИХ ИНТЕРПРЕТАЦИИ 107 <i>В.М.Школьников, Д.А.Леон, Е.М.Андреев, А.Ю.Гиль, О.А.Поликина, М.МакКи</i>	ESTIMATING ALCOHOL CONTRIBUTION TO MEN MORTALITY IN PROSPECTIVE INVESTIGATION BY S.L.PLAVINSKI, S.I.PLAVINSKAYA: THE PROBLEMS IN RESULTS INTERPRETATION 107 <i>V.M.Shkolnikov, D.A.Leon, E.M.Andreev, A.Yu.Gil, O.A.Polikina, M.McKee</i>
ОЦЕНКА ВКЛАДА ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ В СМЕРТНОСТЬ И МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ 110 <i>С.Л.Плавинский, С.И.Плавинская</i>	ESTIMATING ALCOHOL CONTRIBUTION TO MORTALITY AND METHODOLOGICAL QUALITY OF STUDIES 110 <i>S.L.Plavinski, S.I.Plavinskaya</i>

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНЫХ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В.И.Мазуров, И.Б.Беляева, С.В.Долгих

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

THE INNOVATIVE METHODS IN DIAGNOSTICS OF SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES

V.I.Mazurov, I.B.Belyaeva, S.V.Dolgikh

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© В.И.Мазуров, И.Б.Беляева, С.В.Долгих, 2009 г.

Резюме. Статья посвящена актуальным проблемам диагностики системных аутоиммунных заболеваний. Особое внимание уделено новейшим иммунологическим, лучевым и морфологическим методам обследования пациентов с ревматическими заболеваниями. Определена высокая значимость определения антифилагриновых антител для иммунологической диагностики ревматоидного артрита и антител к ДНК для диагностики системной красной волчанки.

Ключевые слова: ревматические заболевания, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, антифилагриновые антитела, антитела к ДНК.

Summary. The article is devoted to the actual problems of diagnostics of rheumatic diseases. The special attention is given for the newest laboratory and instrumental methods of diagnostics of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus.

Key words: rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, antifilagrine antibodies, anti-DNA.

Системные аутоиммунные заболевания относятся к наиболее сложно диагностируемым формам патологии. Однако в последние годы современные достижения иммунологии, а также внедрение в практику инновационных лучевых и морфологических методов исследования позволили не только улучшить диагностику, но и уточнить ряд патогенетических механизмов этих болезней. Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое воспалительное заболевание суставов, характеризующееся эрозивным симметричным полиартритом в сочетании с системным иммуновоспалительным поражением внутренних органов. Распространённость РА в популяции, по данным ВОЗ, составляет от 0,5 до 1% [1]. Установлено, что в 70% случаев эрозивно-деструктивные изменения в суставах проявляются в течение первых 3–6 месяцев после дебюта РА, что определяет неблагоприятный прогноз его течения [2, 3]. Многие исследователи отмечают трудность диагностики раннего РА (рРА) из-за отсутствия критериальных (в соответствии с рекомендациями ACR, 1987 г.) клинических, лабораторных и рентгенологических признаков развёрнутой стадии заболевания. При этом в дебюте заболевания выделяют «очень ранний РА» — заболевание с длительностью симптоматики до 3 месяцев, ранний РА (рРА), или «ранний установившийся РА» — первые 1–2 года болезни, когда можно определить первые признаки ее прогрессирования и недифференцированный артрит (НДА) — воспалительное поражение суставов, не соответствующее классификационным критериям РА.

Важной остаётся проблема разработки прогностических критериев трансформации НДА в РА. Наше наблюдение за когортой больных с воспалительным поражением суставов и давностью болезни до 1 года

показало, что из 184 пациентов только у 58,3% диагноз РА был установлен сразу, у 36,0% заболевание было классифицировано как НДА, а у 5,7% при первичном обследовании были установлены другие диагнозы. Через 12 месяцев динамического наблюдения у 40% больных НДА был диагностирован РА, у 1,8% — полимиозит, у 3,6% — системная красная волчанка (СКВ) и у 1,8% — псориатический артрит. У 12,8% пациентов с НДА к этому времени развилась спонтанная ремиссия, а у 40% диагноз остался неопределённым (рис. 1).

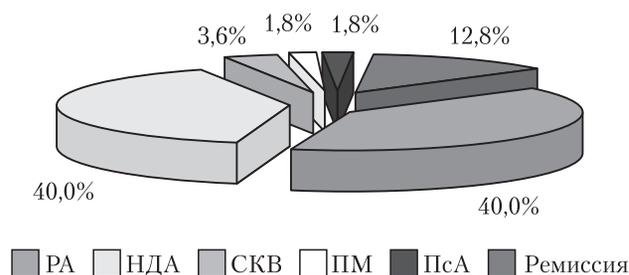


Рис. 1. Диагнозы у больных НДА, установленные через 12 месяцев динамического наблюдения

Полученные результаты обосновывают целесообразность выделения НДА, поскольку из него возможно развитие рРА. При сравнительной оценке чувствительности клинических признаков суставного синдрома в группе больных НДА с трансформацией в РА и без трансформации статистически значимые различия были выявлены по частоте боли в кистях ($p < 0,05$), положительного теста сжатия кистей ($p < 0,05$), а также утренней скованности в суставах более 30 минут ($p < 0,05$). Эти клинические признаки

были характерны для больных, у которых РА развилась в течение 12 месяцев наблюдения.

Таким образом, наши наблюдения говорят о следующих особенностях клинического течения раннего РА:

- заболевание дебютирует типичной клинической картиной только в 50–60% случаев;

- у $1/3$ больных с картиной воспалительного поражения суставов наблюдается НДА;

- у больных с НДА в течение 1 года наблюдения РА развивается примерно в 40% случаев.

Основными иммунологическими маркерами РА являются ревматоидные факторы (РФ). Они представляют собой аутоантитела класса IgM, а также IgG-, IgA-, IgE- и IgD-изотипов, реагирующие с Fc-фрагментом IgG. В первые 3 месяца заболевания РФ выявляют лишь у 30%, а в первый год — у 45% больных. Кроме низкой встречаемости в дебюте заболевания, очевидным недостатком РФ в качестве маркера РА является сравнительно низкая специфичность, связанная с его выявлением при ряде других аутоиммунных заболеваний, хронических инфекциях, а также у здоровых лиц [4, 5, 6]. В связи с этим для иммунологической диагностики рРА исследуют новые серологические маркеры: антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антитела к мутированному цитруллинированному виментину (анти-МЦВ), антитела к цитруллинированному фибриногену, антитела к цитруллинированной α -энолазе, антитела к цитруллинированному коллагену II типа, антитела к RA33 — гетерогенному ядерному нуклеопротеину A2 (hnRNP-A2).

Предложен алгоритм иммунологической диагностики РА, основанный на повторном определении РФ, АЦЦП, анти-МЦВ, RA33 в динамике, что при правильной интерпретации должно не только помочь поставить нозологический диагноз, но и уточнить прогноз болезни. В настоящее время наиболее хорошо изучена роль антител к цитруллинсодержащим антигенам (АЦА) для диагностики рРА. В эту группу входит семейство антифилагриновых антител (АФА), представленных антикератиновыми антителами (АКА), антиперинуклеарным фактором (АПФ), а также антителами к циклическому цитруллинированному пептиду (аЦЦП). Антигеном для АКА и АПФ является белок филагрин, который участвует в агрегации цитокератиновых филаментов в клетках ороговевающего эпителия, точнее, — его предшественник профилагрин.

В ороговевающем эпителии человека аутоантитела реагируют с изоформами филагринина массой 37 и 40 кДа. Для определения аЦЦП в настоящее время разработан иммуноферментный метод с использованием в качестве антигена иммобилизованного на твёрдой фазе циклического цитруллинированного пептида. АФА связываются с антигенными мишенями, содержащими аминокислоту цитруллин. К их мишеням относятся филагрин, виментин, Sa-антиген. В качестве основного индуктора АФА рассматриваются α - и β -цепи дезиминированного фибрина, которые накапливаются в воспалённой синовию. Присутствие цитрулли-

нированных белков характерно для воспалительного синовиита при РА, где они выступают в качестве основной мишени АФА. Предварительные исследования свидетельствуют о высокой специфичности АФА для ранней и дифференциальной диагностики РА, а также для выявления его агрессивных вариантов течения, однако встречаемость аутоантител при рРА и НДА до сих пор остаётся не уточнённой [7–9].

Для изучения роли АФА в диагностике и прогнозировании течения рРА мы провели клиническое и иммунологическое обследование (исходно и через 12 месяцев) 184 больных с ранними артритам, из них у 129 больных с рРА диагноз был установлен по критериям ACR (1987 г.) и у 55 больных с НДА количество критериев РА было менее 4. Средняя длительность заболевания больных рРА была $6,5 \pm 0,3$ месяца, а НДА — $3,6 \pm 0,5$ месяца. Группу сравнения составили 39 больных с РА (по критериям ACR, 1987 г.) с длительностью заболевания более 12 месяцев. В группу контроля вошли 36 больных остеоартрозом (ОА) и 29 больных с реактивными артритам (РеА), сопоставимых с больными основных групп по полу и возрасту. Полученные данные подтверждают результаты других исследований о высокой диагностической значимости определения АФА в ранней и дифференциальной диагностике РА. По нашим данным, наибольшее значение в иммунологической диагностике рРА играли аЦЦП, которые не определялись у больных ОА и РеА и выявлялись достоверно реже у больных с НДА по сравнению с больными рРА (табл. 1).

Как известно, серопозитивность по аЦЦП включена в проект клинической классификации РА ARA 2007 г. Наши данные согласуются с ранее полученными о низкой чувствительности и специфичности РФ в диагностике рРА [10]. Так, по нашим данным, РФ у больных рРА выявлялся лишь в 48,8% при специфичности 86,7% (табл. 2). Наибольшей чувствительностью и специфичностью обладали аЦЦП, диагностические титры которых определялись у 63,5% больных рРА при высокой специфичности (98,24%).

Важно отметить, что антитела к ЦЦП оказались наиболее чувствительным серологическим маркером серонегативных по РФ вариантов РА как на ранних, так и в развёрнутых стадиях болезни (табл. 3).

Так, при серопозитивном по РФ варианте рРА по сравнению с РА частота выявления АКА, АПФ и аЦЦП была несколько выше, однако достоверных различий по этим показателям мы не получили. При серонегативном по РФ варианте рРА встречаемость АКА и АПФ была низка и значительно не отличалась от их встречаемости при РА. Наибольшей чувствительностью при этом варианте рРА обладали аЦЦП (37%). Их встречаемость достоверно не отличалась от показателей при РА. Следует отметить, что у больных рРА и РА чувствительность аЦЦП при этом варианте заболевания была достоверно выше, чем чувствительность АКА и АПФ. Сочетанная выявляемость АФА при серонегативных вариантах рРА и РА также достоверно не различалась. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между концент-

Сравнительная характеристика частоты выявления аутоантител при недифференцированном артрите, раннем ревматоидном артрите, ревматоидном артрите, реактивном артрите и остеоартрозе

Группы больных	Частота выявления аутоантител (абс./%)			
	РФ	аЦЦП	АКА	АПФ
Недифференцированный артрит, (n=55)	4/7,3*	19/34,5*	7/12,7*	15/27,3*
Ранний ревматоидный артрит, (n=127)	63/49,6	82/64,6	61/48,0	72/56,7
Ревматоидный артрит, (n=39)	24/61,5*	26/66,6	12/30,7	10/25,6
Реактивный артрит, (n=29)	0/0**	0/0**	0/0**	1/3,4**
Остеоартроз, (n=36)	1/2,7**	0/0**	0/0**	1/2,7**

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – достоверность различий показателей у больных НДА, РА, Реа и ОА в сравнении с рРА.

Таблица 2

Параметры диагностической значимости различных аутоантител при рРА

Диагностические характеристики показателя	Показатели			
	РФ, (n=127)	АКА, (n=111)	АПФ, (n=101)	аЦЦП, (n=52)
Чувствительность, %	48,8	47,5	55,5	63,5
Специфичность, %	86,7	97,7	82,4	98,8

Таблица 3

Встречаемость антифилагриновых антител (АФА) у больных рРА и РА в зависимости от серопозитивности по РФ

Группы обследованных	Встречаемость аутоантител, (абс./%)			
	АКА	АПФ	аЦЦП	АФА
РФ (+) рРА, (n=63)	43/69*	47/75*	50/79*	52/82
РА, (n=32)	23/72*	25/80*	27/85*	29/90
РФ (-) рРА, (n=66)	11/17"	14/21*	25/37	26/39
РА, (n=7)	1/14"	2/28"	3/42	3/42

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей у больных рРА и РА при РФ (+) варианте заболевания по сравнению с РФ (-); " – $p < 0,05$ – достоверность различий в определении АКА и АПФ у больных рРА и РА по сравнению с аЦЦП.

рациями РФ и АКА ($\gamma=0,27$, $p < 0,05$), РФ и аЦЦП ($\gamma=0,37$, $p < 0,01$) в сыворотке крови у больных рРА.

При динамическом наблюдении через 12 месяцев отмечено достоверное нарастание частоты встречаемости РФ (с 48,8% до 82,14% при $p < 0,01$) и аЦЦП (с 63,46% до 88,89% при $p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями. Нарастание продукции этих аутоантител при продолжительном течении РА, вероятно, связано с увеличением продукции цитруллинированных белков в пораженной синовиальной оболочке суставов, где они выступают в качестве основной мишени АЦА.

Для оценки значимости определения аутоантител в диагностике рРА у больных с НДА нами была определена частота их выявления среди больных с трансформацией в РА в течение 12 месяцев наблюдения (рис. 2). У больных НДА с трансформацией в РА частота выявления РФ в дебюте заболевания составила 12,5% и была достоверно ниже по сравнению с аЦЦП (45,45%). Значимость АКА и АПФ для диагностики РА при НДА была значительно ниже.

Важно отметить, что РФ выявлялся и у 5% больных, у которых при динамическом наблюдении были диагностированы другие ревматические заболевания (системная красная волчанка и полимиозит). Напро-

тив, аЦЦП не были обнаружены ни у одного пациента без трансформации в РА. Полученные нами данные подтверждают важную прогностическую значимость определения аЦЦП у больных НДА в диагностике и дифференциальной диагностике рРА. Установлена зависимость между количественными характеристиками суставного синдрома и АФА. Так, коэффициент корреляции между титром АКА и суставным индексом Ричи составил 0,22 ($p < 0,05$), титром АКА и количеством припухших суставов 0,46 ($p < 0,001$), а между титром АКА и продолжительностью утренней скованности $\gamma=0,29$ ($p < 0,01$). Уровень аЦЦП имел прямые корреляционные взаимосвязи с индексом рентгенологического прогрессирования Шарпа (рис. 3), количеством эрозий через 12 месяцев наблюдения, СРБ и НАQ ($\gamma=0,4$, $p < 0,01$; $\gamma=+0,49$, $p=0,004$; $\gamma=0,37$; $p < 0,01$; $\gamma=0,29$, $p < 0,05$ соответственно), а титр РФ – с количеством эрозий через 12 месяцев наблюдения ($\gamma=+0,52$ при $p=0,004$).

Приведенные данные дают основание считать АКА, аЦЦП и РФ маркерами неблагоприятного течения рРА.

Взаимосвязь между инновационными методами лучевой диагностики рРА (УЗИ и МРТ суставов) и иммунологическими показателями в настоящее

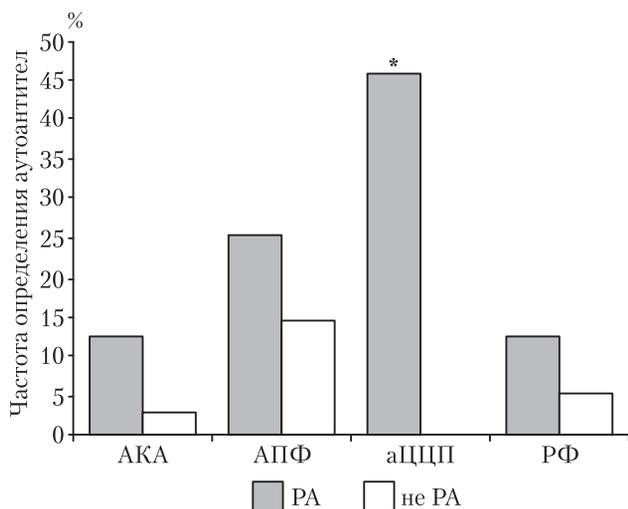


Рис. 2. Частота определения диагностических титров аутоантител у больных НДА при трансформации в РА и без трансформации через 12 месяцев наблюдения * — $p < 0,01$ — достоверность различий в частоте определения диагностических титров аутоантител у больных НДА с трансформацией в РА, в сравнении с больными без трансформации.

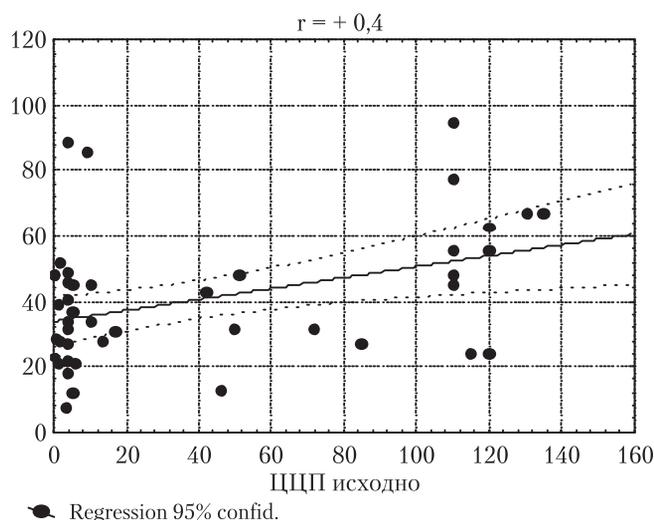


Рис. 3. Корреляционная взаимосвязь между исходной концентрацией аЦЦП и индексом рентгенологического прогрессирования Шарпа через 12 месяцев наблюдения у больных рРА

время широко обсуждается в зарубежной литературе и практически не освещена в отечественной [11]. Наши исследования показали, что при позитивности по аЦЦП у больных рРА достоверно чаще определялся отёк костного мозга по данным МРТ ($<0,001$), который, как известно, является предшественником формирования костно-хрящевых эрозий (табл. 4).

Серопозитивность по РФ и аЦЦП при рРА явились значимыми факторами риска развития эрозивного артрита через 12 месяцев наблюдения, что доказывает необходимость интенсификации лечения на ранних его стадиях с применением болезнь-модифицирующих средств и биологических агентов.

Таким образом, полученные нами данные позволяют считать, что определение АФА является чувстви-

тельным и высокоспецифичным серологическим тестом для ранней и дифференциальной диагностики РА, а также для прогнозирования течения и определения тактики его лечения.

В настоящее время рентгенография по-прежнему остается «золотым стандартом» в лучевой диагностике РА. Ранним проявлением РА на рентгенограммах является увеличение объема мягких тканей вокруг суставов и/или вдоль сухожильных влагалищ, которые косвенно могут свидетельствовать о наличии синовита. Околосуставной остеопороз считается ранним признаком поражения суставов. Отек костного мозга и нарушение микроциркуляции кости в связи с активацией остеокластов, прямым воздействием воспаления, выпота и паннуса определяют околосуставный остеопороз с истончением и нечеткостью субхондральной пластинки. Субкортикальные кисты на рентгенограммах выявляют через месяцы после начала заболевания. Кисты определяются как зоны повышенной прозрачности и часто сочетаются с нечеткостью кортикальных пластинок. Сужение суставных щелей обусловлено разрушением суставного хряща, вызванным сочетанным действием нарушения питания и прямого разрушения. В отличие от эксцентрического сужения у больных остеоартритом, при РА сужение преимущественно концентрическое. Эрозии первоначально формируются на оголенных, не покрытых хрящом, внутрисуставных участках кости вследствие прямого воздействия разрастающейся пролиферированной синовиальной оболочки капсулы сустава. Так формируются краевые эрозии. В дальнейшем, при распространении, «наползании», синовиальной ткани на суставной хрящ и его разрушении, эрозии формируются и в центральных отделах суставных концов костей.

В основе рентгенологической оценки изменений при РА лежат общие описательные и количественные методы (рентгенологические стадии РА по Штейн-брокеру, методы оценки прогрессирования рентгенологических изменений в суставах по системам Ларсена, Шарпа и их различные модификации) [12].

Изменения, выявляемые на рентгенограммах кистей и стоп, являются одним из диагностических критериев РА, а рентгенологические стадии лежат в основе его рабочей классификации. Доказано, что чувствительность этого метода на ранней стадии заболевания низка [13]. Костные эрозии, являющиеся критерияльным признаком РА, при рентгенографии могут визуализироваться через 4–6 месяцев от начала заболевания лишь у 14% больных, а к концу первого года частота их выявления составляет около 47%. По нашим данным, рентгенологические эрозивно-деструктивные изменения определялись у 28% больных рРА.

В последние годы в диагностику рРА внедряются более чувствительные методы диагностики начальных изменений в суставах и, особенно, в мягких тканях. Такими методами являются ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) суставов. В настоящее время накоплен большой опыт их применения для диагностики поражений крупных суставов при различных заболеваниях

Частота определения признаков ревматоидного артрита по данным рентгенографии, УЗИ и МРТ в зависимости от выявления аутоантител (%)

Признаки ревматоидного артрита, выявляемые с помощью рентгенографии, УЗИ и МРТ	Аутоантитела							
	РФ		АКА		АПФ		аЦЦП	
	+	-	+	-	+	-	+	-
Эрозии по данным рентгенографии	46,2	24,0**	46,7	29,9*	40,0	33,0	44,9	29,9**
Выпот (УЗИ)	86,5	60,6*	55,5	24,4	57,5	45,5	81,4	72,2
Выпот (МРТ)	90,0	82,5	73,7	53,3	62,3	57,9	91,6	87,5
Теносиновит (УЗИ)	56,6	56,1	15,6	14,8	39,4	27,6	62,4	58,9
Теносиновит (МРТ)	92,6	70,0*	63,2	53,3	49,6	43,8	83,3	73,5
Гиперваскуляризация синовиальной оболочки (УЗИ)	64,0	48,5*	61,1	41,4*	57,1	49,8	84,6	25,0**
Отёк костного мозга (МРТ)	47,4	44,4	44,4	35,7	41,2	40,0	54,5	14,3
Эрозии (УЗИ)	75,7	65,6	88,9	53,3**	75,8	57,5	86,4	84,9
Эрозии (МРТ)	88,9	38,9***	91,7	85,0	92,9	82,3	87,5	36,8***

Примечание: «+» — выявление соответствующего аутоантитела в диагностическом титре, «-» — отсутствие диагностического титра аутоантитела; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — достоверность различий по сравнению с серонегативным по соответствующему аутоантителу варианту рРА.

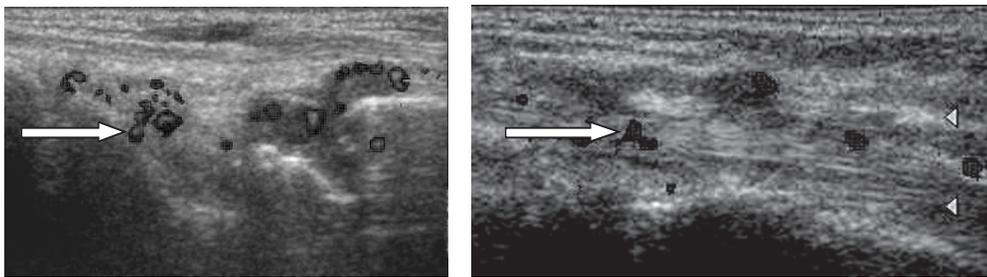
ях, вместе с тем их диагностическое значение при рРА с визуализацией изменений в структурах мелких суставов только изучается.

Установлено, что УЗИ обладает высокой чувствительностью для обнаружения выпота в полости суставов и влагилищах сухожилий, выявляет изменения синовиальной оболочки и формирующийся паннус. Применение режимов черно-белого сканирования с использованием второй гармоники и цветового доплеровского картирования способно повысить чувствительность исследования, усиливая изображение утолщенной, гиперваскуляризированной воспаленной синовиальной ткани (рис. 4). Ультразвуковое ис-

следование рРА при проведении УЗИ костей запястий эрозивные изменения определялись в 51,6 %, в то время как на рентгенограммах — только у 27% (табл. 5).

У 63,4% больных эрозии, визуализированные УЗИ при первичном обследовании, выявлялись на рентгенограммах через 12 месяцев с той же локализацией. Важно отметить, что метод УЗ цветного доплеровского сканирования позволяет выявить васкуляризацию синовиальной оболочки, отражающую активность синовита и прогнозировать прогрессирование деструктивных изменений в суставах.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — более чувствительный метод диагностики РА, чем рент-



а

б

Рис.4. УЗИ. Гиперваскуляризация синовиальной оболочки лучезапястного и запястных суставов при цветном доплеровском сканировании (а), синовиального влагилища сухожилия разгибателя пальца (б). Больной Ц. 37 лет, длительность заболевания РА 6 мес

следование раньше, чем традиционная рентгенография, определяет эрозии у больных РА. УЗИ позволяет выявлять следующие признаки патологических изменений, характерные для раннего РА: утолщение влагилищ сухожилий мышц-сгибателей (80%); потеря нормальной фибриллярной экоструктуры сухожилия (60%); неровность контуров сухожилий мышц-сгибателей (50%); неровность контуров сухожилий мышц-экстензоров (30%); синовиальные кисты (20%); разрывы сухожилий (10%). По нашим данным,

рентгенография и УЗИ [14]. Высокое пространственное разрешение, возможности многоплоскостных программ сканирования, возможность одномоментной визуализации костей и мягких тканей могут изменить диагностический протокол многих заболеваний опорно-двигательного аппарата. В настоящее время определены цели применения МРТ в диагностике РА: выявление синовита, теносиновита, изменений костного мозга, раннее выявление эрозий, активного и неактивного фиброзного паннуса. Внутривенное контра-

Таблица 5
Признаки раннего ревматоидного артрита по данным УЗИ и МРТ кистей

Признаки рРА	УЗИ	МРТ
Выпот в полости суставов, %	81	94,7
Теносиновит, %	66,2	75
Эрозии, %	51,6	55,0
Гиперваскуляризация синовиальной оболочки, %	57,14	Не определяется
Отек костного мозга, %	Не определяется	47,3

стирование для диагностики РА используется с конца 1980-х годов. Наиболее часто это — Gadopentetate dimeglumine (gadolinium DTP A), но применяются и другие контрастные вещества, такие как гадотерат, гадотеридол, гадодамиид и гадобенат.

логически [16]. По нашим данным, при рРА на МРТ костей запястий эрозивные изменения определяются у 55,0% пациентов.

Сравнительная оценка чувствительности и специфичности рентгенографии, УЗИ и МРТ для диагностики эрозивных изменений в суставах у больных рРА представлена в табл. 6. Наибольшей чувствительностью и специфичностью для диагностики эрозивного артрита обладает МРТ.

Для определения критериев рРА методом построения классификационных кластеров нами были выделены наиболее значимые клинические, иммунологические и лучевые его признаки. В диагностические критерии рРА вошли:

1. Эрозивный артрит суставов кистей по данным МРТ с контрастным усилением (OR=6,35);
2. Асимметричный олигоартрит суставов кистей (OR=5,31);
3. Положительный тест сжатия кистей (OR=4,97);
4. аЦЦП >5 U/ml (OR=4,93);

Таблица 6

Сравнительная оценка чувствительности и специфичности рентгенографии, УЗИ и МРТ с контрастным усилением для диагностики эрозий в суставах кистей больных с ранним РА

Параметры	Рентгенография	УЗИ	МРТ с контрастным усилением
Чувствительность, %	27,9*	37,8*	55,0
Специфичность, %	91,5	80,3*	97,8

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различий с диагностическими параметрами магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением.

Цель применения хелатов гадолиния — сокращение времени T1-релаксации в воспаленных тканях по сравнению с нормальными, что повышает интенсивность сигнала на T1-ВИ. Результаты исследований, проведенных в последние годы, показали, что МРТ является более чувствительным методом диагностики рРА, чем рентгенография и УЗИ (рис. 5 а, б). Основные преимущества МРТ — возможность многоплоскостного сканирования и трехмерной визуализации суставов, а также отсутствие ионизирующего излучения [15].

Применение внутривенного контрастного усиления при МРТ повышает точность диагностики. МРТ обладает большой чувствительностью в плане выявления истончения суставного хряща, костных эрозий, позволяет обнаружить отек небольших участков костного мозга как предвестник развития эрозий. Рядом исследований доказана значимость МРТ в прогнозировании развития эрозивного процесса у больных РА, а также в его диагностике у больных НДА. Так, по данным А. McQueen, (2005), у 61% больных РА эрозии, выявленные на МРТ при первичном обследовании, определялись на рентгенограммах через 2 года с той же локализацией ($p=0,004$), и лишь у 18% больных при отсутствии изменений на МРТ регистрировались эрозивные изменения на рентгенограммах через этот же промежуток времени. В то же время продолжают споры о том, будут ли выявленные на МРТ эрозии прогрессировать в «видимые» рентгено-

5. Утренняя скованность в суставах более 30 минут (OR=2,18).

Выбранная совокупность критериев рРА обладала высокой чувствительностью и специфичностью (92,6 и 93,2% соответственно). Отмечено статистически значимое повышение чувствительности отобранных критериев для диагностики рРА в сравнении с критериями РА (согласно рекомендациям ACR).

Приведенные данные свидетельствуют о широких возможностях ранней диагностики ревматоидного артрита на современном этапе.

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным структурам ядра клеток и иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительный процесс в органах и тканях и ведущий к полиорганной недостаточности. Патогенез СКВ определяют два тесно взаимосвязанных процесса: на ранней стадии заболевания преобладает поликлональная В-клеточная активация, а в дальнейшем — антигенспецифические Т-клеточные иммунные реакции. Фундаментальным иммунным нарушением, лежащим в основе развития клинических и морфологических проявлений СКВ являются врожденные или индуцированные дефекты запрограммированной гибели клеток, приводящие к активации патологического апоптоза. При СКВ вырабатываются аутоантитела примерно к 40 из более 2000



Рис. 5. а) Рентгенограммы кистей в прямой проекции. Кистовидные просветления в костях запястий. Больной М., 59 лет.
 б) МРТ. Костно-хрящевые эрозии в костях обеих запястий. Тот же больной

потенциально аутоантигенных клеточных компонентов, наиболее важные из них — ДНК и поливалентные внутриклеточные нуклеопротеиновые комплексы (нуклеосома, рибонуклеопротеины, Ro/La и др.). Вместе с тем, СКВ ассоциируется с нарушением клиренса циркулирующих иммунных комплексов, что, вероятно, связано с дефектом функционирования Fc-рецептора, а также с дефицитом таких компонентов комплемента как C4. Системное иммунное воспаление при СКВ может быть связано с цитокинзависимым (ИЛ-1 и ФНО- α) повреждением эндотелия, активацией лейкоцитов и системы комплемента.

Клинические проявления СКВ непосредственно связаны с развитием вторичного васкулита, что обусловлено осаждением депозитов иммунных комплексов в сосудистой стенке и тромбозами. Цитотоксические антитела могут вызывать аутоиммунную гемолитическую анемию и тромбоцитопению.

Современная диагностика СКВ проводится на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов 1982 г. в пересмотре 1997 г. и включает клинические проявления (фиксированная эритема в области скуловых дуг и щёк —

«бабочка», фотосенсибилизация, язвы в полости рта, неэрозивный артрит, серозиты (плеврит или перикардит), поражение почек (персистирующая протеинурия более 0,5 г/сут или цилиндрурия), поражение нервной системы (судороги или психоз), гематологические изменения (гемолитическая анемия, лимфопения, тромбоцитопения), иммунологические нарушения (наличие антител к нативной ДНК или антитела к Sm ядерному антигену или антифосфолипидные антитела), а также обнаружение антинуклеарных антител (АНА). Для верификации диагноза СКВ необходимо наличие 4 и более из 11 критериев. Данные критерии позволяют верифицировать заболевание с высокой вероятностью [17].

В силу разнообразия клинической картины СКВ, когда на протяжении болезни появляются новые признаки заболевания, а ряд симптомов исчезает, диагностика заболевания бывает крайне затруднена. В связи с этим, иммунологическое обследование рассматривается в качестве основного метода подтверждения диагноза СКВ.

Первым специфичным для СКВ лабораторным тестом было обнаружение LE-клеток, которые образу-

ются при наличии антител, реагирующих с комплексом ДНК-гистон и комплемента. Однако в настоящее время этот показатель не входит в критерии диагноза СКВ из-за его низкой специфичности.

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что иммунофлюоресцентный метод определения антиядерных антител (АНА) более специфичен для СКВ, чем LE-тест. АНА представляют собой семейство аутоантител, связывающихся с нуклеиновыми кислотами и ассоциированными с ними белками. Наряду с СКВ они встречаются более чем у 90% больных диффузными болезнями соединительной ткани, такими как системная склеродермия, дерматополимиозит, болезнь Шегрена, системные васкулиты. Представители этого семейства аутоантител могут быть обнаружены при инфекционных, онкологических заболеваниях и даже у здоровых лиц. Основным механизмом индукции АНА является патологический апоптоз кератоцитов, лимфоцитов и других клеток, который возникает при диффузных болезнях соединительной ткани. К настоящему времени описано более 100 разновидностей АНА, направленных против нуклеиновых кислот, гистонов, белков ядерной мембраны, рибонуклеопротеинов, белков ядрышек и центромер. Для обнаружения АНА используют ряд показателей, измеряемых различными методами (табл. 7).

гноза СКВ. У 70% больных с СКВ отмечен гомогенный тип свечения, реже встречаются гранулярный, цитоплазматический и ядрышковый типы свечения. Как известно, гомогенный тип свечения обусловлен присутствием антител к дсДНК и характеризуется более агрессивным течением СКВ и большей вероятностью поражения почек [18].

Более специфичными иммунологическими маркерами СКВ являются антитела к двуспиральной ДНК (дсДНК) [19]. Для определения антител к дсДНК применяют метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), а также метод непрямой иммунофлюоресценции (ИРИФ), используя в качестве субстрата простейший жгутиковый организм *Crithidia Luciliae*. Известно, что антитела к дсДНК участвуют в патогенезе развития волчаночных васкулитов и люпус-нефрита. Выявлены прямые корреляционные взаимосвязи между уровнем этих антител и циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК) в сыворотке больных СКВ. Частота выявления антител к дсДНК у больных СКВ с различными вариантами течения заболевания представлена в табл. 8.

Важно отметить, что, кроме антител к дсДНК, у 70% больных СКВ в сыворотке крови могут быть обнаружены антитела к односпиральной ДНК. Установлена их роль в патогенезе поражения почек при СКВ.

Таблица 7

Показатели и методы выявления антиядерных антител (АНА)

Показатель	Специфичность	Метод	Цель выявления
LE-клетки	Опсонизирующие АНА к ядрам клеток	Функциональный тест	Скрининг АНА
Антиядерный фактор	АНА против нерастворимых и конформационных антигенов	Непрямая иммунофлюоресценция	Скрининг АНА
Антитела к экстрагируемому ядерному антигену	АНА против растворимых антигенов	Двойная иммунодиффузия контрэлектрофорез, ИФА	Скрининг АНА
Антитела к дсДНК	АНА против нуклеиновых кислот	ИФА, непрямая иммунофлюоресценция, радиоиммунный анализ	Определение конкретных разновидностей АНА
Антитела к рибонуклеопротеинам	Ядерные мишени АНА: Sm, RNP, SS-A SS-B, Jo-1, Scl-70	Двойная иммунодиффузия, контрэлектрофорез, ИФА, иммуноблоттинг. Радиоиммунный анализ	Определение конкретных разновидностей АНА

Основной тест для выявления антиядерных антител — определение антиядерного фактора (АНФ). Основным методом диагностики АНА является определение АНФ методом непрямой иммунофлюоресценции (ИРИФ) с использованием в качестве субстрата клеточной линии HEp-2. При СКВ АНФ встречается у 95–100% больных. При применении человеческих клеточных линий в качестве субстрата для обнаружения АНФ почти у всех больных с СКВ выявляются АНА в значительных титрах (выше 1:160). При обострении СКВ отмечаются высокие титры АНФ, которые на клеточной линии HEp-2 могут составлять 1:1280–1:2540. Определение типа свечения АНФ играет значимую роль в определении про-

гноза СКВ. В современной диагностике СКВ используется определение и других ядерных антител (табл. 9).

Известно, что антитела к Sm-антигену выявляются лишь у 10–30% больных в дебюте СКВ, однако они высоко специфичны для этого заболевания. Антитела к малому ядерному рибонуклеопротеину (RNP) чаще определяются у больных с картиной смешанного заболевания соединительной ткани (феномен Рейно, миозит, плотный отёк кистей). Антитела к Ro/SS-A отмечаются приблизительно у 50% больных с СКВ и определяют клиническое течение заболевания: фотодерматит, лёгочный фиброз, вторичный синдром Шёгрена, лимфопению и тромбоцитопению. Известно, что выявление антител к Ro/SS-A характерно для

Таблица 8
Частота выявления антител к дсДНК у больных СКВ

Клиническое течение СКВ	Частота выявления, %
СКВ	5–55
СКВ с активным люпус-нефритом	89
СКВ с внепочечными проявлениями	56
СКВ, хроническое течение	32

позднего начала СКВ (в возрасте старше 50 лет), протекающей со вторичным синдромом Шёгрена. Антитела к La/SS-B часто сочетаются с антителами к Ro/SS-A у больных с СКВ при наличии сухого синдрома и сохранённой функцией почек [20].

Таблица 9
Частота обнаружения серологических маркеров СКВ

Серологические маркеры	В дебюте СКВ, %	На протяжении СКВ, %
Антиядерные антитела	76	94
Антитела к дсДНК	34	71
Sm	31	49
RNP	21	35
Ro/SS-A	33	67
La/SS-B	27	49
Низкое содержание комплемента	94	77

Важную роль в диагностике СКВ имеет определение антител к гистонам. Эти антитела реагируют с протеиновыми составляющими нуклеосом — ДНК-протеиновых комплексов, формирующих структуры транскрипционно неактивного хроматина. У 70% больных СКВ аутоантитела направлены на гистоны H1 и H2B. Высокие титры антител к гистонам характерны для лекарственно-индуцированной волчанки.

Антитела к кардиолипину наряду с волчаночным антикоагулянтом служат основным серологическим маркером вторичного антифосфолипидного синдрома, развившегося на фоне СКВ [21]. Клиническими проявлениями АФС являются повторные артериальные и венозные тромбозы, тромбоцитопения и самопроизвольный выкидыш. Антитела к кардиолипину в низких и средних титрах отмечаются у 30–40% пациентов с СКВ, что позволяет использовать их в качестве одного из серологических маркеров этого заболевания. Современный опыт иммунологической диагностики СКВ свидетельствует о том, что информативность методов, применяемых для диагностики этого заболевания, повышается при сочетанном выявлении аутоантител, что позволяет оптимизировать обследование больных [22].

Важным методом современной диагностики СКВ является биопсия почек и/или кожи. Информативность морфологического исследования крайне высо-

ка, особенно на ранних стадиях СКВ. Чаще всего для ранней диагностики поражения почек выполняют нефробиопсию. Морфологическая диагностика волчаночного гломерулонефрита необходима для выбора лечебной тактики ведения больных, а также позволяет оценить прогноз заболевания. Для волчаночного гломерулонефрита характерен фибриноидный некроз мезангия и петель клубочка. Отмечается пролиферация клеточных элементов капсулы почки, капилляров и мезангиальных клеток. Значимым морфологическим признаком формирования волчаночного нефрита является симптом «проволочных петель» (отложение иммунных комплексов в базальной мембране капиллярных петель клубочков в процессе фильтрации плазмы) и гиалиновые тромбы (рис. 6).

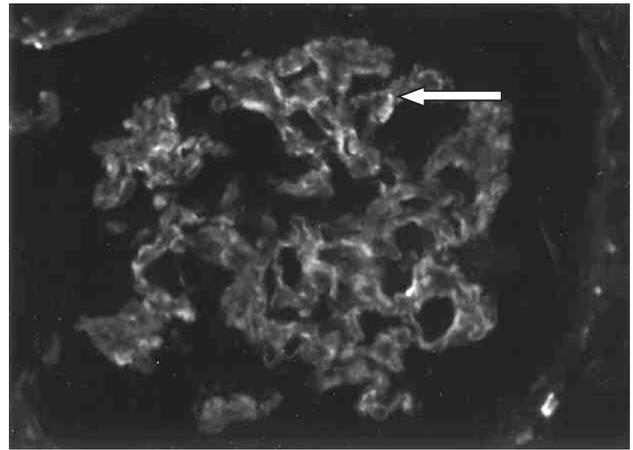


Рис. 6. Иммунофлюоресценция в клубочке почек. Отложения иммунных комплексов в базальной мембране капиллярных петель клубочков

При обнаружении изменений на коже выполняется биопсия кожно-мышечного лоскута. При прямом иммунофлюоресцентном исследовании биоптатов кожи больных СКВ наблюдаются три основных типа отложения иммуноглобулинов и комплемента: АНА *in vivo*, волчаночная полоска и отложения в стенке сосудов дермы. Феномен обнаружения АНА, фиксированных непосредственно в ткани, обозначают как «антиядерные антитела *in vivo*». *In vivo* АНА, обычно представленные иммуноглобулинами класса IgG, окрашивают ядра клеток эпидермиса кожи. Другим характерным и постоянным признаком, обнаруживаемым при иммунофлюоресцентном исследовании биоптатов кожи при СКВ, являются крупногранулярные отложения иммуноглобулинов и комплемента под базальной мембраной эпидермиса. Обнаружение этого феномена в биоптатах кожи носит название «тест волчаночной полоски» (ТВП) и отмечается только при СКВ (рис. 7). ТВП представляет собой накопление иммунных комплексов *in situ*. Высокая специфичность этого метода исследования биоптатов кожи при СКВ позволяет широко использовать его для диагностики.

При исследовании биоптатов кожи при СКВ могут быть обнаружены гранулярные отложения иммуноглобулинов в стенках сосудов. Этот феномен не относится к строго специфичным для СКВ. Морфологи-

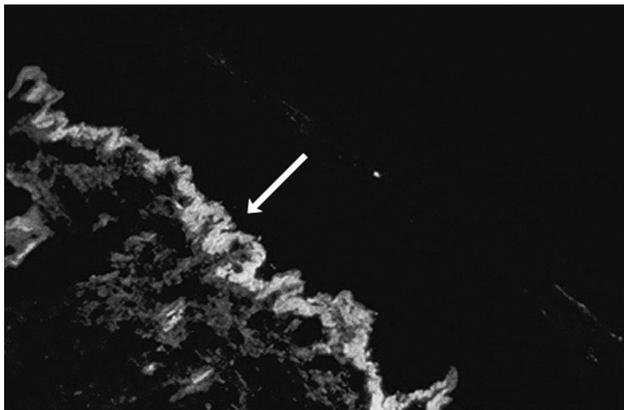


Рис. 7. Иммунофлюоресцентное исследование биоптатов кожи у больной СКВ. Отложения иммуноглобулинов и комплемента под базальной мембраной эпидермиса

ческой особенностью СКВ является развитие генерализованного поражения сосудов. В капиллярах, артериолах и венах отмечается развитие продуктивного васкулита, а при высокой активности воспалительного процесса — фибриноидный некроз сосудистых стенок с формированием микроаневризм. Важная морфологическая характеристика СКВ — поражение ядер клеток, характеризующееся их деформацией, развитием центрального хроматолиза, кариопикнозом, формированием гематоксилиновых телец а, так же их фагоцитозом лейкоцитами (LE-клетки).

Таким образом, ранняя диагностика наиболее распространённых системных аутоиммунных заболеваний, к которым, в первую очередь, относятся РА и СКВ, остаётся не только актуальной для практического здравоохранения, но и требует дальнейшей разработки и совершенствования. Как одно, так и другое заболевание отличается значительной гетерогенностью, что сказывается на формировании иммуновоспалительного процесса, а также основных клинических симптомов и синдромов, выявляемых на начальных этапах развития. Данные, полученные в ходе проспективного наблюдения за больными с РА, позволили обосновать значимость целого ряда иммунологических маркеров для диагностики этого заболевания. К ним относятся РФ, аЦЦП, АКА, АПФ, группа провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и др.), аутоантитела к антигенам эритроцитов, лейкоцитов. Вместе с тем, наиболее надёжными показателями диагностики и прогноза течения РА, а также подходов к выбору тактики лечения являются РФ и аЦЦП. Согласно критериям антиревматической ассоциации России (АРА) наличие позитивности по РФ и аЦЦП включено в прогностически неблагоприятные маркеры течения РА. Наши данные подтверждают

основные положения доктрины АРА в отношении не только развёрнутой стадии течения данного заболевания, но и в плане выделения раннего РА. Несомненно, существенным дополнением к разработанным критериям ранней диагностики РА может служить позитивность по АКА и АПФ, которые относятся к группе АФА. Не менее важно для улучшения иммунологической диагностики РА определение антител к виментину. Вместе с тем, учитывая трудности диагностики РА в дебюте заболевания, у каждого пациента следует определять весь набор иммунологических маркеров болезни исходно и при динамическом наблюдении, поскольку совместное определение РФ и АФА существенно повышает их диагностическую значимость. Понятно, что диагностика ранних этапов формирования РА связана и с совершенствованием лучевых методов обследования суставов. Применение МРТ с внутривенным контрастным усилением хелатами гадолиния существенно улучшает диагностику данного заболевания.

Что касается СКВ, то внедрение таких методов как иммунофлюоресцентное исследование биоптатов кожи с выявлением крупногранулярных отложений иммуноглобулинов и комплемента под базальной мембраной эпидермиса («тест волчаночной полоски»), наряду с определением экстрагируемых ядерных антигенов, антител к двуспиральной ДНК и АНФ позволяет существенно улучшить диагностику заболевания, когда у пациентов не удаётся выявить классические иммунологические критерии — LE-клетки и клеточный волчаночный феномен. Это особенно важно при сочетании СКВ с другими системными аутоиммунными заболеваниями.

Несмотря на определённые успехи в повышении диагностической эффективности существующих иммунологических, лучевых и морфологических методов обследования пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями, существует необходимость в дальнейшем поиске более информативных диагностических маркеров этой патологии. Скорее всего, они будут выявляться на основании иммуногенетических и иммуномолекулярных методов исследования. Имеющиеся в литературе сведения дают основания предполагать, что важную роль в прогнозировании течения системных аутоиммунных заболеваний будет играть иммунофенотипирование целого ряда клеток, определение мРНК не только цитокинов, но и хемокинов, а также точечных мутаций генов ряда цитокинов. Однако эти исследования не закончены и требуют объединения усилий специализированных ревматологических центров для обоснования целесообразности их внедрения в практическое здравоохранение.

Литература

1. Эрдес Ш.Ф. и др. Статистически-картографическое моделирование распространенности ревматических болезней среди населения различных регионов Российской Федерации // Терапевтический архив.— 2004.— Т. 76, № 5.— С. 40–45.
2. Беляева И. Б., Мазуров В.И., Трофимова Т.Н. Ранний ревматоидный артрит. Принципы диагностики и лечения. СПб.: «Издательский дом СПбМАПО», 2007.— 102 с.

3. Соколова В.В. и др. Клинико-иммунологические взаимосвязи при раннем ревматоидном артрите // Медицинская иммунология.— 2007.— Т. 9, № 6.— С. 635–643.
4. Лапин С.В., Тотолян А.А. Антинуклеарные антитела: лабораторные тесты и диагностическое значение // Медицинская иммунология.— 2001.— Т. 3, № 1.— С. 35–42.
5. Лапин С.В., Тотолян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика ревматических заболеваний. СПб.: «Человек».— 2006.— 128 с.
6. Маслянский А. Л. и др. Антикератиновые антитела и антиперинуклеарный фактор являются маркером агрессивного течения ревматоидного артрита // Медицинская иммунология.— 2003.— Т. 5, № 5–6.— С. 599–608.
7. Клиническая ревматология. Руководство для практических врачей под ред. В.И.Мазурова. Санкт-Петербург.: «Фолиант», 2005.— С. 165–182.
8. Болезни суставов. Руководство для врачей / Под ред. В.И. Мазурова.— Санкт-Петербург: «Спецлит», 2008.— 397 с.
9. Combe B. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of task force of the European Standing Committee for International Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis; online 5 Jan 2006.
10. Goldbach-Mansky R. et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset // Arthritis Res.— 2000.— Vol. 2.— P. 236–243.
11. Laura D Carbone et al. The relationship of antiresorptive drug use to structural findings and symptoms of knee osteoarthritis. // Arthritis and rheumatism.— 2004.— Vol. 50 (11).— P. 3516–25.
12. Smolen J.S. et al. A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis: aggressive therapy, methotrexate and quantitative measures // Clin. Exp. Rheumatol.— 2003.— Vol. 21 (suppl. 31).— P. 209–210
13. Forslind K. et al. BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP) // Ann. Rheum. Dis.— 2004.— Vol. 63.— P. 1090–1095.
14. Quinn M. A. et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial// Arthritis Rheum. 2005 — Vol. 52.— P. 27–35.
15. Tehranzadeh J. et al. MRI of Large Intraosseous Lesions in Patients with Inflammatory Arthritis // AJR.— 2004.— Vol. 183.— P. 1453–1463.
16. Boutry N. et al. High-Frequency Ultrasonographic Examination of the Finger Pulley System. // J Ultrasound Med. —2005.— Vol.24.— P. 1333–1339.
17. Клиническая ревматология. Руководство для практических врачей под ред. В.И. Мазурова.— Санкт-Петербург.: «Фолиант», 2001.— С. 231–250.
18. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани.— М.: Медицина, 2004.— С. 253–341.
19. Egner W. Antibodies to DNA // The New England journal of medicine.— 1998.— Vol. 338.— P. 1359–1368.
20. Ревматология. Клинические рекомендации. /Под ред. Е.Л.Насонова.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.— С. 419–448.
21. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром.— М.: Литтерра. 2004.— 213 с.
22. Диффузные болезни соединительной ткани. Руководство для врачей. / Под ред. В.И.Мазурова.— Санкт-Петербург.: «Спецлит», 2009.— С.41–60.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ТЕРМИЧЕСКУЮ ТРАВМУ

О.В.Филиппова, К.А.Афоничев, А.Г.Баиндурашвили, Д.С.Буклаев, А.М.Аристов
ФГУ «НИДОИ им. Г.И.Турнера Росмедтехнологий», Санкт-Петербург, Россия

THE REMOTE RESULTS OF CHILDREN TREATMENT AFTER THERMAL INJURY

O.V.Philippova, K.A.Afonichev, A.G.Baindurashvilly, D.S.Buklajev, A.M.Aristov
Federal State Institute «Children's Orthopedic Scientific Research Institute after G.I.Turner of Rosmedtechnology», Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2009 г.

Резюме. Статья посвящена анализу отдаленных результатов лечения детей, перенесших термическую травму, и основных причин неудовлетворительных результатов лечения, которые повлекли за собой значительные функциональные ограничения и привели к повторному обращению за медицинской помощью. Исследование обозначило наиболее важные звенья хирургического и консервативного лечения, отступление от которых ведет к возникновению, прогрессированию или рецидиву деформации.

Ключевые слова: термическая травма, гипертрофические рубцы, рубцовые деформации.

Summary. The article is devoted to the analysis of afterhistory of treatment of children who had heat injury and the main cause of unsatisfactory aftereffects of cure, which led to considerable functional constraints and resulted in repeated seeking medical advice. The conducted research specifies the most important parts of surgical and conservative treatable, deviation from which leads to the emergence, progression or recurrence of deformation.

Key words: heat injury, hypertrophic scars, cicatricial deformities.

Введение. Гипертрофические рубцы являются медицинской и во многом хирургической проблемой, особенно у пациентов детского возраста. Детский скелет растет и развивается, и патологические рубцы, которые всегда отстают в росте от нормальных тканей, нередко вызывают развитие вторичных деформаций опорно-двигательного аппарата: стойких контрактур, фиброзных анкилозов, подвывихов и вывихов в суставах, искривление длинных трубчатых костей. Количество послеожоговых деформаций, в том числе и тяжелых, остается значительным, что обуславливает актуальность обсуждаемой проблемы и необходимость стандартизации подходов к тактике лечения.

Целью исследования явился анализ отдаленных результатов лечения термической травмы и ее последствий, выявление основных причин неудовлетворительных функциональных и косметических результатов.

Пациенты и методы. За период с мая 2008 г. по май 2009 г. в клинике пластической и реконструктивной хирургии ФГУ «НИДОИ им. Г.И.Турнера» пролечено 57 детей, поступивших из регионов с рубцовыми деформациями различных локализаций. Накопленный клинический материал позволил выделить наиболее часто встречающиеся деформации и сформировать четыре основные группы больных детей:

- 1) с контрактурами пальцев кистей;
- 2) с прогрессирующими контрактурами крупных суставов;
- 3) с деформациями молочных желез;
- 4) с вторичными изменениями костно-суставного аппарата.

Для осуществления поставленной цели анализировали анамнез, клиническую картину, данные рентгенологического и ультразвукового исследований.

Для формулировки диагноза использовали структурную классификацию контрактур:

- 1) дерматогенные;
- 2) десмогенные — вследствие сморщивания фасций и связок;
- 3) тендогенные — рубцовое перерождение и укорочение сухожильных влагалищ и сухожилий;
- 4) миогенные — рубцовое перерождение мышц, снижение их эластичности, нарушение иннервации;
- 5) артрогенные — деформация суставных поверхностей, внутрисуставные спайки, рубцовое сморщивание капсулы сустава.

Для функциональной характеристики контрактуры использовали классификацию Б.В.Парина (1946):

- I степень — незначительное затруднение функции конечности при предельных движениях;
- II степень — ограничение движений наполовину;
- III степень — резкое ограничение функции сустава;
- IV степень — полное или почти полное отсутствие движений, вызванное срастанием двух плоскостей.

Результаты исследования. Дети с контрактурами пальцев кистей составили наиболее многочисленную 1 группу — 18 человек. Сроки, прошедшие с момента получения термической травмы, колебались от 5 месяцев до 1,5 лет. Количественное распределение выявленных деформаций представлено в таблице 1.

Наиболее часто встречалась сгибательная контрактура пальцев у детей, перенесших ожоги IIIа–IIIб степеней ладонной поверхности кистей. Во всех случаях ожоги ладонной поверхности заживали самостоятельно с образованием продольных тянущих рубцов, которые обуславливали развитие сгибательных контрактур II–III степеней в первое полугодие после травмы. В ряде случаев уже через 5–6 месяцев после трав-

Таблица 1
Распределение деформаций, обусловленных термической травмой

Вид деформации	Количество случаев, %
Сгибательная контрактура	66,6
Сгибательно-разгибательная контрактура	5,5
Синдактилия	5,5
Сочетанная деформация	22,2

мы выявлялась сгибательная контрактура IV степени (рис. 1). У детей, поступивших на лечение до 6–8 месяцев от начала формирования контрактур, последние в большинстве случаев носили дерматогенный



Рис. 1. Сгибательно-разгибательная контрактура пальцев кистей IV степени

характер и устранение тянущего рубца приводило к полному восстановлению функции (рис. 2).

Сгибательно-разгибательные контрактуры развивались после ожогов тыльной и ладонной поверхностей кистей и в ряде случаев сочетались с базальными синдактилиями, которые ограничивали амплитуду движений в пястно-фаланговых суставах и препятствовали противопоставлению первого пальца. Кожные перепонки в межпальцевых промежутках зачастую были представлены прижившими рубцово измененными расщепленными аутоотрансплантатами.

Наиболее частые причины развития контрактур кистей представлены в таблице 2.

Необходимо отметить, что большое количество мелких суставов, тонко организованный мышечно-сухожильный аппарат, относительно небольшой объем мягких тканей и поверхностное расположение функционально важных анатомических структур кисти создают предпосылки для глубокого воздействия повреждающих агентов и раннего развития вторичных деформаций. Согласно нашим наблюдениям, контрактуры пальцев III–IV степеней нередко развиваются уже в первые 5–6 месяцев после получения травмы.

Исходя из изложенного, основными звеньями успешного лечения мы считаем:

- 1) раннее оперативное лечение;
- 2) первоочередное устранение разгибательного компонента контрактуры;
- 3) восстановление функции первого пальца;
- 4) создание полноценного покрова над суставами и сухожилиями;
- 5) при необратимой утрате подвижности в суставе — артродез в функционально выгодном положении;



Рис. 2. Результат хирургического лечения

- 6) послеоперационная фиксация кисти в положении достигнутой коррекции (гипс, термопластик, спицы);

- 7) раннее расширение двигательного режима (разработка пассивных и активных движений);

- 8) применение компрессионных перчаток, противорубцовой терапии.

Таблица 2
Ведущие причины развития контрактур кистей

Фактор	%
Неправильная иммобилизация или ее отсутствие	100
Позднее начало функциональной реабилитации	66,6
Отсутствие консервативной противорубцовой терапии	77,8
Отсутствие динамического наблюдения за ребенком	100

Во вторую группу вошли 17 пациентов с рубцовыми контрактурами крупных суставов I–IV степени. Время, прошедшее с момента травмы, составило от 8 месяцев до 2 лет. Распределение контрактур по сегментам представлено в таблице 3.

Таблица 3
Распределение контрактур по сегментам

Локализация	%
Шея	17,6
Плечевой сустав	11,76
Локтевой сустав	17,78
Лучезапястный сустав	17,6
Голеностопный сустав	23,5
Сочетанная деформация	11,76
Всего	100

Наиболее тяжелыми были контрактуры шеи. Сочетанные контрактуры были представлены поражением соседних суставов одного сегмента — плечевого и лучезапястного суставов, локтевого и лучезапястного суставов.

Формирование контрактур зачастую было связано с невыполнением свободной кожной пластики в период лечения термической травмы и длительным (в течение 2,5–4 месяцев) самостоятельным заживлением раны путем рубцового стяжения с формированием грубых гипертрофических рубцов (рис. 3, 4).



Рис. 3. Гипертрофический изъязвляющийся рубец, деформирующий область локтевого сустава



Рис. 4. Результат хирургического лечения

При осмотре рубцы были трофически изменены, на поверхности в ряде случаев выявлялись эрозии (рис. 5). Отсутствие правильной иммобилизации сегментов (в положении противодействия развивающейся контрактуры) так же приводило к уменьшению истинных размеров раневого дефекта из-за его рубцового сокращения, неадекватному объему кож-

ной пластики и фиксации суставов в порочном положении. Особое значение правильная иммобилизация приобретает при лечении ожогов шеи, со стороны которой во всех случаях мы наблюдали сгибательные контрактуры III–IV ст. (рис. 6). Нередко контрактуры формировались вследствие пересадки на область сустава сетчатых кожных трансплантатов, которые больше, чем сплошные, подвержены избыточному рубцеванию и ретракции. Такая тактика может быть оправдана при обширных поражениях, связанных с дефицитом донорских ресурсов, однако в описываемых нами случаях ожоги были ограниченными по площади.

Основные факторы, обуславливающие неудовлетворительные результаты лечения, представлены в таблице 4.

Таблица 4
Причины неудовлетворительных результатов лечения

Фактор	%
Длительное самостоятельное заживление раны	41,2
Неправильная иммобилизация или ее отсутствие	35,3
Пластика сетчатыми кожными ауто-трансплантатами в области сустава	17,6
Отсутствие динамического наблюдения	23,5

В связи с изложенным возникает необходимость еще раз обозначить основные принципы профилактики развития контрактур в функционально активных зонах:

- 1) выполнение кожной пластики по показаниям в адекватные сроки;
- 2) использование сплошных расщепленных ауто-трансплантатов при отсутствии дефицита донорских ресурсов;



Рис. 5. Трофические изменения гипертрофических рубцов

- 3) поперечное расположение кожных ауто-трансплантатов, перпендикулярно к оси сокращения мышц;
- 4) иммобилизация конечности в положении противодействия ретракции.



Рис. 6. Сгибательная контрактура шеи III–IV степени

В третью группу вошло 12 пациенток, перенесших ожоги передней поверхности грудной клетки в возрасте до 7 лет. Сроки с момента травмы до поступления в клинику пластической и реконструктивной хирургии составили от 2 до 10 лет. Кроме значительного ухудшения эстетических характеристик, в 50% случаев наблюдалась дистопия молочной железы на стороне поражения. Нарушение топики молочной железы наблюдалось при обширных плоскостных рубцах, которые вызывали расплывание, деформацию и фрагментацию железистой ткани (рис. 7). Длитель-



Рис. 7. Рубцовая дистопия молочной железы

ное существование таких рубцов создает предпосылки для неправильного роста и развития молочной железы и ее протоковой системы, поэтому они нуждаются

ся в раннем устранении, в отличие от единичных рубцовых тяжей. Развитие обширных плоскостных рубцов также было связано с длительным существованием гранулирующих ран в результате консервативного лечения. В 25% случаев наблюдался рецидив деформации после попытки ее устранения иссечением рубцового массива в сочетании с острой дермотензией. Такая тактика приводила к краевому некрозу перемещаемых лоскутов и неудовлетворительному результату. Кожа на грудной клетке исходно находится в натяжении и имеет ограниченную смещаемость, поэтому предварительно необходимо создавать запас полноценных тканей с помощью экспанدرной дермотензии и снижать нагрузку на кожный шов за счет послойного ушивания подкожных тканей.

В четвертую группу вошло 10 пациентов с наиболее тяжелыми деформациями, требующими в ряде случаев многоэтапного ортопедо-хирургического лечения, у которых в связи с длительным существованием грубых рубцов в процессе роста развились вторичные деформации костно-суставного аппарата. Деформации развивались в сроки от 1,5 до 5 лет после термической травмы и были представлены фиброзными анкилозами, подвывихами и вывихами в суставах. Фиброзные анкилозы во всех случаях наблюдались в суставах кистей и стоп, были связаны с длительным ограничением подвижности из-за необоснованно длительной иммобилизации. Постепенно развивалась стойкая органическая контрактура при отсутствии наблюдения и функциональной реабилитации. Подвывихи и вывихи в суставах также были связаны с прогрессирующими вторичными изменениями сухожильно-мышечного аппарата (рис. 8). В связи с ретракцией и фиброзом околосуставных тканей для устранения деформации

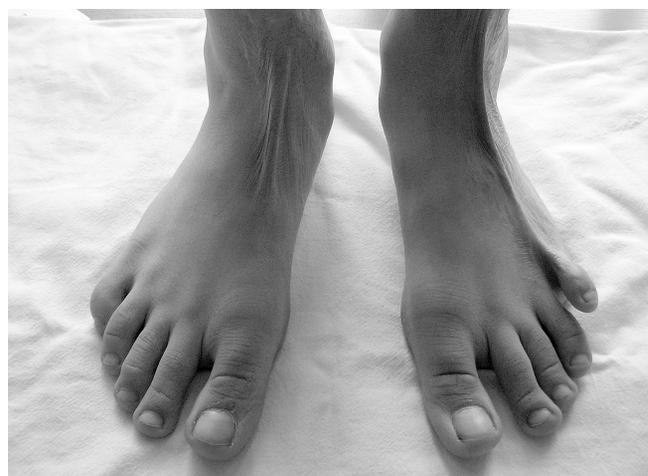


Рис. 8. Вторичные изменения скелета стопы

требовалось удлинение мышц и сухожилий, выполнение капсулотомии и наложение компрессионно-дистракционного аппарата. В ряде случаев были выявлены изменение топики сосудов, снижение кровообращения в связи с перегибом и рубцово-спаечным процессом вокруг сосуда. Это делало невозможным одноэтапное устранение деформации и требовало длительного лечения. Кроме того, длительно существующее нарушение анатомо-топографических соотношений

в суставах и неправильное распределение нагрузки на костно-суставной аппарат приводило к изменению формы костей и к их частичной гипоплазии. Ведущими факторами в развитии таких деформаций во всех случаях являлись отсутствие динамического врачебного наблюдения и неосведомленность родителей.

Заключение. Наиболее частыми деформациями, развивающимися после термического поражения, являются сгибательные контрактуры пальцев кистей. Значительную часть деформаций составляют контрактуры голеностопного, лучезапястного, локтевого суставов и сгибательные контрактуры шеи.

Проведенное исследование подчеркивает первоочередное значение правильной иммобилизации пораженных сегментов и ранней функциональной реабилитации в профилактике развития контрактур,

а также акцентирует внимание на сроках самостоятельного заживления ран. Необоснованная выжидательная тактика лечения раны, особенно в функционально активных зонах, как правило, ведет к избыточному рубцеванию и прогрессированию контрактуры по мере роста ребенка.

Отсутствие динамического наблюдения за ожоговым реконвалесцентом, особенно в период активного роста, и неправильное планирование ортопедо-хирургического лечения становятся причиной разрыва взаимодополняющей связи между хирургическим и консервативными этапами лечения. Как следствие, формирующиеся вторичные деформации скелета увеличивают объем и кратность необходимых реконструктивных вмешательств, а также ухудшают окончательный прогноз лечения.

Литература:

1. *Парин Б.В.* Оперативное лечение рубцовых контрактур.— Опгиз., 1946.— 72 с.
2. *Воздвиженский С.И., Ямалутдинова А.А., Герасимова Т.В.* Значение реабилитации детей с термической травмой // Матер. VII Всерос. науч.-практ. конф. по проблеме термических поражений.— Челябинск, 1999.— С. 276.
3. *Дольницкий О.В.* Послеожоговые деформации у детей и их хирургическое лечение.— Киев: Здоровье, 1971.— 139 с.
4. *Королев П.В., Ткаченко Е.И. и др.* Значение своевременного лечения термической травмы в функционально-активных зонах у детей // Проблемы термической травмы у детей и подростков.— Екатеринбург, 2003.— С. 137.
5. *Мишакова Т.В., Остапенко В.И., Чадов В.И. и др.* Возможности компрессионной терапии в комплексной реабилитации послеожоговых патологических рубцов у детей с термической травмой. // Матер. Междунар. конгр. «Комбустиология на рубеже веков».— М., 2000.— С.180.
6. *Островский Н.В., Белянина И.Б., Якунин Г.С.* Выбор сроков и методов устранения рубцовых деформаций у детей / Н.В.Островский // Проблемы термической травмы у детей и подростков.— Екатеринбург, 2003.— С. 140.
7. *Balasubramani M. Kumar R.T., Babu M.* Skin substitutes // Burns.— 2001.— Vol. 27.— P. 534–544.
8. *Dantzer E. Querval P., Salinier L. et al.* Dermal regeneration template for deep hand burns: clinical utility both early grafting and reconstructive surgery // Br. Assoc. Plast. Surg.— 2003.— Vol. 56.— P. 764–777.
9. *Sheridan R.L. Hegarty M., Tompkins R.G. et al.* Artificial skin in massive burns — results to ten years / R.L.Sheridan, // Eur. J. Plast. Surg.— 1994.— Vol. 17.— P. 91–93.

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С ИБС И БЕССИМПТОМНЫМ ПЕРИКАРДИАЛЬНЫМ ВЫПОТОМ НА ФОНЕ СИНУСОВОГО РИТМА И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

В.И.Новиков, Т.Н.Новикова

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

THE HEMODYNAMIC FEATURES IN PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC PERICARDIAL EFFUSION WITH SINUS RHYTHM AND ATRIAL FIBRILLATION

V.I.Novikov, T.N.Novikova

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© В.И.Новиков, Т.Н.Новикова, 2009

Резюме. При помощи эхокардиографии обследована группа больных с ИБС и бессимптомным перикардальным выпотом. Выявлены начальные гемодинамические сдвиги, пропорциональные объему выпота и состоящие в изменении митрального и трикуспидального кровотока. Характер изменений указывает на повышение давления наполнения, которое может быть причиной накопления выпота. На фоне фибрилляции предсердий гемодинамические сдвиги оказались более выраженными, а взаимосвязи между ними и объемом перикардального выпота более тесными, чем при синусовом ритме. Установлено, что причиной этого является не сама фибрилляция предсердий, а более высокая ЧСС, наблюдавшаяся при данном нарушении ритма.

Ключевые слова: перикардит, перикардальный выпот, гемодинамика, митральный кровоток, трикуспидальный кровоток.

Summary. The group of patients with IHD and asymptomatic pericardial effusion was inspected by echocardiography. The early hemodynamic changes proportional to the volume of the effusion and expressed in modifications of mitral and tricuspid flows were detected in this patients. The features of this findings creates the increase of the left ventricle filling pressure, which can be the reason of the effusion accumulation. The hemodynamic changes were more significant and its correlation with the volume of effusion were more close in patients with atrial fibrillation then with sinus rhythm. As was found it can be explained not by atrial fibrillation but more increased heart rate in this kind of arrhythmia.

Key words: pericarditis, pericardial effusion, hemodynamics, mitral flow, tricuspid flow.

Эхокардиографический метод исследования позволяет выявить даже самое незначительное количество жидкости в перикардальном пространстве [1–3]. С внедрением данного метода выяснилось, что умеренное увеличение объема перикардальной жидкости, не представляющее жизненной угрозы и не вызывающее гемодинамических сдвигов, наблюдается у многих пациентов и бывает связано с самыми разнообразными состояниями, в частности с наличием ИБС [4, 5]. Клинически незначимое накопление перикардальной жидкости не дает повода к углубленным исследованиям, в связи с чем факторы, способствующие ее появлению, обычно остаются неясными. Ряд авторов допускает возможность образования гидроперикарда вследствие гемодинамических сдвигов [2, 6], однако мы не встретили работ, посвященных влиянию на накопление жидкости нарушений сердечного ритма. С другой стороны, не исключена возможность влияния перикардита на развитие аритмии [7, 8]. Наиболее чувствительным методом определения гемодинамических сдвигов при различных формах перикардитов является доплеровский анализ потоков через атриовентрикулярные клапаны сердца [2, 9]. В связи с этим мы предприняли попытку с помощью данного метода оценить особенности гемодинамики у пациентов с ИБС и небольшим количеством жидкости в перикардальном пространстве.

Материал и методы. Обследованы 97 больных с ИБС, находившихся на лечении в городской Покровской больнице Санкт-Петербурга, у которых при эхокардиографическом исследовании был выявлен небольшой или умеренный избыток перикардальной жидкости в области задней стенки (диастолическая дистанция между листками перикарда 2–15 мм). Среди пациентов было 54 мужчины и 43 женщины в возрасте от 43 до 86 лет (в среднем $60,5 \pm 12,6$ лет). У большинства пациентов имела место стенокардия напряжения I–III функциональных классов. 28 больных в различные сроки перенесли инфаркт миокарда. У 55 больных (56,7%) сохранялся синусовый ритм. У остальных 42 (43,3%) основным ритмом была фибрилляция предсердий, при этом у 31 больного имела место постоянная форма, а у остальных 11 при обследовании наблюдался очередной пароксизм. Ни у одного из пациентов не выслушивался шум трения перикарда, не наблюдалось типичных для перикардита изменений ЭКГ, отсутствовали клинические признаки повышения давления в перикардальном пространстве.

У всех пациентов выполнено эхокардиографическое исследование по стандартной методике на аппарате Acuson 128 XP в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах. В одномерном режиме измерялись диастолический (ЛЖд) и систолический размеры левого желудочка, диастолический размер правого желудочка, размер левого предсердия, митральносептальная

сепарация (EPSS). Рассчитывали показатель фракции выброса левого желудочка (ФВ). При двухмерной эхокардиографии измеряли размер правого предсердия, а также диастолический и систолический объемы левого желудочка, которые использовали для расчета ФВ у больных с очаговыми изменениями. Импульсный и непрерывный доплеровские режимы использовали для измерения скорости раннего диастолического кровотока на митральном и трикуспидальном клапанах (V_{Emk} и V_{Etк}) и времени замедления раннего диастолического потока на этих клапанах (DT_{mk} и DT_{tk}).

Для общей оценки количества перикардиальной жидкости в режиме двухмерной эхокардиографии в парастернальном продольном и верхушечном четырехкамерном сечении во время диастолы оценивали наличие жидкости в области задней, передней и боковой стенок левого желудочка, а также в области правого предсердия. В режиме одномерной эхокардиографии измеряли диастолическую дистанцию между листками перикарда в области задней стенки (ДДзс). По результатам этого измерения больные были разделены на 3 подгруппы: 1-я подгруппа — расстояние между листками менее 5 мм, 2-я подгруппа — 5–7 мм, 3-я подгруппа — 8 мм и более.

Материал статистически обработан с помощью пакета Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение. При сравнении подгрупп пациентов с синусовым ритмом и с фибрилляцией предсердий выяснилось, что средняя величина ДДзс в обеих подгруппах была одинаковой и составила, соответственно, $4,5 \pm 2,5$ мм и $4,5 \pm 2,9$ мм. Распределение пациентов в подгруппах по степени увеличения ДДзс также было практически одинаковым. Таким образом, по количеству жидкости в перикардиальном пространстве подгруппы не различались.

Результаты сравнения эхокардиографических показателей при синусовом ритме и при фибрилляции предсердий представлены в таблице 1.

характеристиками трансмитрального и транстрикуспидального потоков. Они указывали на тенденцию к формированию рестриктивного типа кровотока при фибрилляции предсердий, означающему более высокое давление наполнения желудочков, закономерное для аритмии данного вида. С другой стороны, повышение давления наполнения могло быть связано и с накоплением перикардиальной жидкости, снижающей возможность диастолического расширения желудочков [3]. В связи с этим мы сравнили эхокардиографические показатели в трех подгруппах с различной степенью увеличения диастолической дистанции между листками перикарда в области задней стенки отдельно для больных с синусовым ритмом и с фибрилляцией предсердий (табл. 2, 3).

Как видно из таблиц, у больных с синусовым ритмом не наблюдалось достоверных различий между подгруппами, за исключением более высокой величины V_{Emk} у пациентов 3-й подгруппы. У пациентов с фибрилляцией предсердий картина была иной: во-первых, большая ДДзс наблюдалась при достоверно больших средних величинах ЧСС, размеров правого желудочка, левого и правого предсердий. Во-вторых, увеличение скорости раннего диастолического кровотока на митральном и трехстворчатом клапанах, а также более короткое время замедления кровотока на обоих клапанах наблюдалось именно у пациентов с наибольшей ДДзс, что позволило предположить влияние этого фактора на изменение кровотока через атриовентрикулярные клапаны. В пользу данного предположения косвенно свидетельствовало и наличие корреляционных связей между количеством жидкости в области задней стенки и показателями митрального и трикуспидального потоков при фибрилляции предсердий и при синусовом ритме. Результаты представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, корреляционные связи между VE и DT митрального и трикуспидального клапанов, с одной стороны, и ДДзс, с другой стороны,

Таблица 1

Показатели ЭхоКГ у пациентов с синусовым ритмом и с фибрилляцией предсердий

Показатель	Синусовый ритм, (n=55)	Фибрилляция предсердий, (n=42)	p
ЧСС, уд. в 1 мин	83,3±18,3	106,9±25,1	<0,001
ЛЖд, мм	50,0±8,9	52,9±6,9	0,096
ПЖ, мм	24,3±6,4	29,3±7,1	<0,001
ЛП, мм	42,8±6,3	53,6±6,4	<0,001
ПП, мм	41,2±6,5	47,9±6,9	<0,001
EPSS, мм	9,0±7,0	9,2±5,5	0,862
ФВ, %	59,2±19,4	53,9±14,2	0,151
V _{Emk} , см/с	79,2±21,3	102,3±36,3	<0,001
TD _{mk} , мс	231,5±78,2	184,6±49,8	0,001
V _{Etк} , см/с	52,5±12,9	69,5±17,3	<0,001
TD _{tk} , мс	218,8±66,1	181,9±45,3	0,003

В группе пациентов с фибрилляцией предсердий ЧСС, размеры обоих предсердий и правого желудочка оказались достоверно большими. Кроме того, высоко достоверными оказались различия между харак-

при синусовом ритме практически отсутствовали. В то же время, на фоне фибрилляции предсердий наблюдались достоверные положительные связи между ДДзс и величиной VE на митральном и трикуспидальном

Таблица 2

Показатели ЭхоКГ у пациентов с синусовым ритмом при различном объеме перикардиального выпота

Показатель	Подгруппа 1-я, n=34	Подгруппа 2-я, n=13	Подгруппа 3-я, n=8	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
ЧСС, уд. в 1 мин	80,7±15,5	85,8±20,4	90,1±25,5	0,401	0,197	0,599
ЛЖд, мм	51,2±9,7	47,0±8,2	48,4±7,8	0,164	0,434	0,739
ПЖ, мм	25,1±6,8	23,6±5,5	22,6±5,5	0,480	0,328	0,730
ЛП, мм	43,1±6,5	42,9±7,0	41,5±5,6	0,938	0,536	0,628
ПП, мм	41,1±6,9	40,4±4,6	43,1±6,0	0,744	0,408	0,338
EPSS, мм	9,8±7,7	7,5±5,9	9,4±6,7	0,339	0,882	0,571
ФВ, %	59,9±17,7	56,2±22,3	56,9±23,3	0,566	0,701	0,935
VE _{мк} , см/с	78,0±22,3	74,1±21,4	92,9±10,7	0,567	0,076	0,050
TD _{мк} , мс	233,4±84,3	229,5±79,8	226,3±51,6	0,879	0,819	0,929
VE _{тк} , см/с	50,1±10,7	55,2±17,2	58,1±12,8	0,232	0,116	0,607
TD _{тк} , мс	216,9±67,4	220,1±76,4	225,3±47,0	0,884	0,752	0,865

Таблица 3

Показатели ЭхоКГ у пациентов с фибрилляцией предсердий при различном объеме перикардиального выпота

Показатель	Подгруппа 1-я, n=27	Подгруппа 2-я, n=9	Подгруппа 3-я, n=6	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
ЧСС, уд. в 1 мин	103,4±25,4	100,9±18,4	131,3±20,1	0,782	0,012	0,018
ЛЖд, мм	52,6±6,3	53,2±6,5	54,2±7,9	0,817	0,608	0,787
ПЖ, мм	27,4±6,2	27,0±7,3	38,2±5,2	0,857	<0,001	0,002
ЛП, мм	50,7±6,0	54,9±5,3	59,3±8,2	0,091	0,004	0,183
ПП, мм	45,8±6,9	48,3±5,2	52,5±9,1	0,349	0,039	0,259
EPSS, мм	8,2±4,5	9,3±6,1	11,7±7,7	0,593	0,162	0,414
ФВ, %	56,8±14,8	51,9±15,3	52,0±17,1	0,406	0,488	0,989
VE _{мк} , см/с	93,6±28,2	108,8±42,1	131,3±47,9	0,260	0,020	0,222
TD _{мк} , мс	198,1±52,2	172,2±32,7	142,5±32,9	0,157	0,012	0,234
VE _{тк} , см/с	64,5±14,7	71,2±15,1	89,3±18,5	0,260	<0,001	0,031
TD _{тк} , мс	194,1±46,2	172,6±36,2	141,0±25,1	0,191	0,008	0,163

клапанах, а также достоверные отрицательные связи ДДзс с величиной DT (также на обоих клапанах).

Таким образом, выявленные нами различия между пациентами с синусовым ритмом и с фибрилляцией

сердцах, в области которых происходит наибольшее выпотевание жидкости [3, 6].

Пытаясь уточнить механизм связей между фибрилляцией предсердий и накоплением жидкости, мы

Таблица 4

Корреляции между ДДзс и показателями трансмитрального и транстрикуспидального потоков у больных с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий

Показатели	Характер ритма сердца			
	синусовый ритм (n=55)		фибрилляция предсердий (n=42)	
	г	р	г	р
VE _{мк}	0,24	0,078	0,38	0,013
TD _{мк}	-0,11	0,412	-0,38	0,014
VE _{тк}	0,19	0,175	0,51	0,001
TD _{тк}	-0,06	0,681	-0,38	0,012

предсердий указывают на наличие связей между объемом перикардиальной жидкости и гемодинамическими сдвигами у лиц с фибрилляцией предсердий. Поскольку при синусовом ритме такие связи не были обнаружены, это могло означать, что фибрилляция предсердий прямо или косвенно влияет на накопление жидкости в перикардиальном пространстве, в частности, в связи с более высоким давлением в пред-

сердиях, в области которых происходит наибольшее выпотевание жидкости [3, 6].

Из таблицы 5 видно, что у больных с фибрилляцией предсердий количество перикардиальной жидкости имело прямые связи с ЧСС и размерами предсердий, в то время как связи с показателями сократимо-

Корреляции между ДДзс и показателями сократимости, размерами предсердий и ЧСС у больных с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий

Показатели	Синусовый ритм (n=55)		Фибрилляция предсердий (n=42)	
	г	р	г	р
ЧСС	0,10	0,447	0,36	0,020
ЛП	-0,11	0,442	0,53	<0,001
ПП	0,09	0,528	0,39	0,011
EPSS	-0,02	0,862	0,16	0,332
ФВ	-0,07	0,603	-0,02	0,880

сти не наблюдалось. У больных с синусовым ритмом величина ДДзс не имела связи ни с одним из исследованных показателей.

Напомним, что средняя величина ЧСС в подгруппе с синусовым ритмом составляла $83,3 \pm 18,3$ уд. в 1 мин, а в подгруппе с фибрилляцией предсердий — $106,9 \pm 25,1$ уд. в 1 мин. Можно предположить, что ЧСС способна влиять на накопление перикардиальной жидкости только при величине более 90–100 уд./мин. В связи с этим мы проанализировали распределение пациентов с различным количеством перикардиальной жидкости и ЧСС менее 95 уд./мин и более или равной 95 уд./мин на фоне синусового ритма и фибрилляции предсердий. Результаты представлены на рисунке.

кости во всей обследованной группе, мы провели факторный анализ (ANOVA, main effects), сравнив влияние факторов фибрилляции предсердий, ЧСС и размеров обоих предсердий на величину ДДзс. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6

Результаты анализа факторов, влияющих на ДДзс

Факторы	F	р
Фибрилляция предсердий	0,39	0,533
ЧСС	4,33	0,040
ЛП	0,92	0,341
ПП	0,79	0,375

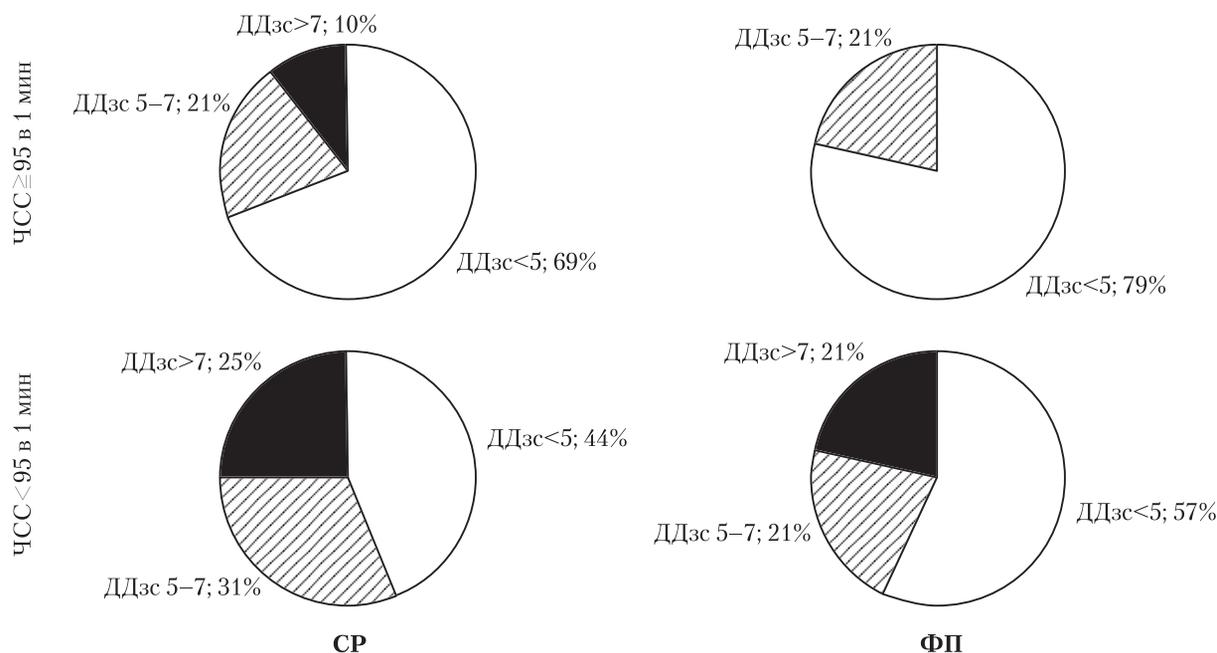


Рисунок. Распределение больных с различным количеством перикардиальной жидкости в подгруппах с ЧСС менее 95 и равной или более 95 уд./мин при синусовом ритме и при фибрилляции предсердий.

Примечание: SR – синусовый ритм, ФП – фибрилляция предсердий.

Из рисунка видно, что при ЧСС выше 95 уд./мин, больных с увеличенным количеством перикардиальной жидкости было больше, чем при ЧСС менее 95 уд./мин, причем такое соотношение наблюдалось не только при фибрилляции предсердий, но и при синусовом ритме.

Чтобы выяснить, какой из факторов играет наибольшую роль в накоплении перикардиальной жид-

кости во всей обследованной группе, мы провели факторный анализ (ANOVA, main effects), сравнив влияние факторов фибрилляции предсердий, ЧСС и размеров обоих предсердий на величину ДДзс. Результаты представлены в таблице 6. Из таблицы 6 видно, что из анализируемых факторов лишь ЧСС оказывала достоверное влияние на величину диастолической дистанции между листками перикарда, в то время как достоверного подтверждения влияния фибрилляции предсердий мы не получили. Полученный результат можно рассматривать как свидетельство влияния высокой ЧСС на накопление жидкости в перикардиальном пространстве. Вли-

яние фибрилляция предсердий можно рассматривать лишь как опосредованное, за счет более высокого в среднем уровня ЧСС.

Таким образом, у пациентов с ИБС и «бессимптомным» перикардиальным выпотом наблюдаются начальные изменения митрального и трикуспидального кровотока, указывающие на повышение давления на-

полнения. Выявленные гемодинамические сдвиги прямо пропорциональны объему перикардиального выпота и могут быть причиной его накопления. Наиболее отчетливая связь между объемом выпота и нарушениями кровотока наблюдается у пациентов с фибрилляцией предсердий, что объясняется более высокой ЧСС, чем при синусовом ритме.

Литература

1. *Feigenbaum H., Waldhausen J.A., Hyde L.P.* Ultrasound diagnosis of pericardial effusion. // JAMA.— 1965.— V. 191.— P. 711–714.
2. *Feigenbaum H., Armstrong W.F., Ryan T.* Feigenbaum's Echocardiography, 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins.— 2005.— 790 p.
3. *Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O., Braunwald E.* Braunwald's Heart Disease, 8th edition.— Elsevier Saunders.— 2008.— 2183 p.
4. *Шиллер Н., Осипов М.А.* Клиническая эхокардиография, 2-е издание.— М: Практика.— 2005.— 344 с.
5. *Гогин Е.Е.* Острые перикардиты: ключевые вопросы диагностики и экстренной помощи. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология.— 2002.— № 1.— С. 16–19.
6. *Гогин Е.Е.* Болезни перикарда. М: Медицина.— 1979.— 192 с.
7. *Pierard L.A., Albert A., Lempereur P. et al.* Incidence and significance of pericardial effusion in acute myocardial infarction as determined by two-dimensional echocardiography. // JACC.— 1986.— V. 8.— P. 517–520.
8. *Thakur R.K., Souza J.J., Troup P.J. et al.* Pericardial effusion increases defibrillation energy requirement. // Pacing Clin. Electrophysiol.— 1993.— V. 16.— p. 1227–1230.
9. *Oh J.K., Seward J.B., Tajik A.J.* The Echo Manual, 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins.— 2007.— 431 p.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ У НАРКОЗАВИСИМЫХ ЛИЦ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЛЕТАЛЬНОСТЬ

В.И.Уланова, В.И.Мазуров, В.А.Цинзерлинг

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

INFECTIVE ENDOCARDITIS IN INTRAVENOUS DRUG USERS: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES AND MORTALITY

V.I.Ulanova, V.I.Mazurov, V.A.Zinserling

St.Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© В.И.Уланова, В.И.Мазуров, В.А.Цинзерлинг, 2009 г.

Резюме. Изучение особенностей клинического течения и морфогенеза инфекционного эндокардита у ВИЧ-инфицированных инъекционных наркоманов. В 1996–2008 гг. проведено клиническое обследование и лечение 110 наркозависимых больных с инфекционным эндокардитом. Клиническая картина заболевания характеризовалась острым течением, интоксикационным синдромом, высокой частотой тромбоэмболических осложнений. Ведущим этиологическим фактором (71,8%) являлся золотистый стафилококк. Морфологическая картина характеризовалась выраженными альтеративными и дистрофическими изменениями в органах и тканях при слабовыраженном экссудативном компоненте воспалительной реакции. Ретроспективный анализ результатов патологоанатомических вскрытий за 1993–2008 гг. свидетельствует о возрастании количества летальных исходов, связанных с инфекционным эндокардитом. Из не диагностированных при жизни случаев этого заболевания расхождение диагнозов I категории выявлено в 27,6%, II категории — в 58,6% и III категории — в 13,8%. Наличие морфологических признаков ВИЧ-инфекции на ранних стадиях, а также хронический гепатит с минимальной и умеренной воспалительной активностью не оказывали существенного влияния на уровень госпитальной летальности. Основные причины гиподиагностики инфекционного эндокардита у больных без наркотической зависимости — наличие сопутствующей патологии, маскирующей течение основного заболевания, а также поздняя госпитализация.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, инъекционные наркоманы, клинические синдромы, ретроспективный анализ летальных исходов, патоморфология.

Summary. Infective endocarditis is one of the actual problem of the modern clinical medicine. At last years it has been observed increase of the IE morbidity. Mostly prevail the primary forms of the infective endocarditis, which are accompany native valves involvement. In most authors opinion it depends on the difficulties of early diagnostics and increase factors of risk. High risk of the infective endocarditis was associated with wide application of the invasive vascular procedures and increase in the number of the intravenous drug abusers.

The aim of the research to study the features clinical courses and morphologic pictures of IE in the HIV-seropositive intravenous drug users.

Key words: infective endocarditis, intravenous drug abusers, clinical syndromes, retrospective analyses of the mortality, pathologic picture.

Инфекционный эндокардит относится к актуальным проблемам современной клинической медицины. В последние десятилетия отмечен рост заболеваемости, причем преобладают первичные формы инфекционного эндокардита, протекающие с поражением неизменных клапанов сердца [1–3]. По мнению большинства исследователей, это связано как с трудностями ранней диагностики, так и с увеличением количества факторов риска развития заболевания [1–3, 5–7]. Широкое использование инвазивных методов исследования (сосудистые катетеры, ангиографические и интракардиальные процедуры), а также возросшее количество оперативных вмешательств на сердце сопряжены с повышенным риском развития инфекционного эндокардита. Высокая заболеваемость инфекционным эндокардитом регистрируется и среди лиц, использующих внутривенное введение наркотиков [2–4, 7].

Целью исследования явилось изучение особенностей клинического течения и морфогенеза инфекци-

онного эндокардита у ВИЧ-инфицированных инъекционных наркоманов.

Материалы и методы. За период 1996–2008 гг. на базе терапевтического отделения Александровской больницы Санкт-Петербурга нами проведено клиническое обследование и лечение 110 наркозависимых больных с инфекционным эндокардитом.

Первую группу составили 63 ВИЧ-инфицированных больных с хроническим гепатитом С и микст-гепатитом С и В, использующие внутривенное введение наркотиков.

Вторая группа включала 47 ВИЧ-инфицированных наркозависимых больных без хронического гепатита.

Средний возраст больных первой группы составил $29 \pm 3,2$ года, второй группы — $31,9 \pm 2,2$ года,

Диагноз инфекционного эндокардита устанавливали на основании диагностических критериев Duke (1994).

Среди ВИЧ-инфицированных наркозависимых больных с инфекционным эндокардитом I и II групп

хронический гепатит С диагностирован у 56 (50,9%), микст-гепатит С и В — у 7 (6,4%). Маркеры ВИЧ-инфекции в отсутствие хронического гепатита выявлены у 47 больных с инфекционным эндокардитом. В обследованных группах 95 пациентов (86,4%) находились на стадии носительства ВИЧ. Стадия персистирующей генерализованной лимфаденопатии была выявлена у 15 пациентов (13,6%).

Результаты исследования. При сопоставлении клинического течения инфекционного эндокардита у ВИЧ-инфицированных больных с хроническим гепатитом С и микст-гепатитом С и В, а также у ВИЧ-серопозитивных пациентов без хронического гепатита не было выявлено существенных различий в частоте основных синдромов.

Клиническая картина заболевания характеризовалась острым течением, выраженным интоксикационным синдромом, высокой частотой тромбоэмболических осложнений. Ведущим фактором в этиологии инфекционного эндокардита являлся золотистый стафилококк (71,8%). В обеих группах наблюдались преимущественное поражение трикуспидального клапана, высокая частота развития острого ДВС-синдрома, анемии, гепатоспленомегалии, вторичной нефропатии.

Характеристика основных клинических синдромов у больных с инфекционным эндокардитом I и II групп представлена в таблице 1.

У лиц с наркотической зависимостью изолированное поражение правых камер сердца определялось в 82,7% случаев (91 чел.). К характерным клиническим особенностям инфекционного эндокардита отно-

поражениях трикуспидального, митрального и аортального клапанов.

Вовлечение левых камер сердца у наркозависимых больных с инфекционным эндокардитом (19 чел.) на ранних этапах сопровождалось признаками сердечной недостаточности (усиление одышки, кардиомегалия, отечный синдром).

Наряду с клинической картиной поражения эндокарда острое течение инфекционного эндокардита у большинства наркозависимых пациентов сопровождалось развитием острого диффузного миокардита. Тяжелое течение миокардита, осложнившееся острой сердечной недостаточностью с дилатацией полостей сердца, периферическими отеками наблюдалось у 25 больных (27,5%) с изолированным поражением трикуспидального клапана.

При сопоставлении клинического течения инфекционного эндокардита у ВИЧ-инфицированных больных I и II групп не было выявлено значительных различий в частоте отдельных клинических синдромов и характере осложнений основного заболевания. Так, тромбоэмболический синдром являлся одним из самых частых осложнений инфекционного эндокардита у наркозависимых лиц. Остро развившаяся тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) наблюдалась у 74 человек (67,3%), причем у 65 она служила основной причиной госпитализации. Частота септической ТЭЛА в группе с изолированным поражением трикуспидального клапана составила 69,2% (63 чел.), а при сочетании поражения правых и левых камер сердца — 57,9% (11 чел.).

Таблица 1

Сравнительная характеристика синдромов инфекционного эндокардита у ВИЧ-серопозитивных больных с хроническим гепатитом и у ВИЧ-инфицированных пациентов без хронического гепатита

Показатели	I группа: ВИЧ+; HCV+; ВИЧ+; HCV и HBV+; (n=63)		II группа: ВИЧ+; HCV-; HBV-; (n=47)	
	число больных	%	число больных	%
Возбудитель <i>S. aureus</i>	45	71,4	34	72,3
Изолированное поражение ТК*	53	84,1	38	80,9
Острый ДВС-синдром	35	55,6	24	51,1
Гепатомегалия	63	100	18	100
Спленомегалия	34	53,9	26	55,3
Анемия	63	100	47	100
Вторичная нефропатия (ОПН)	11	17,5	6	12,8
Фебрильная лихорадка	63	100	18	100

Примечание: * — трикуспидальный клапан.

сится малосимптомное течение поражения трехстворчатого клапана. Так, формирование трикуспидальной недостаточности у большинства пациентов характеризовалось умеренными признаками перегрузки правых камер сердца, набуханием шейных вен, появлением гепатоюгулярного рефлюкса в отсутствие периферических отеков и других признаков острой правожелудочковой декомпенсации. Клинические признаки правожелудочковой недостаточности определялись у 18 человек (16,4%) с рецидивами инфекционного эндокардита, а также при сочетанных

Клинические проявления септической ТЭЛА на догоспитальном этапе характеризовались появлением острой боли в грудной клетке, резкой инспираторной одышки и артериальной гипотензии. Больные поступали в реанимационное отделение стационара с клинической картиной одно- или двухсторонней инфаркт-пневмонии, которая сопровождалась дыхательной недостаточностью II–III степени, синусовой тахикардией с частотой пульса до 160–200 ударов в 1 мин. У ряда больных клиническая картина ТЭЛА сопровождалась характерными изменениями ЭКГ в виде появления призна-

ков $Q_{III}S_I$, а также подъема сегмента ST в правых грудных отведениях, формирования P pulmonale, которые наблюдались в 14,9% случаев (11 чел.) у больных с изолированным поражением трикуспидального клапана, а также при сочетанных клапанных поражениях. В 13,5% случаев (10 чел.) у больных с развившейся ТЭЛА формировался острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), который сопровождался прогрессирующей дыхательной недостаточностью, гипоксемией со снижением PaO_2 до 55 мм рт. ст., рентгенологическими признаками отека легких. Определялись нарастающий метаболический ацидоз ($pH \leq 7,1$), гипокапния. Этим больным, наряду с другими мерами, направленными на поддержание системы гомеостаза, проводили искусственную вентиляцию легких. В ходе клинического наблюдения у 29 больных (39,2%) были выявлены рецидивы септической ТЭЛА, что нередко вело к формированию абсцессов в легочной ткани. У ряда больных наблюдался прорыв абсцесса в плевральную полость с последующим развитием пневмоторакса и экссудативного гнойного плеврита. Формирование абсцессов легких с развитием эмпиемы плевры наблюдалось у 3 больных инфекционным эндокардитом с изолированным поражением трикуспидального клапана и сопровождалось неблагоприятным прогнозом. Острая почечная недостаточность (ОПН) являлась причиной госпитализации наркозависимых больных с инфекционным эндокардитом в 6,4% наблюдений.

Основной причиной формирования ОПН в обследованной группе больных являлся острый ДВС-синдром (78% больных), осложнивший течение инфекционного эндокардита, вызванного золотистым стафилококком. В большинстве наблюдений ОПН имела обратимый характер. На фоне комплексной терапии инфекционного эндокардита восстановление функции почек наблюдалось в 85% случаев (17 чел.), тогда как urgentный гемодиализ потребовался 3 больным (15%).

Клиническое течение инфекционного эндокардита у лиц с наркотической зависимостью сопровождалось развитием острого ДВС-синдрома в 69,1% наблюдений (76 чел.). Острый ДВС-синдром характеризовался тромбоцитопенией, а также изменениями показателей коагулограммы, свидетельствующими о состоянии гиперкоагуляции у большинства больных (59,1%) наряду с положительными паракоагуляционными тестами и обнаружением D-димера. Состояние гипокоагуляции, обусловленное течением острого ДВС-синдрома, определено у 12 больных (10,9%). Показатели системы гемостаза в обследованной группе больных представлены на рис. 1.

Состояние гиперкоагуляции у наркозависимых больных с инфекционным эндокардитом 1-й и 2-й групп характеризовалось эпизодами тромбозов легочной артерии и сопровождалось множественными периферическими венозными тромбозами (подключичной, яремной вен, вен верхних и нижних конечностей).

Состояние гипокоагуляции наблюдалось в терминальной стадии острого инфекционного эндокардита у больных со стафилококковой септицемией и полиорганной недостаточностью.

У большинства наркозависимых больных с инфекционным эндокардитом и хроническим гепатитом С наблюдалось латентное течение хронического гепатита в отсутствие клинико-лабораторных признаков активности заболевания. Вместе с тем, по результатам ПЦР, у больных с положительными маркерами HCV в 57,1% наблюдений (36 чел.) имела место репликация вирусов с наличием в крови РНК HCV. В обследованной группе пациентов с микст-гепатитом В и С ДНК вируса гепатита В не выявлено, тогда как репликация вируса гепатита С определена у двух больных.

В обследованных двух группах наркозависимых больных с инфекционным эндокардитом ВИЧ-инфекция на ранних стадиях была обнаружена в 100% наблюдений. Средний уровень $CD4^+$ лимфоцитов в крови у этих пациентов составил $828,9 \pm 89,3$ в 1 мкл, а отношение $CD4^+/CD8^+$ клеток превышало 1 и составляло $1,3 \pm 0,18$. В группах наркозависимых больных с инфекционным эндокардитом не было выявлено пациентов, находящихся на стадии СПИДа.

Госпитальная летальность наркозависимых больных с инфекционным эндокардитом 1-й и 2-й групп составила 35,5% (39 чел.), из них в 1-й группе умерли 22 (30,2%), а во 2-й — 17 человек (36,2%).

По данным аутопсии, основными причинами смерти больных являлись:

1. Септикопиемия с формированием гнойных очагов в миокарде, печени, почках, селезенке, головном мозге с развитием полиорганной недостаточности — 16 человек (41%).
2. Сердечная недостаточность на фоне полипозно-язвенного эндокардита, а также острый миокардит с дилатацией полостей сердца — 14 человек (35,9%).
3. Вторичная нефропатия с развитием острой почечной недостаточности, отеком легких, отеком головного мозга — 9 человек (23,1%).

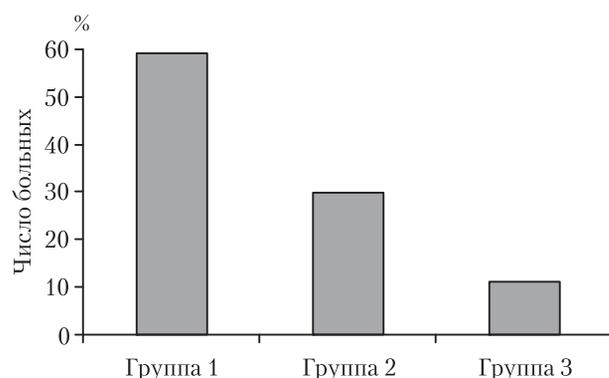


Рис. 1. Распределение наркозависимых больных с инфекционным эндокардитом в зависимости от состояния системы гемостаза

1-я группа больных в стадии гиперкоагуляции, с тромбоцитопенией, повышением уровня растворимого фибрин-мономерного комплекса (РФМК) и положительными паракоагуляционными тестами; 2-я группа больных с разнонаправленными сдвигами в коагулограмме, положительными паракоагуляционными тестами и гипофибриногемией; 3-я группа больных в стадии гипокоагуляции, с повышенным уровнем РФМК и положительными паракоагуляционными тестами.

Наиболее частой причиной летальных исходов у наркозависимых больных с инфекционным эндокардитом была генерализация инфекции с развитием полиорганной недостаточности (рис. 2).

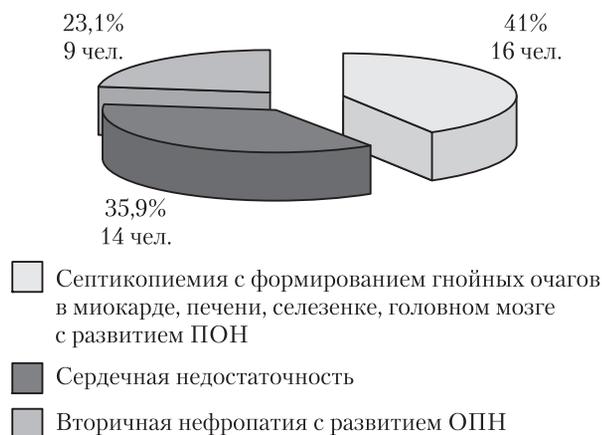


Рис. 2. Исходы инфекционного эндокардита у ВИЧ-инфицированных наркозависимых лиц

В этой группе пациентов наблюдалось острое течение заболевания, обусловленное высоковирулентным золотистым стафилококком, причем в 28,2% случаев (11 больных) данный возбудитель отличался резистентностью к большинству антибиотиков.

Нами проведен ретроспективный анализ летальных исходов по результатам патологоанатомических вскрытий за период 1993–2008 гг. В основу был поло-

летальности при инфекционном эндокардите преобладают умершие больные без наркотической зависимости (рис. 3).

Наряду с этим, в последние годы отмечен рост числа смертельных исходов при инфекционном эндокардите у наркозависимых лиц. За период 1993–1998 гг. и 2006–2008 гг. доля умерших наркозависимых больных возросла с 11,5% до 32,1% от общего числа летальных исходов, связанных с инфекционным эндокардитом. Среди умерших наркозависимых больных с инфекционным эндокардитом преобладали мужчины — 75,7% (28 чел.). Их средний возраст составил $28,9 \pm 5,8$ лет.

По данным аутопсии, в 65,6% случаев (37 чел.) у наркозависимых больных был выявлен первичный инфекционный эндокардит с преимущественным поражением трикуспидального клапана. Из числа умерших наркозависимых больных с инфекционным эндокардитом поражение левых камер сердца, а именно митрального, аортального клапанов, а также сочетанные клапанные поражения определялись в 34,4% наблюдений (13 чел.).

Сопутствующая ВИЧ-инфекция обнаружена в 74% наблюдений (18 чел.), причем больных с инфекционным эндокардитом на стадии СПИДа выявлено не было. По данным аутопсии, сопутствующий хронический гепатит обнаружен у 34 человек (45,9%), из них гепатит С определен у 27 больных (79,4%), микст-гепатит В и С — у 4 человек (11,8%), и в двух случаях был выявлен хронический гепатит В (8,8%).

За периоды 1993–2002 гг., а также 2004–2008 гг. в общей структуре летальности при инфекционном



Рис. 3. Сравнительная частота летальных исходов от инфекционного эндокардита среди наркозависимых лиц и больных без наркотической зависимости (%)

жен материал базы данных организационно-методического отдела патологоанатомической службы Санкт-Петербурга. В результате проведенного анализа этих данных было выявлено увеличение частоты смертельных исходов, связанных с инфекционным эндокардитом, в общей структуре летальных исходов. Из общего числа умерших за период 1993–2008 гг. доля инфекционного эндокардита как причины смерти возросла с 0,12% до 0,24% (разница статистически значима, $p < 0,05$). Наряду с этим в общей структуре

эндокардите 80,7% (155 чел.) составили пациенты без наркотической зависимости. Среди умерших больных мужчины составили 70,1%, женщины — 29,9% в возрасте от 47 до 92 лет (средний возраст $63,6 \pm 15,2$ года).

При сопоставлении клинических данных у больных с инфекционным эндокардитом и результатов патологоанатомического исследования отмечено отсутствие расхождений в диагнозе в группе наркозависимых пациентов, тогда как у пациентов без наркотической зависимости в 39,4% (61 чел.) случаев диагноз инфекци-

онного эндокардита был установлен посмертно. Сравнительные данные посмертной диагностики инфекционного эндокардита приведены в таблице 2.

Из не диагностированных при жизни случаев инфекционного эндокардита расхождение диагнозов I категории зарегистрировано в 27,6%, II категории — в 58,6% и III категории — в 13,8%.

ции. Отмечены обильная лейкоцитарная инфильтрация в месте прикрепления клапанов, а также фокусы гнойного расплавления ткани клапана со скоплениями микробной кокковой флоры (рис. 4).

У больных с поражением левых камер сердца определялись множественные очаги поражения миокарда в виде гнойного расплавления, которые чередовались

Таблица 2

**Посмертная диагностика инфекционного эндокардита (число больных)
за периоды 1993–2002, 2003–2005, 2006–2008 гг.**
(по данным оргметодотдела патологоанатомической службы Санкт-Петербурга)

Группы больных	Годы		
	1993–2002	2003–2005	2006–2008
Умершие больные без наркотической зависимости	59	88	58
Умершие наркозависимые больные	15	21	17
Гиподиагностика:			
– у умерших наркозависимых больных	0	0	0
– у умерших без наркотической зависимости	29	26	13
– у больных без наркотической зависимости, (%)	49,2	29,5	22,4

Основной причиной гиподиагностики инфекционного эндокардита у больных без наркотической зависимости явилось наличие сопутствующей патологии, маскирующей течение основного заболевания, а также поздняя госпитализация пациентов.

Отсутствие расхождений в диагнозе у инъекционных наркоманов объясняется характерной клинической симптоматикой у большинства наркозависимых больных и наличием фактора риска развития инфекционного эндокардита, связанного с внутривенным введением наркотиков.

Проведено морфологическое исследование 42 умерших наркозависимых больных инфекционным эндокардитом в возрасте от 17 до 30 лет (26 женщин и 16 мужчин). Смерть больных наступила в Александровской больнице и городской инфекционной больнице № 30 им. С.П.Боткина. Среди умерших 29 больных (69,04%) были ВИЧ-инфицированы, и у 37 (88,1%) был выявлен сопутствующий хронический гепатит С. В 14,3% наблюдений (6 чел.) определялись сочетанные формы хронического гепатита В и С.

При макроскопическом исследовании у всех больных определялся тромбозный эндокардит с формированием мягких полиповидных образований на створках клапанов сердца. Изолированное поражение трехстворчатого клапана выявлено у 25 умерших больных, сочетанное поражение аортального и митрального клапанов — у 3, митрального и трикуспидального — у 4. Вегетации только на аортальном клапане были выявлены у 6 больных, у 4 наблюдалось изолированное поражение митрального клапана.

При микроскопическом исследовании у большинства больных выявлены тяжелые дистрофические изменения кардиомиоцитов, распространенный периваскулярный и интерстициальный отек, лейкостаз в просвете сосудов. В области створок клапанов определялось разрастание грануляционной ткани разной степени зрелости, нередко с явлениями васкуляриза-

с участками инфаркта и звездчатого постинфарктного фиброза (рис. 5).

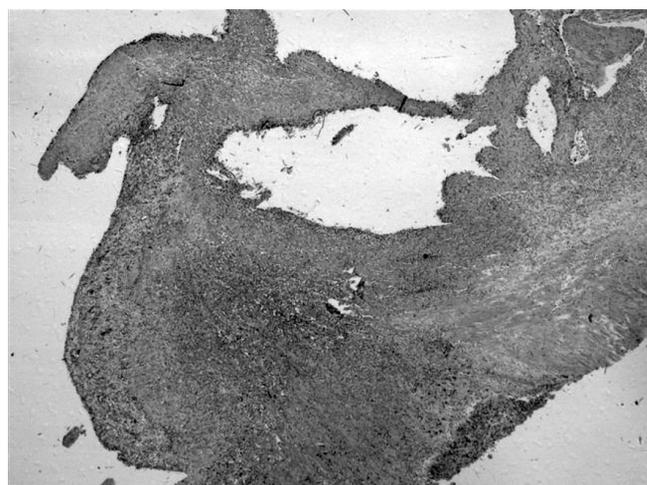


Рис. 4. Гнойный эндокардит с поражением трикуспидального клапана.
Окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$

Микроскопическая картина легких у больных с изолированным поражением трикуспидального клапана характеризовалась образованием участков геморрагического инфарктирования с перифокальной лейкоцитарной инфильтрацией или без нее (рис. 6). Наряду со скоплениями кокковой микрофлоры, определялись очаги обильной лейкоцитарной инфильтрации и гнойного расплавления легочной ткани.

Поражение сосудов характеризовалось картиной эндо- и панваскулита, а также тромбоваскулита с наличием фибринолейкоцитарных масс, обилием колоний микробной флоры в просвете сосудов, а также распространенной гнойной инфильтрацией стенок сосудов. Септические васкулиты эмболической природы с тромботическими массами, колониями кокковой микробной флоры, лейкоцитами в просвете сосу-

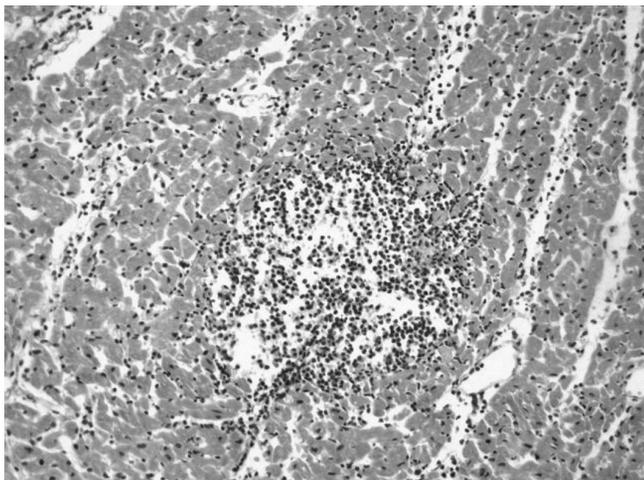


Рис. 5. Очаговый гнойный миокардит.
Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$

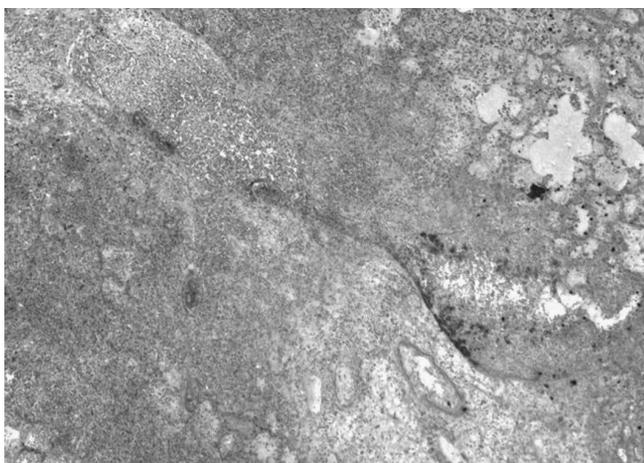


Рис. 6. Септический инфаркт легкого. Участки некроза и кровоизлияния, скопления микроорганизмов и лейкоцитарная инфильтрация.
Окраска гематоксилин-эозином, $\times 150$

дов обнаружены также в селезенке, почках, ткани головного мозга у 45,2% больных.

При гистологическом исследовании печени у 41% умерших выявлены признаки острого гематогенного бактериального гепатита. Вместе с тем у значительно числа больных имелись гистологические признаки хронического вирусного гепатита (рис. 7). В большинстве наблюдений имела место умеренно выраженная активность воспалительного процесса, обусловленная вирусной инфекцией, без выраженной структурной перестройки ткани печени.

При морфологическом исследовании почек признаки острого септического нефрита обнаружены у 19 умерших больных с инфекционным эндокардитом. У 8 (19%) преобладали дистрофические изменения нефротелия в виде мутного набухания и дистрофии канальцевого эпителия, пареза капилляров клубочков, лимфоцитарной инфильтрации интерстиция.

Морфологические проявления ВИЧ-инфекции характеризовались специфическими изменениями лимфоидной ткани селезенки, лимфатических узлов и го-

лового мозга (ВИЧ-энцефалит) без существенного значения этих изменений в танатогенезе (4).

Таким образом, особенностью инфекционного эндокардита у ВИЧ-инфицированных наркозависимых больных является преимущественное поражение трехстворчатого клапана (82,7%). В этой группе возбудителем инфекционного эндокардита наиболее часто (71,8%) был золотистый стафилококк.

Септическая тромбоэмболия легочной артерии с формированием в легких множественных фокусов инфаркт-пневмонии относится к числу наиболее частых осложнений инфекционного эндокардита у лиц с наркотической зависимостью.

Инфекционный эндокардит у наркозависимых больных характеризуется относительно низкой госпитальной летальностью, которая, по нашим данным, составила 35,5%. Наиболее частой причиной летальных исходов является генерализация инфекции с развитием полиорганной недостаточности на фоне остро протекающего сепсиса, вызванного золотистым стафилококком. Высокая летальность наркозависимых больных с инфекционным эндокардитом связана с поражением левых камер сердца и сочетанными поражениями трикуспидального и митрального (аортального) клапанов в связи с ранним развитием острой сердечной недостаточности [3, 5, 7].

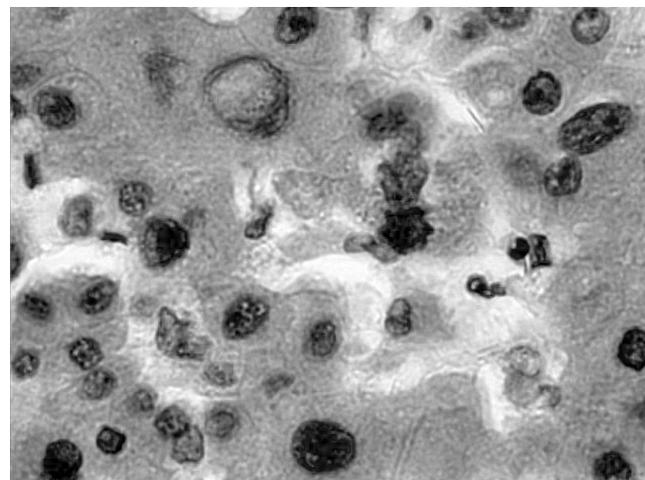


Рис. 7. Дистрофические изменения гепатоцитов. Выраженный ядерный полиморфизм, умеренная лимфоцитарная инфильтрация при хроническом гепатите С и В. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 600$

Морфологическая картина инфекционного эндокардита у наркозависимых больных с наличием вторичного иммунодефицита характеризуется выраженными альтеративными и дистрофическими изменениями в органах и тканях, а также расстройствами микроциркуляции при слабовыраженном экссудативном компоненте воспалительной реакции. Наличие морфологических признаков ВИЧ-инфекции на ранних стадиях, а также хронический гепатит С и микст-гепатит С и В с минимальной и умеренной воспалительной активностью, по нашим данным, существенно не влияют на уровень госпитальной летальности наркозависимых больных инфекционным эндокардитом.

Литература:

1. Брусина Е. Б., Коломьцев А. В., Барбараиш О. Л. и др. Инфекционный эндокардит.— эволюция болезни // Тер. архив.— 2000.— № 9.— С. 56–58.
2. Демин А. А., Дробышева В. П., Вельтер О. Ю. Инфекционный эндокардит у «инъекционных наркоманов» // Клин. Медицина.— 2000.— № 8.— С. 47–51.
3. Мишнаевский А. Л., Иванов А. С., Погромов А. П. и др. Особенности клиники и лечения инфекционного эндокардита трикуспидального клапана // Клин. медицина.— 2001.— № 1.— С.19.
4. Пархоменко Ю. Г., Тишкевич О. А., Шагильдян В. И. Анализ аутопсий при ВИЧ-инфекции // Архив патологии.— 2003.— № 3.— С. 24–29.
5. Baddour L. M., Wilson W. R., Bayer A. S. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy and management of complication // Circulation.— 2005.— V. 111.— P. 394–434.
6. Bouza E., Menasalvas A. Munoz P. Infective endocarditis — a prospective study at the end of the twentieth century: new predisposing condition. New etiologic agents and still a high mortality // Medicine.— 2001.— V. 80.— P. 298–307.
7. Corti M. E., Palmieri O. J., Villafane M. F. Evaluation of 61 episodes of infective endocarditis in intravenous drug abusers and human immunodeficiency type-1 virus infection // Rev. Argent. Microbiol.— 2004.— V. 36 (2).— P. 85–87.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПОЗДНЕЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

С.А.Собченко, Е.В.Лешенкова, В.Ю.Кравцов, С.Н.Поспелова

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

CLINICAL, FUNCTIONAL AND CYTOLOGICAL FEATURES OF PATIENTS WITH LATE-ONSET ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

S.A.Sobchenko, E.V.Leshenkova, V.Y.Kravtsov, S.N.Pospelova

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2009 г.

Резюме. Определены клинико-функциональные и цитологические особенности поздней астмы и хронической обструктивной болезни легких, которые могли бы быть использованы в комплексе дифференциально-диагностических критериев этих заболеваний в период стабильного течения болезни. Обследованы 66 больных поздней астмой и 22 — хронической обструктивной болезнью легких. Кроме комплексного клинико-функционального, рентгенологического и лабораторного обследования, выполнено цитологическое исследование индуцированной мокроты, определение в индуцированной мокроте нейтрофильной эластазы и интерлейкина-8, определение уровня нейтрофильной эластазы в крови. Установлено, что стабильном периоде течения поздней астмы и хронической обструктивной болезни легких сохраняются клинические и цитологические нарушения, свидетельствующие о персистирующем воспалительном процессе в дыхательных путях. Нейтрофильные гранулоциты являются значимым компонентом в поддержании хронического бронхиального воспаления при поздней астме и хронической обструктивной болезни легких. Учитывая выявленные различия между клинико-патогенетическими формами поздней астмы и ХОБЛ, в сложных случаях можно рекомендовать для дифференциальной диагностики цитологическое исследование мокроты, определение уровня нейтрофильной эластазы в крови и мокроте, и интерлейкина-8 в мокроте при стабильном течении болезни.

Ключевые слова: поздняя астма, хроническая обструктивная болезнь легких, нейтрофилы, нейтрофильная эластаза, интерлейкин-8.

Summary. The aim of the study was to investigate the features clinical and cytological of late-onset asthma and chronic obstructive lung disease during stable phase. We examined 46 patients with not-allergic late-onset asthma, 20 patients with allergic late-onset asthma and 22 patients with chronic obstructive lung disease. Cytological investigation of induced sputum, definition neutrophilic elastase and interleukin-8 in induced sputum, definition neutrophilic elastase in blood were performed. In the stable phase of a late-onset asthma and chronic obstructive lung disease are retain the changes clinical and cytological which confirm the persistent inflammatory in airway. The neutrophils are a significant component in maintenance of a chronic bronchial inflammation at non-allergic late-onset asthma and chronic obstructive lung disease. Cytological investigation of induced sputum, definition neutrophilic elastase and interleukin-8 in induced sputum, definition neutrophilic elastase in blood can be used at carrying out of differential diagnostics between a late-onset asthma and chronic obstructive lung disease.

Key words: late-onset asthma, chronic obstructive lung disease, neutrophils, neutrophilic elastase, interleukin-8.

Бронхиальная астма, развившаяся впервые во взрослом периоде жизни человека, поздняя астма, имеет ряд особенностей, изучение которых необходимо для более глубокого понимания болезни. Сложность диагностики астмы с поздним началом в первую очередь объясняется ее клинико-патогенетической неоднородностью, тяжелым персистирующим течением, высокой частотой сопутствующих заболеваний у больных, особенностями естественного старения организма. Дифференцированный подход к больным поздней астмой с точки зрения выделения ее клинических форм повышает возможности своевременной диагностики и, безусловно, способствует созданию индивидуализированного терапевтического комплекса. В настоящее время существует мнение, что в основе патогенеза поздней астмы лежат преимущественно неаллергические механизмы [1–3]. У час-

ти больных поздней астмой в формировании заболевания выявляется и аллергический механизм, обращает на себя внимание отсутствие «чисто аллергических» форм этой болезни [2–4].

Целью исследования был поиск доступных критериев дифференциальной диагностики основных форм неаллергической поздней астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), основанных на выявлении характерного комплекса клинических, функциональных и лабораторных особенностей, показателей, характеризующих системное и местное воспаление в дыхательных путях в период стабильного течения болезни, которые остаются до настоящего времени малоизученным.

Материалы и методы исследования. Обследованы 46 больных поздней астмой без аллергического механизма в патогенезе (основная группа), среди которых

28 больных (20 женщин, 8 мужчин) эндогенной астмой, 18 больных (14 женщины, 4 мужчины) аспириновой (идиосинкразической) астмой, 20 — смешанной астмой, то есть астмой, в развитии которой играют роль как эндогенные, так и аллергические механизмы (18 женщин, 2 мужчины), а также 22 мужчины, больные ХОБЛ.

Больные поздней астмой характеризовались персистирующим течением заболевания легкой, средней или тяжелой степени. У больных ХОБЛ имелась II, III или IV стадии заболевания.

Больные поздней астмой характеризовались персистирующим течением заболевания легкой, средней или тяжелой степени. У больных ХОБЛ имелась II, III или IV стадии заболевания. Обследование проводилось амбулаторно. Достоверных различий в возрасте больных между группами к началу заболевания не было (табл. 1).

— Пиковая скорость форсированного выдоха (ПСФВ) утренняя более 80% от должной величины и суточная вариабельность ПСФВ менее 20% при домашней пикфлоуметрии;

— Отсутствие усиления лекарственной терапии;

— Редкое применение дополнительных доз бронхолитиков короткого действия.

Критериями стабильного течения ХОБЛ являлись:

— Отсутствие госпитализаций и обращений за амбулаторной помощью;

— Отсутствие нарастания симптомов, требующих увеличения базисной терапии.

У всех больных было выполнено комплексное клинико-функциональное, лабораторное, инструментальное обследование, рентгенологическое исследование и компьютерная томография легких. Для оценки вентиляционной функции легких проведены бодиплетизмография и спирография с бронхолитическим

Таблица 1

Анамнестические, клинические и функциональные данные обследованных больных

Показатель	Формы бронхиальной астмы			ХОБЛ, n=22
	эндогенная, n=28	аспириновая, n=18	смешанная, n=20	
Средний возраст больных, (лет)	55,6±2,9	57,3±3,5	52,4 ±2,7	58,2±2,4
Возраст начала заболевания, (лет)	42,4±2,9	45,3±3,9	42,2±2,9	47,3±2,8
Наличие атопии, (в частотах)	0	0	0,5 (p _{2,3,6})	0,11
Курение в анамнезе, (в частотах)	0,29 (p ₄)	0,11 (p _{1,3,5})	0,3 (p ₆)	0,95
Респираторные симптомы в межприступный период, (в частотах):				
— эпизодическое затруднение дыхания	0,28	0,55 (p _{1,3})	0,20	1,0 (p _{4,5,6})
— кашель сухой	0,36	0,33	0,10 (p _{2,3,6})	0,22
— выделение мокроты	0,28	0,11	0,10 (p _{2,6})	0,78 (p _{4,5,6})
ЖЕЛ, (% должного)	101,7±4,4	107,5±4,4	106,6±5,3	74,2±3,7 (p _{4,5,6})
ОФВ1, (% должного):				
— до пробы с бронхолитиком	77,4±3,7	87,7±3,7	82,8±6,8	43,1±4,2 (p _{4,5,6})
— после пробы с бронхолитиком	98,1±4,4	100,7±2,9	97,2±6,1	57,2±4,3
Индекс Тиффно (после пробы с бронхолитиком)	76,6±1,7	79,2±2,0	77,1±2,8	54,6±3,6 (p _{4,5,6})
СОС ₂₅₋₇₅ * (% от должного) после пробы с бронхолитиком	59,6±5,6	62,1±6,2	58,8±8,4	28,4±4,2 (p _{4,5,6})
Удельная диффузионная способность легких (% должного)	88,2±4,1	88,0±4,9	92,7±3,4	48,0±3,8 (p _{4,5,6})

Примечание: В таблицах 1 и 2 достоверность различия между группами больных:

p₁ — эндогенной и аспириновой астмой <0,05

p₂ — эндогенной и смешанной астмой <0,05

p₃ — аспириновой и смешанной астмой <0,05

p₄ — эндогенной астмой и ХОБЛ <0,05

p₅ — аспириновой астмой и ХОБЛ <0,05

p₆ — смешанной астмой и ХОБЛ <0,05

* — СОС₂₅₋₇₅ — средняя объемная скорость выдоха.

У всех обследованных отмечено контролируемое, стабильное течение болезни не менее трех месяцев перед исследованием. Критериями стабильного течения поздней астмы были:

— Минимально выраженные астматические симптомы или их отсутствие;

— Отсутствие ограничений в повседневной жизни, пропусков рабочих дней;

тестом, исследована диффузионная способность легких, проведен домашний пикфлоумониторинг в течение трех месяцев, предшествовавших исследованию. У всех больных выполнен клинический анализ крови, цитологическое исследование индуцированной мокроты. Для изучения функционального состояния нейтрофилов определяли в крови хемотаксическую активность в тесте миграции под агарозой по Nelson [5].

Результат реакции выражали в индексе миграции — отношении длины пробега нейтрофилов в тесте миграции к формил-метионил-лейцил-фенилаланину (FMLP) к длине пробега клеток в тесте спонтанной миграции. Кроме того, в крови определяли нейтрофильную эластазу иммуноферментным методом, а в мокроте внутриклеточную нейтрофильную эластазу иммуноцитохимическим методом и интерлейкин-8 (ИЛ-8) методом иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием методов непараметрической статистики на ПЭВМ с применением пакета прикладных программ STATISTICA v. 6,0. Критической величиной уровня значимости считали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ анамнестических и клинических данных показал, что базисная терапия глюкокортикостероидами с объективным контролем пациентов за течением заболевания (домашняя пикфлоуметрия) позволила добиться стойкого контроля болезни практически у всех обследованных в группах эндогенной, аспириновой и сме-

шель у больных астмой была достоверно менее выражены, чем у больных ХОБЛ.

Клиническая стабильность персистирующего течения у больных поздней астмой подтверждена данными функционального исследования. У всех больных астмой выявлены нормальные значения жизненной емкости легких (ЖЕЛ), объема форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ1) и индекса Тиффно на фоне частично или полностью обратимой обструкции периферических отделов дыхательных путей (табл. 1).

В группе больных ХОБЛ отмечено снижение объемных и скоростных показателей вентиляционной функции легких, снижение диффузионной способности легких. У всех больных поздней астмой, независимо от клинико-патогенетического варианта и длительности персистирующего течения болезни (в среднем более 10 лет), сохранялась нормальная диффузионная способность легких, что считается характерным для больных любой клинико-этиологической формой астмы.

При изучении клеточного состава индуцированной мокроты (табл. 2) выявлено повышенное количество

Таблица 2

Результаты цитологического исследования индуцированной мокроты у больных с поздней астмой и ХОБЛ ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Формы бронхиальной астмы			ХОБЛ, n=22
		эндогенная, n=28	аспириновая, n=18	смешанная, n=20	
Общее количество клеток ($\times 10^6$ /мл)	0,54–3,1 $\times 10^9$	5,3 \pm 0,6	3,6 \pm 0,4 (p5)	3,1 \pm 0,3	7,8 \pm 1,3
Лимфоциты, (%)	0,2–1,35	1,4 \pm 0,2	1,8 \pm 0,3	1,5 \pm 0,1	0,9 \pm 0,4
абс. к-во	–	0,07 \pm 0,03	0,06 \pm 0,02	0,04 \pm 0,02	0,07 \pm 0,03
Реснитчатый эпителий, (%)	0,8–5,3	7,1 \pm 1,3 (p4)	7,6 \pm 1,6 (p5)	12,5 \pm 3,9	4,0 \pm 0,9
абс. к-во	–	0,4 \pm 0,1 (p1)	0,2 \pm 0,06 (p3)	0,4 \pm 0,05	0,3 \pm 0,01
Макрофаги, (%)	40–71,5	23,4 \pm 6,1 (p1)	52,5 \pm 9,3 (p3,5)	33,6 \pm 6,3	32,8 \pm 7,2
абс. к-во	–	1,2 \pm 0,5 (p4)	1,9 \pm 0,5	1,0 \pm 0,2	2,5 \pm 0,6
Эозинофилы, (%)	0,06–0,5	5,2 \pm 1,3 (p1,2)	10,6 \pm 1,1 (p3,5)	16,5 \pm 2,7 (p6)	4,4 \pm 1,0
абс. к-во	–	0,3 \pm 0,09 (p2)	0,4 \pm 0,1 (p3)	0,6 \pm 0,1	0,3 \pm 0,08
Нейтрофилы, (%)	15–27,8	62,9 \pm 11,2 (p1,2)	27,5 \pm 7,1 (p5)	27,1 \pm 4,5 (p6)	57,9 \pm 7,7
абс. к-во	–	3,3 \pm 0,6 (p1,2)	0,9 \pm 0,2 (p5)	0,8 \pm 0,06 (p6)	4,5 \pm 0,6
НЭ крови, (нг/мл)	<150	188,3 \pm 33,9 (p4)	142,3 \pm 33,1 (p5)	118,2 \pm 21,8 (p6)	346,2 \pm 40,5
ВНЭ мокроты, (HScore)	–	31,3 \pm 3,7 (p2)	19,5 \pm 3,5 (p3,5)	8,8 \pm 1,9 (p6)	27,1 \pm 4,2
ИЛ-8 мокроты (пг/мл)	–	762,4 \pm 136,0 (p4)	846,7 \pm 165,1 (p5)	715,0 \pm 32,7 (p6)	2259,2 \pm 64,3
Индекс миграции нейтрофилов	2,2–2,6	2,6 \pm 0,2	2,2 \pm 0,2	2,6 \pm 0,3	2,3 \pm 0,1

Примечание: НЭ — нейтрофильная эластаза, ВНЭ — внутриклеточная нейтрофильная эластаза.

шанной астмы. Обращали на себя внимания различия в легкой астматической симптоматике, наблюдавшиеся у пациентов в анализируемых группах. Для больных эндогенной астмой более характерным был кашель, чаще сухой, реже с выделением слизистой мокроты. Больные аспириновой астмой чаще отмечали нарушения дыхания по типу экспираторной приступообразной одышки. Больных астмой, имевших аллергический компонент в генезе болезни, отличала от больных неаллергической астмой меньшая распространенность астматических симптомов.

При сравнении особенностей течения стабильного периода выявлено, что одышка и продуктивный ка-

эозинофилов в секрете у всех групп больных астмой, что указывает на значимое участие этих клеток в бронхиальном воспалении. Таким образом, в нашем исследовании не нашла подтверждения гипотеза о наличии двух патогенетически различных типов воспаления при астме, связанных с наличием или отсутствием эозинофилии в дыхательных путях [6, 7]. Эндогенную астму отличала нейтрофилия мокроты, в то время как относительное содержание нейтрофилов у больных аспириновой и смешанной формами астмы оставалось нормальным.

При оценке функционального состояния нейтрофилов, одним из показателей которого является уро-

Клинико-функциональные и лабораторные различия основных вариантов поздней астмы и ХОБЛ

Признаки	Формы бронхиальной астмы			ХОБЛ
	эндогенная	аспириновая	смешанная	
Респираторные симптомы в стабильный период	характерен эпизодический сухой или продуктивный кашель	характерны эпизоды экспираторной одышки	редко встречаются эпизодические кашель и экспираторная одышка	характерны постоянные продуктивный кашель и экспираторная одышка
Показатели спирометрии в стабильный период: ОФВ ₁ после пробы с бронхолитиком Индекс Тиффно	в норме в норме	в норме в норме	в норме в норме	снижен в разной степени; снижен в разной степени; снижена
ЖЕЛ	в норме	в норме	в норме	
Показатели бодиплетизмографии в стабильный период: Остаточный объем Индекс воздушности легких (остаточный объем / общая емкость легких)	в норме в норме	в норме в норме	в норме в норме	повышен повышен
Диффузионная способность легких	в норме	в норме	в норме	снижена
Цитологическое исследование индуцированной мокроты: Общее количество клеток Нейтрофилы, % Эозинофилы, % Альвеолярные макрофаги, %	часто повышено повышены повышены снижены	в норме или незначительно повышено в норме повышены в норме	в норме в норме повышены снижены	повышено повышены повышены снижены
Нейтрофильная эластаза крови	в норме	в норме	в норме	значительно выше нормы
Нейтрофильная эластаза мокроты (HScore)	характерны значения >25	характерны значения >10 и <25	характерны значения <10	характерны значения >25
ИЛ-8 мокроты (пг/мл)	<1000	<1000	<1000	>1000

вень нейтрофильной эластазы, выявлено повышение ее содержания в нейтрофилах мокроты у больных эндогенной астмой и ХОБЛ. Однако у больных астмой, вне зависимости от клинико-патогенетического варианта, наблюдалось нормальное содержание нейтрофильной эластазы в крови, в то время как у больных ХОБЛ оно было повышено более чем в три раза по сравнению с нормой (табл. 2).

Учитывая различные эффекты нейтрофильной эластазы [8], можно предполагать, что если у больных астмой основное ее действие проявляется в дыхательных путях повышением секреции слизи, подавлением функции реснитчатого эпителия, дегрануляцией бокаловидных и эпителиальных клеток, повышением бронхиальной гиперреактивности [9], то есть основными патогенетическими звеньями развития симпто-

мов, то при ХОБЛ ее действие, кроме того, связано с повреждением легочной паренхимы и реализуется на фоне дисбаланса протеазы.

При исследовании хемотаксической функции нейтрофилов не было выявлено отклонения от нормы ни в одной из обследованных групп. Корреляционный анализ выявил прямую связь между уровнем внутриклеточной нейтрофильной эластазы мокроты и такими показателями функции внешнего дыхания, как СОС₂₅₋₇₅ ($r=0,58$, $p<0,05$), прирост ОФВ₁ после пробы с бронхолитиком ($r=0,65$, $p<0,05$) у больных неаллергической астмой, что предполагает участие нейтрофильной эластазы в формировании периферической бронхиальной обструкции и, возможно, гиперреактивности дыхательных путей при этой форме астмы.

Литература:

1. Аля Хусейн Мали Аль-Салами. Клинико-функциональные особенности бронхиальной астмы у больных в пожилом и старческом возрасте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1992.— 20 с.
2. Brun J., Guillo Z., Lebievre J. L'asthme a debut tardif // Rev. Mal. Resp.— 1989.— Vol. 6.— Suppl. 5.— P. 196.
3. Собченко С.А. Особенности течения и организация длительного лечения поздней астмы: Диссертация ... докт. мед. наук. СПб., 1997.— 302 с.
4. GINA. International consensus report on diagnosis and management of asthma. Bethesda, Maryland, USA: National Heart, Lung and Blood Institute of Health // Bethesda.— 2002.— 116 p.
5. Nelson R.D., Quie P.G., Simmons R.L. Chemotaxis under agarose: a new and simple method for measuring chemotaxis and spontaneous migration of human polymorphonuclear leukocytes and monocytes // J. Immunol.— 1975.— Vol. 115.— P. 1650–1656.
6. Aas K. Heterogeneity of bronchial asthma // Allergy.— 1981.— № 36.— P. 3–14.
7. Gibson P.G., Simpson J.L., Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8 // Chest.— 2001.— May; 119 (5).— P. 1329–1336.
8. Федосеев Г.Б. и соавт. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия.— СПб.: Нордмедиздат, 1998.— 687 с.
9. Nadel J.A. et al. Role of neutrophil elastase in hypersecretion in asthma // Eur. Respir. J.— 1999.— Vol. 13, №. 1.— P. 190–196 (7).
10. Яшина Л.А. Клинико-функциональная диагностика бронхиальной астмы // Укр. пульмон. журн.— 2000.— № 2, дополнение.— С. 16–19.
11. Chanez P., Enander I., Jones I., Godard P., Bousquet J. Interleukin-8 in bronchoalveolar lavage of asthmatic and chronic bronchitis patients // Int. Arch. Allergy Immunol.— 1996.— Sep; 111 (1).— P. 83–88.
12. Gibson P.G., Norzila M.Z., Fakes K., Simpson J., Henry R.L. Pattern of airway inflammation and its determinants in children with acute severe asthma // Pediatr. Pulmonol.— 1999.— Oct; 28 (4).— P. 261–270.
13. Счетчикова О.С. Роль респираторной инфекции в обострении основных клинических вариантов неаллергической поздней астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2002.— 18 с.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРОДОЛЬНОЙ СРЕДИННОЙ МИНИ-СТЕРНОТОМИИ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

Ю.А.Шнейдер, Ж.Н.Нурбай

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

FIRST EXPERIENCE WITH LONGITUDINAL MINI-STERNOTOMY PROSTHESIS OF AORTIC VALVE

Y.A.Schneider, Zh.N.Nurbay

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Ю.А.Шнейдер, Ж.Н.Нурбай, 2009 г.

Резюме. Несмотря на видимые преимущества продольной срединной стернотомии как оперативного доступа к сердцу при аортальном протезировании, углубленные исследования последних лет сообщают о некоторых недостатках доступа. По мере совершенствования технологии операций на сердце кардиохирурги мира проводят поиск и разработку новых хирургических методик, обеспечивающих меньшую травматичность операций.

Ключевые слова: протезирование аортального клапана, мини-стернотомия.

Summary. Notwithstanding the advantages of longitudinal sternotomy as a surgical approach to heart aortic prosthesis, new profound researches found some shortcomings of that approach. Along with heart surgery technology improvement, cardio surgeons around the globe continue working out new methods of surgery that will offer an alternative and ensure the carrying out of less traumatic operations.

Key words: prosthesis of aortic valve, mini-sternotomy.

На сегодня хирургическое лечение аортальных пороков сердца включает и протезирование искусственным протезом. Техника протезирования аортального клапана стала отработанной, рутинной процедурой, осуществляемой доступом к сердцу через продольную срединную стернотомию, которая признана «золотым стандартом» при выполнении всех операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.

Несмотря на видимые преимущества продольной срединной стернотомии как доступа к сердцу, углубленные исследования последних лет сообщают о возможных недостатках доступа, связанных с большой травматичностью, риском кровотечения, развитием инфекции поверхностных мягких тканей и медиастинита, при котором послеоперационная смертность достигает 50%. Еще одним свидетельством травматичности доступа является выраженный болевой синдром в раннем послеоперационном периоде, требующий неоднократного применения наркотических анальгетиков, порою даже после выписки больных из стационара.

В связи с указанными недостатками продольной срединной стернотомии и по мере совершенствования технологии операций на сердце кардиохирургами проводились поиск и разработка новых хирургических методик, обеспечивающих проведение менее травматичных операций, исключающих продольную срединную стернотомию [1, 2].

В нашей клинике мы использовали метод продольной срединной мини-стернотомии. Несмотря на некоторые технические трудности на этапе освоения метода, при протезировании аортального клапана возможно исключить недостатки, характерные для продольной срединной стернотомии. Метод позволяет минимизировать хирургическую травму, обеспечивает хороший косметический эффект и может быть

применен в клинической практике как альтернатива продольной срединной стернотомии [3].

Предлагаемый метод протезирования клапанов позволяет улучшить результативность, уменьшить число осложнений, ускорить реабилитацию больных и улучшить качество жизни после операции [4].

Изучены результаты хирургического лечения двух групп пациентов с изолированным поражением аортального клапана, у которых была выполнена операция протезирования аортального клапана в клинике СПбМАПО с января 2007 по май 2009 года. В первую группу включили 8 пациентов (5 женщин и 3 мужчины), которым была выполнена продольная срединная мини-стернотомия при протезировании аортального клапана. Во вторую группу вошли 16 пациентов, оперированных обычным доступом (10 мужчин и 5 женщин). Средний возраст пациентов 1-й группы 62 года, второй — 56 лет.

У всех больных выполнены клинические и инструментальные методы исследования, включавшие ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, ЭхоКГ. Проведена хронометрия общей продолжительности операции, времени искусственного кровообращения (ИК), времени пережатия аорты. Определяли объем интраоперационной кровопотери в мл, количество гемотрансфузий в операционной. В отделении ОРИТ в первые сутки после операции фиксировали объем геморагии по дренажным трубкам.

Основной трудностью минимально инвазивных доступов является ограничение размеров операционного поля, что создает сложности для хирургической манипуляции.

Положение больного на спине. Разрез кожи (8–10 см) проводится продольно от яремной вырезки до четвертого межреберья (рис. 1). После рассечения

грудины (рис. 2), края раны разводятся ретрактором. Перикард вскрывается продольно. Края перикарда четырьмя лигатурами-держалками фиксируются к краям ретрактора под натяжением, в результате чего корень аорты подтягивается к краю раны.



Рис 1. Разрез кожи (менее 10 см)



Рис 2. Схематическое изображение продольной срединной мини-стернотомии

Для обеспечения искусственного кровообращения проводилась канюляция восходящего отдела аорты и правого предсердия путем наложения кисетных

операционного поля через колотую рану правее края грудины, мы выводили венозную канюлю через операционную рану. Подключение артериального и венозного колена аппарата к больному проводили по схеме «аорта — правое предсердие». После аортотомии проводили ревизию пораженного аортального клапана и кардиоплегия через устья коронарных артерий. Для кардиоплегии применяли кровяную кардиоплегию. После удаления клапана накладывали три П-образных шва по комиссурам, которые служили держалками и позволяли раскрыть аорту, не касаясь краев разреза. Протезирование клапана было выполнено искусственным механическим протезом фирмы «Medtronic» у 1 пациента, «Карбоникс» — у 6 и биопротезом фирмы «Medtronic». Фиксацию протеза осуществляли П-образными швами на прокладках (рис. 3).

В одном случае выполнено репротезирование по поводу тромбоза клапана и в одном случае — расширение корня аорты в связи с узким аортальным кольцом (19 мм). После фиксации протеза в позицию аортального клапана, герметизировали аорту нитью пролен 4,0 двухрядным швом. Полная герметизацию аорты осуществляли после разжатия аорты и только после полного удаления воздуха из левого желудочка. По окончании искусственного кровообращения проводили деканюляцию правого предсердия и аорты. Полость перикарда и переднего средостения дренировали одной дренажной трубкой, введенной через яремную вырезку. Грудину фиксировали двумя Х-образными проволоочными швами. Рану ушивали наглухо. На кожу накладывали косметический шов.

Этиологические факторы и характер поражения представлены в табл. 1.

Была изучена распространенность кальциноза аортального клапана. У большинства пациентов выявлен кальциноз 3 степени. Выраженный кальциноз не только обуславливает технические трудности при проведении операции и высокий послеоперационный риск эмболий, но и ассоциируется с массивным атеросклерозом аорты, что также создает трудности при канюляции восходящей аорты. Кроме того, наличие и степень кальциноза во многом усложняет технику фиксации протеза, что важно при выполнении опера-

Таблица 1

Этиологические факторы и характер поражения клапана

Этиология и характер поражения	Группа 1	Группа 2
Этиология:		
Ревматизм	1 (12,5%)	4 (25%)
Склеродегенеративные изменения	5 (62,5%)	9 (56,3%)
Идиопатический кальциноз	2 (25%)	3 (18,7%)
Характер поражения:		
Стеноз	6 (75%)	14 (87,5%)
Недостаточность	1 (12,5%)	2 (12,5%)
Тромбоз протеза	1 (12,5%)	0

швов. Для обеспечения оптимально свободного операционного поля венозная канюля выводится вне

ций из мини-доступов из-за ограниченности поля для манипуляции.

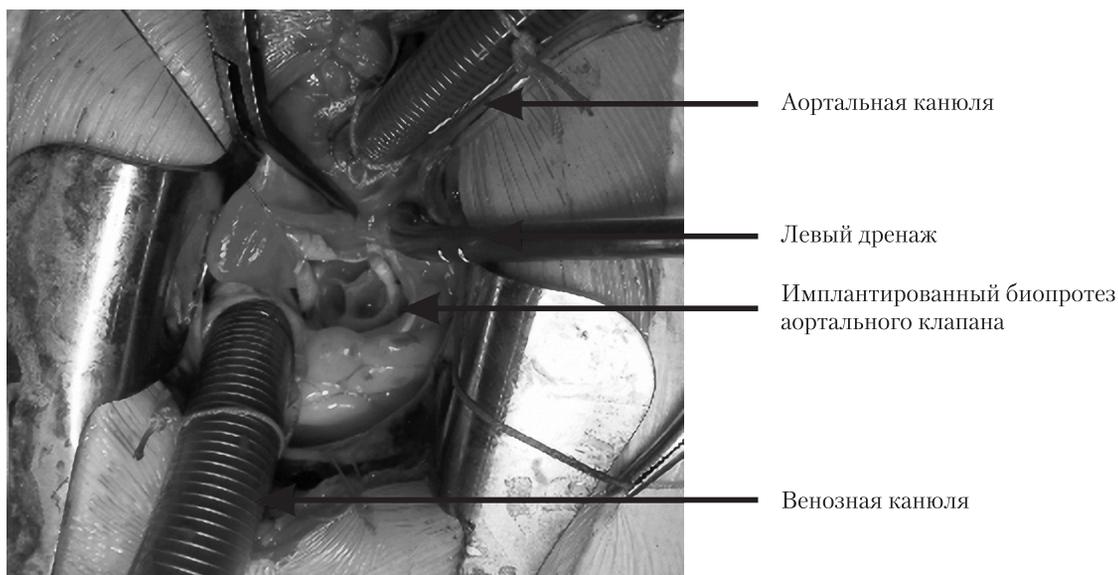


Рис. 3. Пациентка П., 79 лет, имплантация биопротеза в аортальную позицию

Таблица 2

Продолжительность операции и времени искусственного кровообращения (ИК)

Показатели	1 группа	2 группа
Общее время операции, (мин)	205,4±20,5	235,7±10,8
Общее время ИК, (мин)	76,7±6,6	94,5±6,55
Время пережатия аорты, (мин)	57,5±7,5	73±6,5

Об адекватности применяемого нами доступа говорят результаты хронометрии (табл. 2).

Полученные данные свидетельствуют о снижении длительности операции по сравнению со стандартной стернотомией на 15–25 мин, а длительности ИК на — 15 мин.

Интраоперационная кровопотеря достоверно была ниже при использовании срединной мини-стернотомии (табл. 3).

Общая кровопотеря в операционной во 2-й второй группе составила 487,5 мл, а в 1-й — 340 мл, что обусловило снижение количества гемотрансфузий. Сни-

в продолжении искусственной вентиляции легких, что связано с уменьшением интенсивности болевого синдрома и нарушения механики дыхания, которые характерны для продольной срединной стернотомии. Уменьшение интенсивности болевого синдрома, поступления по дренажу и быстрое восстановление дыхательной функции отражается на длительности нахождения больных в палате интенсивной терапии, которая также достоверно меньше. Летальных исходов не было.

Анализ ЭхоКГ в послеоперационном периоде показал, что ни в одном случае не было дисфункции ис-

Таблица 3

Интраоперационная и послеоперационная кровопотеря

Показатели	1 группа	2 группа
Общая кровопотеря, (мл)	340±30,4	487,5±11,4
Случаи гемотрансфузии в операционном блоке	2 (28,5%)	6 (75%)
По дренажу в 1-е сутки, (мл)	265±11,7	251±8,7

жение кровопотери в интраоперационном периоде связано с минимизацией травмы грудины.

Сочетание меньшей хирургической травмы со снижением активности каскада свертывания приводит к уменьшению потребности в гемотрансфузии и связанных с ней осложнений в послеоперационном периоде. Объем геморрагии по дренажным трубкам в первые сутки не различался в группах. Частота переливания крови в отделении реанимации была почти втрое меньше, чем при стандартной стернотомии. Так же снизилось число больных, не нуждающихся

искусственного протеза или парапротезных фистул, что также позволяет судить об адекватности и доступности манипуляций при проведении протезирования аортального клапана через продольную мини-стернотомию.

Таким образом, можно заключить, что продольная срединная мини-стернотомия при протезировании аортального клапана является альтернативой стандартной методике при изолированном пороке аортального клапана. Результаты применения данной методики сопоставимы с результатами стандартной

продольной срединной стернотомии, но со значимыми преимуществами.

Выводы. 1) Операция протезирования аортального клапана с использованием продольной срединной мини-стернотомии показана при изолированном его поражении и является эффективной альтернативой стандартной методике.

2) Протезирование аортального клапана минимально инвазивной методикой через продольную мини-стернотомию позволяет снизить общую кровопотерю, частоту гемотрансфузии, уменьшить хирургическую травму, интенсивность болевого синдрома, снизить вероятность инфицирования раны и получить хороший косметический эффект.

Литература:

1. *Бокерия Л.А., Скопин И.И., Нарсия Б.Е.* Результаты протезирования аортального клапана из мини-доступов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Материалы X Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Москва. 2004.— № 11. Том 5.— С. 187
2. *Скопин И.И., Нарсия Б.Е.* Показания и противопоказания при протезировании аортального клапана из мини-доступа, ретроспективный анализ клинического опыта // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. Материалы IX ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. Москва. 2005.— № 3. Том 6.— С. 90
3. *Карчава Ш.Б.* Протезирование аортального клапана из мини доступа // Современные методы диагностики и лечения заболеваний а клиника и в эксперименте. Материалы научной конференции молодых ученых, посвященной 60-летию Института хирургии им. А.В.Вишневского РАМН. Москва. 2005.— С. 195
4. *Джошибаев С.Д., Джундубаев М.К., Урманбетов К.С.* Протезирование аортального клапана миниинвазивной техникой // Наука и новые технологии.— 2004.— № 2.— С. 25–28.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ*М.С.Петрова, Т.Г.Шемеровская, В.И.Мазуров*Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава
Клиническая ревматологическая больница № 25, Санкт-Петербург**ACTUAL PROBLEMS OF GOUT TREATMENT***M.S.Petrova, T.G.Shemerovskaya, V.I.Mazurov*St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia
Reumatology Clinical Hospital № 25, St-Petersburg, Russia

© М.С.Петрова, Т.Г.Шемеровская, В.И.Мазуров, 2009 г.

Резюме. В настоящее время подагра рассматривается как важная проблема не только в ревматологии, но также и в других областях медицины. Актуальность проблемы связана с высоким распространением заболевания среди трудоспособного населения, ранним развитием осложнений, инвалидизацией больных. Проблемы купирования острой подагрической атаки, выбор комплексной терапии для длительного лечения хронической формы заболевания, определение тактики при ведении больного с бессимптомной гиперурикемией, лечение сопутствующей патологии у пациентов с подагрическим артритом широко обсуждаются в литературе и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, эфферентная терапия, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС), колхицин.

Summary. Nowadays the gout is considered to be a significant problem not only in rheumatology, but also in other areas of medicine. The problems of treatment of acute gout attack, choosing the combined-modality therapy for chronic disease, management of asymptomatic hyperuricemia and rational approach to co-morbidities, accompanying gouty arthritis are widely discussed in contemporary literature and need further investigation.

Key words: hyperuricemia, gout, NSAIDs, glucocorticoids, colchicine.

Проблемы диагностики и лечения подагры, несмотря на долгую историю изучения, не потеряли своей актуальности и в настоящее время. Подагрой страдает около 0,1% населения, она редко диагностируется у детей и женщин, преимущественно встречается у мужчин в возрасте старше 40 лет, хотя имеются описания случаев подагры в любом возрасте. Пик заболеваемости у женщин приходится на возраст старше 60 лет. В последние годы ряд исследователей отмечает повсеместный рост численности больных подагрическим артритом среди женщин [1].

Соотношение мужчин и женщин, больных подагрой, составляет 7:1. Заболеваемость подагрой, по данным ряда авторов, в различных популяциях находится в пределах от 5 до 50 случаев на 1000 мужчин и 1–9 на 1000 женщин. Количество новых случаев в год составляет от 1 до 3 на 1000 у мужчин и 0,2 на 1000 у женщин. Даже в странах СНГ заболеваемость подагрой не одинакова и колеблется от 2 случаев на 10 000 населения в Иркутске, до 12 — в Душанбе и 26 — в Одессе [2].

Большинство больных подагрой (80–90%) — люди среднего и старшего возраста с предшествующей в течение 20–30 лет бессимптомной гиперурикемией.

Анализ случаев обращения за неотложной помощью показал, что у 9% больных с поражением суставов был зарегистрирован приступ подагры. Доля больных подагрой среди страдающих ревматическими заболеваниями увеличилась за последнее время до 7–8%. Важно также и то, что у большей части больных диагноз устанавливается поздно. Так, по данным В.А.Насоновой, частота диагностических ошибок

в первый год болезни превышает 90%, через 7 лет от начала заболевания правильный диагноз устанавливают лишь у 40% больных [3].

Несмотря на успехи в лечении подагры, она по-прежнему служит частой причиной потери трудоспособности. Имеются определенные трудности в подборе медикаментозной терапии, что связано с побочным действием урикодепрессоров и урикозуретиков, а также ограничением их применения на фоне снижения функции почек.

Основополагающим метаболическим расстройством при подагре является гиперурикемия. У большинства пациентов она остается бессимптомной на протяжении многих лет, а иногда и всю жизнь. Стадия бессимптомной гиперурикемии заканчивается с первой подагрической атакой или с развитием уролитиаза. Риск развития подагры или камнеобразования повышается с нарастанием выраженности и продолжительности гиперурикемии [4]. Так, по данным Фремингемского исследования, развитие подагрического артрита наблюдается у 17% мужчин и женщин с урикемией 70–79 мг/л, у 25% — до 80–89 мг/л и у 90% — при урикемии выше 90 мг/л.

По современным представлениям, повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови не только является фактором риска развития подагры, но и ассоциировано с метаболическим синдромом, а также увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, хронических заболеваний почек [5, 6].

Изучение патогенеза подагрического артрита помогает определить точки приложения гипоурикеми-

ческих препаратов (ингибция ксантинооксидазы, повышение экскреции мочевой кислоты посредством URAT 1-транспортной системы, расщепление мочевой кислоты аналогами уриказы). Ключевым звеном в патогенезе подагрического артрита является кристалл-индуцированное воспаление. Доказана ведущая роль провоспалительных цитокинов в генезе подагрического артрита, а противовоспалительных цитокинов — в самоограничении воспаления [7].

В 2006 г. ученые Лозаннского университета показали, что внутриклеточные белковые комплексы — инфламасомы, в состав которых входят каспазы, образуются не только в рамках неспецифического врожденного иммунитета, но и в ответ на токсическое действие мочевой кислоты [8]. Каспазы, способствующие активации интерлейкина-1 (ИЛ-1), известны тем, что с них начинается многоуровневый каскад, приводящий к апоптозу клеток. Сегодня разработаны препараты, блокирующие эти механизмы, то есть опосредованно блокирующие ИЛ-1 (анакинра).

Современная классификация подагры включает бессимптомную гиперурикемию, острый подагрический артрит, хроническую тофусную подагру, характеризующуюся формированием в течение ряда лет околоуставных тофусов на фоне рецидивирующих подагрических атак, а также мочекишлый уролитиаз и другую ассоциированную с подагрой патологию почек [9].

Лечение подагры включает комплекс немедикаментозных и медикаментозных методов, направленных на снижение уровня мочевой кислоты в крови и профилактику поражения различных органов и систем. Его проводят в зависимости от стадии болезни (острая атака или межприступный период, хроническая форма).

Можно выделить 3 основные задачи в лечении этого заболевания:

- Быстрое и безопасное купирование острого подагрического артрита;
- Предотвращение рецидивов артрита и осложнений, связанных с гиперурикемией;
- Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний и осложнений лекарственной терапии.

Следует отметить, что, несмотря на целый ряд противоподагрических препаратов, имеющих в распоряжении врачей, адекватное регулярное лечение получает меньшинство больных подагрой [10]. Возможно, это связано с отсутствием проспективных исследований, позволяющих обосновать показания к началу патогенетической терапии, определить ее длительность и регулярность, а также выбрать наиболее эффективные методы лечения, обладающие минимальными побочными эффектами. Успешное лечение подагры возможно только при совместных усилиях врача и больного, при рациональной комбинации нефармакологических и медикаментозных методов лечения (рекомендации экспертов Европейской антиревматической лиги) [11].

Целью исследования была оценка эффективности различных вариантов купирования острой подагрической атаки, лечения хронической подагры.

Нами проведен анализ работы Санкт-Петербургского городского клинического центра подагры за 2005–2007 гг.

Проанализированы количество амбулаторных посещений, распределение больных по полу и возрасту, частота сопутствующих заболеваний. Представлены результаты применения колхицина, НПВП, глюкокортикостероидов (ГКС) при купировании подагрической атаки; эффективность проведения экстракорпоральной гемокоррекции.

Обследованы 3 группы больных: 1 группа — 165 больных подагрой. Средний возраст составил $49,8 \pm 7,0$ лет, из них 90% мужчин (148) и 10% женщин (17). 2 группа — 167 больных с бессимптомной гиперурикемией, средний возраст $50,3 \pm 6,2$ лет, преобладали женщины 56% (94), мужчины составили 44% (73). В контрольную группу вошли 162 пациента с нормальным уровнем мочевой кислоты и отсутствием воспалительной артропатии. Их средний возраст $50,1 \pm 7,1$ лет, в группе также преобладали женщины, составляя 59% (96), мужчины — 41% (66). С учетом анамнестических данных проанализированы сопутствующие заболевания.

Проведено стандартное клиническое, биохимическое, рентгенологическое обследование, УЗИ почек, оценивались проба Реберга, суточная экскреция, клиренс мочевой кислоты. Обследование выполнено исходно и через 3 года проспективного наблюдения.

За период 2005–2007 гг. отмечено увеличение количества амбулаторных посещений больными подагрой (соответственно 1514, 2145, 2983 человек, $p < 0,05$), число женщин возросло в 2 раза (с 5% до 11%).

За период наблюдения у 18 пациентов 2-й группы отмечено развитие классического подагрического артрита, причем исходный уровень мочевой кислоты у этих больных был достоверно выше, чем у остальных пациентов ($0,510 \pm 0,068$ ммоль/л и $0,468 \pm 0,036$ ммоль/л, $p < 0,05$). Все больные — мужчины, средний возраст $52,3 \pm 4,2$ лет.

У большинства больных 1-й и 2-й групп были диагностированы различные заболевания почек, артериальная гипертензия, ожирение (табл. 1). У этих пациентов частота заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом была достоверно выше.

Кроме того, в группе больных, страдающих подагрой и сахарным диабетом 2-го типа отмечено более тяжелое течение подагрического артрита (частые, упорные подагрические атаки, высокие значения оценки боли по ВАШ, раннее развитие поражения почек) (табл. 2).

Характер медикаментозного лечения больных подагрой представлен в таблице 3. На фоне регулярной комплексной терапии у пациентов с хроническим течением заболевания отмечено уменьшение выраженности суставного синдрома (оценка боли по ВАШ до лечения — $63,1 \pm 3,1$ мм, на фоне лечения — $20,3 \pm 2,8$ мм, $p < 0,01$), улучшение функции почек (рис. 1), снижение показателей лабораторной активности. Наиболее эффективно сочетание регулярной базисной терапии (в большинстве случаев — урикодепрессоры), курсов

Частота сопутствующих заболеваний в обследованных группах

Сопутствующие заболевания	1-я группа		2-я группа		Контроль	
	человек	%	человек	%	человек	%
ИБС	84	51	54	32	34	21**
Артериальная гипертензия	93	56	61	37	38	23*
Сахарный диабет 2-го типа	43	26	31	19	24	15*
Ожирение	102	62	72	43	61	37*
Заболевания почек	133	81	121	72	109	67**
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	19	12	12	7	12	21

Примечание: Достоверность различия с 1-й группой * — $p < 0,001$ ** — $p < 0,05$.

Таблица 2

Клиническая характеристика больных подагрой в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

Показатели	Группы больных		P
	подагра	подагра и СД 2 типа	
Интенсивность боли по шкале ВАШ, (мм)	45,8±19,5	64,7±19,0	<0,001
Число суставных атак в год	8,3±4,6	11,2±4,0	<0,001
Длительность суставных атак, (дни)	3,0±1,3	5,1±1,1	<0,05
Ухудшение показателей функции почек, (% больных)	42	54	<0,05

энтеросорбентов, сосудистых препаратов, а при упорном течении артритов, низких доз колхицина (от 1 мг до 0,5 мг/сут).

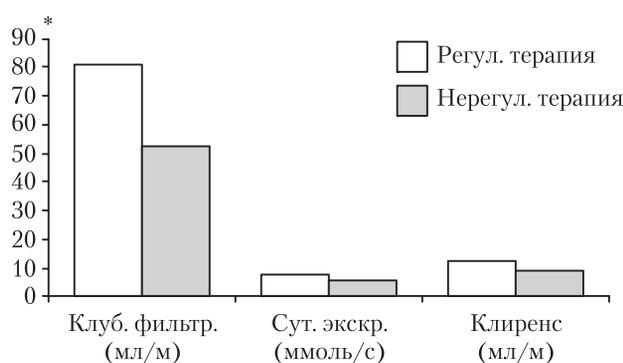
Для купирования подагрической атаки более чем 90% пациентов были назначены НПВП в высоких дозах. У 12 больных (17,4%) отмечена плохая переносимость препаратов (аллергические реакции, боли

в области суставов), у 43 пациентов (56,6%) колхицин был назначен 43 пациентам (56,6%). За 2 суток лечения полный клинический эффект достигнут у 18 больных (43%), частичный — у 14 (33%). Не отметили эффекта либо не смогли продолжить прием препарата из-за побочного действия 11 больных (24%).

Наиболее высокая эффективность при купировании болевого синдрома отмечена при назначении глюкокортикостероидов (ГКС). Из 34 пациентов, которым были назначены ГКС (периартикулярно, в виде пульс-терапии) полный клинический эффект отметили 23 (67,4%), остальные 11 пациентов отметили значительное улучшение, нежелательных эффектов не наблюдалось.

Пациентам с высокой клинико-лабораторной активностью, значительным снижением показателей функции почек (клубочковая фильтрация, клиренс и экскреция мочевой кислоты) проводили плазмообмен экстракорпорально модифицированной аутоплазмой (ПОЭМП). Проспективное наблюдение в течение 3 лет осуществлено за 46 больными. Среди них преобладали пациенты с уже имеющимся поражением почек (67,4%), длительностью заболевания около 10 лет и достаточно тяжелым течением заболевания.

Оценивая характер течения подагры на фоне регулярных (через 6–8 месяцев) курсов ПОЭМП, у 82% больных было отмечено значительное снижение интенсивности боли по ВАШ (с $83,5 \pm 4,1$ мм до $18,3 \pm 3,8$ мм, $p < 0,01$), уменьшение количества пораженных суставов, частоты и длительности подагрических атак, снижение лабораторной активности, а также достоверное повышение показателей функции почек. Обострение заболевания (синдром рикошета) отмечалось лишь у 6-ти пациентов, что потребовало проведения дополнительной операции ПОЭМП. Оценка динамики клинико-лабораторных показате-



* — различие с показателем при нерегулярной терапии статистически достоверно ($p < 0,01$).

Рис. 1. Клубочковая фильтрация, суточная экскреция и клиренс мочевой кислоты у больных с регулярным и нерегулярным лечением подагры

в эпигастрии, гепатотоксичность), у 26 (37,7%) эффект НПВП оказался недостаточным для купирования подагрической атаки. Таким образом, лишь 44,9% пациентов отмечали хорошую переносимость и значительное уменьшение суставного синдрома на фоне приема НПВП (индекс ВАШ снизился с $83,4 \pm 3,5$ мм до $23,8 \pm 2,4$ мм, $p < 0,01$).

Согласно рекомендациям экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR), наряду с НПВП, препаратом первой линии при купировании подагрической атаки является колхицин. В нашем исследова-

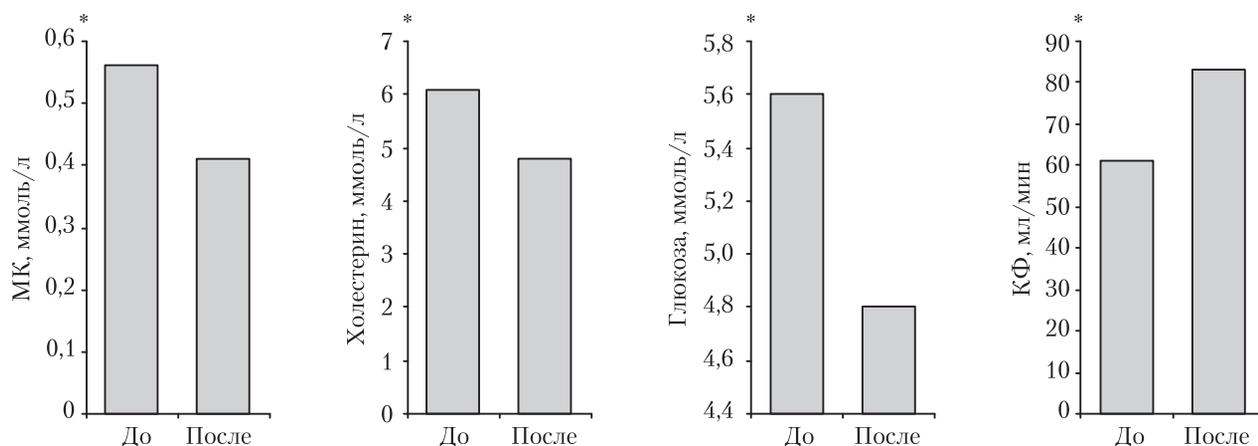
Характер терапии у больных острой и хронической подагрой

Вид терапии	Число больных		% от общего числа	
	острая подагра	хрон. подагра	острая подагра	хрон. подагра
НПВП	69	62	90,7	69,6
Колхицин	43	18	56,6	20,2
Глюкокортикостероиды	34	2	44,7	2,3
Урикодепрессоры	31	54	40,8	60,6
Урикозуретики	—	12	—	13,4
Улучшающие микроциркуляцию	57	71	75,0	79,8
Энтеросорбенты	47	58	61,9	65,2

лей у пациентов, страдающих подагрическим артритом на фоне регулярных курсов ПОЭМП подтвердила высокую эффективность комплексной терапии заболевания. Отмечено достоверное снижение уровня мочевой кислоты, холестерина, глюкозы, повышение клубочковой фильтрации (рис. 2).

снижение массы тела), служит показанием к назначению уратснижающей терапии.

Закключение. У больных подагрой и у лиц с бессимптомной гиперурикемией достоверно выше частота заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом, по сравнению с контрольной группой.



* — $p < 0,01$.

Рис. 2. Динамика биохимических показателей на фоне комплексного лечения больных подагрой с применением ПОЭМП

На протяжении трех лет мы проводили проспективное наблюдение за 167 пациентами с бессимптомной гиперурикемией (2-я группа).

Всем пациентам были даны рекомендации, направленные на нормализацию уровня МК в сыворотке крови. Прежде всего — соблюдение диетических рекомендаций, обильное щелочное питье, курсы энтеросорбентов, а при неэффективности данных рекомендаций — прием низких доз аллопуринола (50–100 мг/сут). От предложенных мероприятий отказались 47 человек (28%). Остальные 120 пациентов строго соблюдали диету, исключили приём алкогольных напитков, употребляли 1,5–2,0 л щелочного питья в сутки. Из них 64 принимали энтеросорбенты (полифепан по 10–14 дней в месяц), а 26 в связи с упорной гиперурикемией получали низкие дозы аллопуринола.

За три года наблюдения из 167 пациентов у 18 дебютировала подагра (10,8%), из них 14 человек не получали уратснижающую терапию.

Полученные данные позволяют предположить, что стойкая гиперурикемия, рефрактерная к немедикаментозным мероприятиям (диета, щелочное питье,

Наличие у больного сахарного диабета 2-го типа утяжеляет течение подагры и ухудшает прогноз заболевания.

Оценка эффективности колхицина, ГКС для купирования подагрической атаки подтвердила рекомендации EULAR о целесообразности данного вида лечения. Проведение комплексного лечения с применением экстракорпоральной гемокоррекции приводит к достоверному улучшению ряда биохимических показателей, что предотвращает дальнейшие метаболические нарушения, сохраняет показатели функции почек, улучшая прогноз заболевания. Наше исследование показало, что пациенты, страдающие гиперурикемией, обязательно нуждаются в проспективном наблюдении; в случаях упорной гиперурикемии целесообразно назначение медикаментозной гипоурикемической терапии.

Представленные данные подтверждают необходимость дифференцированного подхода к лечению подагры с учетом клинической формы заболевания, а также подтверждают целесообразность проведения регулярной длительной терапии хронического подагрического артрита.

Все более актуальным становится вопрос о тактике врача при выявлении у пациента БГУ. Необходимо изучать новые рациональные пути лечения пациентов, страдающих подагрой. При выборе терапии необходимо учитывать активность заболевания, степень поражения почек и сопутствующую патологию.

Литература:

1. Барскова В.Г., Насонова В.А. Дифференциальная диагностика подагрического артрита и методы его купирования. // Российский медицинский журнал.— 2004.— № 8.— С. 399.
2. Мазуров В.И., Петрова М.С., Беляева И.Б. Подагра // «Феникс». Санкт-Петербург.— 2009.— С. 7–8.
3. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры — научно-обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных // Научно-практическая ревматология.— 2004.— № 1.— С. 5–7.
4. Dincer H.E., Dincer A.P., Dennis Levinson J. Asymptomatic hyperuricemia: To treat or not to treat. // Cleveland Clinic Journal of Medicine.— August 2002.— Vol. 69.— № 8.— 596–597.
5. Waring W.S., Adwani S.H., Breukels O., Webb D.J., Maxwell S.R. Hyperuricaemia does not impair cardiovascular function in healthy adults. // Heart.— 2004.— № 90.— 155–159.
6. Сеидова Г.Б. Мочевая кислота как один из критериев метаболического синдрома.// Эфферентная терапия.— 2005.— том 11.— С. 28–32.
7. Барскова В.Г., Кудаева Ф.М. Кристаллические артропатии в кн. Ревматология. Национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова и В.А. Насоновой // М.— 2008.— С. 372–380.
8. Martinon F., Petrilli V., Mayor A., Tardivel A., Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. // J. Nature.— 2006.— 440.— P. 237–241.
9. Мухин Н.А. Подагра: лики болезни // Современная ревматология.— 2007.— № 1.— С. 5–9.
10. Li E.K. Gout: a review of its aetiology and treatment. // Hong Kong Med J.— 2004.— Aug; 10 (4).— 261–270.
11. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) EULAR Standing Committee For International Part II: Management. Report of a task force of the EULAR evidence based recommendations for gout. // Ann. Rheum. Dis.— 2006.— 65.— 1312–1324.

**ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
ПОСТЭНЦЕФАЛИТИЧЕСКОГО ПАРКИНСОНИЗМА***С.В.Лобзин, Н.А.Гречко, М.В.Фоминцева, И.И.Кула*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

**POSTENCEPHALITIC PARKINSONISM CAUSED WITH EL-LIKE
SYNDROME. THE DIFFICULTIES OF DIAGNOSTIC***S.V.Lobzin, N.A.Grechko, M.V.Fomintseva, I.I.Kula*

St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2009 г.

Резюме. В статье обсуждаются трудности дифференциальной диагностики паркинсонизма, обусловленного перенесенным энцефалитом, напоминающим летаргический (энцефалит А). Приведено описание клинического случая постэнцефалитического паркинсонизма и возможные взаимосвязи с так называемым EL-like синдромом.

Ключевые слова: Постэнцефалитический паркинсонизм, энцефалит Экономо.

Summary. The article contains a case description of postencephalitic parkinsonism. Difficulties of diagnostic and possible interrelation to EL-like syndrome are described.

Key words: EL-like syndrome, parkinsonism, encephalitis Economo.

В последние годы пристальное внимание врачей неврологов всего мира направлено на изучение болезни Паркинсона и паркинсонических синдромов. Это обусловлено широкой распространенностью заболевания, в особенности в странах с высокой продолжительностью жизни населения, а также все более частым формированием клинических признаков болезни у лиц молодого возраста.

Бурное развитие методов нейровизуализации, нейрогенетики и молекулярной биологии привело к трансформации взглядов клиницистов на этиологию, патогенез, частоту встречаемости, как болезни Паркинсона, так и паркинсонических синдромов — атеросклеротического (сосудистого), токсического, посттравматического, лекарственного и других.

Считается, что в нозологической структуре заболевания ведущее место принадлежит идиопатической форме (болезнь Паркинсона) при относительно меньшей частоте вторичного паркинсонизма [2]. Дифференциация между болезнью Паркинсона и вторичным паркинсонизмом представляет значительные трудности, так как прогноз и тактика лечения во многом определяются особенностями нозологии [3].

Достижения в области клинико-генетического анализа в значительной мере облегчили дифференциальную диагностику «паркинопатий», в особенности при поражениях экстрапирамидной системы у молодых людей. Так, на сегодня идентифицированы уже 11 хромосомных локусов и 7 самостоятельных генов, ответственных за развитие наследственно-семейных форм первичного паркинсонизма, в том числе 4 гена для аутосомно-доминантных и 3 для аутосомно-рецессивных вариантов болезни. До последнего времени основным геном, мутации которого чаще всего связаны с семейными формами паркинсонизма, считался ген паркин (локус PARK2), расположенный в хромосомной области 6q25–27. При этом мутация-

ми паркина были обусловлены в первую очередь случаи аутосомно-рецессивного ювенильного паркинсонизма: показано, что повреждения гена паркина выявляются более чем в половине семейных и в 15–18% спорадических случаев паркинсонизма с началом в юношеском возрасте и значительно реже у пациентов старше 30–40 лет.

При проведении клинико-генетического анализа аутосомно-рецессивного ювенильного паркинсонизма установлена гетерогенность данного заболевания [2, 6, 7]. Авторами в 41% случаев идентифицированы мутации в гене паркина (локус PARK2, на хромосоме 6q25.2–27). Установлен спектр найденных дефектов — преобладание делеций над точковыми мутациями. При оценке клинических проявлений среди больных «паркинопатией» подтвержден фенотипический полиморфизм данной патологии, а также отмечен характерный клинический маркер — отсутствие стадии гемипаркинсонизма. Выявленные клинико-генетические особенности, характерные для российской популяции, позволяют использовать их в алгоритме диагностики ювенильного паркинсонизма и медико-генетического консультирования в отягощенных семьях.

Сравнительно недавно — в 2004 г. — двумя независимыми группами был идентифицирован новый ген — LRRK2 (Leucine-rich repeat kinase 2), ответственный за развитие аутосомно-доминантных случаев болезни Паркинсона, сцепленных с локусом PARK8 на хромосоме 12q12. Вариабельность возраста начала болезни при PARK8-форме болезни Паркинсона определяется, предположительно, пока не идентифицированными генетическими либо средовыми факторами [2].

При нейровизуализационных исследованиях (КТ и МРТ мозга) у больных типичной болезнью Паркинсона, как правило, крупных очаговых изменений вещества мозга не находят, часто обнаруживают суже-

ние компактной части черной субстанции, расположенной в среднем мозге. При болезни Паркинсона темные черное вещество и красное ядро почти сливаются. В сетчатой субстанции встречаются точечные гиперинтенсивные очажки. Выявление крупных структурных очагов в подкорке у больных с симптомами паркинсонизма заставляет искать иную причину паркинсонического синдрома [8].

Эти синдромы, как правило, развиваются под воздействием очевидных этиологических и патогенетических предпосылок. Так, в случае сосудистого паркинсонизма основанием для установки диагноза является отягощенный сосудистый анамнез в виде ярких феноменов артериальной гипертензии, атеросклероза, перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения в соответствующем сосудистом бассейне, адекватных топике патологического процесса сосудистых очагов, определяемых при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) и других методов визуализации. Другие варианты паркинсонических синдромов также распознаются на основании анализа предрасполагающих факторов (травмы, интоксикации, ятрогении).

Постэнцефалитический паркинсонизм — прогрессирующая нейродегенеративная болезнь с клинической картиной поражения экстрапирамидной системы, глазодвигательной и когнитивной сфер и нейроэндокринными симптомами [11, 15].

Развитие постэнцефалитического паркинсонизма чаще всего связывают с перенесенным летаргическим (энцефалит А, болезнь Экономо, болезнь Крюше) или клещевым энцефалитом. Постэнцефалитический паркинсонизм как прогрессивная форма клещевого энцефалита диагностируется на основании эпидемиологического анамнеза, сезонности, пребывания больного в расположении природных очагов болезни и результатов современных лабораторных исследований. Существенно сложнее обстоит дело с диагностикой постэнцефалитического паркинсонизма, обусловленного болезнью Экономо. Пандемия летаргического энцефалита, охватившая мир в первой четверти XX века, в силу того, что возбудитель болезни до настоящего времени не установлен, некоторыми авторами связывалась с так называемой «испанкой», но убедительных доказательств взаимосвязи между ними не выявлено [1, 4, 10].

Необходимо отметить, что энцефалит А с тридцатых годов прошлого века встречается лишь изредка и сопровождается признаками «летаргии», энцефалитическими, глазодвигательными и нейроэндокринными симптомами [10, 11]. При этом, как правило, устанавливают диагноз EL-like syndrome, что означает синдром, напоминающий летаргический энцефалит. R.C.Dale et al. (2004) сообщили о 20 свежих случаях синдрома летаргического энцефалита, сопровождавшегося признаками аутоиммунного поражения базальных ганглиев. В ликворе этих пациентов в 75% наблюдений был выявлен гиперальбуминоз. Вирусологические исследования не позволили уточнить вирусную природу энцефалита. К тому же, у этой категории пациентов были часто повышены титры анти-

стрептолизина О (65% наблюдений) и с помощью иммуноблоттинга выявлялись аутоантитела к антигенам человеческих базальных ганглиев (в 95%).

В качестве иллюстрации сложности диагностики постэнцефалитического паркинсонизма приводим выписку из истории болезни пациента К., 25 лет, находившегося на обследовании и лечении в клинике неврологии СПбМАПО с 22.09.09 по 12.10.2009 г.

Поступил с жалобами на скованность в правых конечностях, непроизвольную ротацию внутрь пальцев правой стопы при ходьбе («сведение пальцев»), затруднение при ходьбе («тянул правую ногу»), дрожание в правой руке, усиливающееся при волнении.

Из анамнеза известно, что за несколько лет до возникновения жалоб после пребывания на спортивных сборах и незначительного продромального периода отметил эпизод гиперсомнии, продолжавшийся в течение двух недель, что вызвало беспокойство родных. Прекратил занятия спортом из-за повышенной утомляемости, стал формироваться нейроэндокринный синдром (ожирение, стрии, избыточная полнота, сексуальная дисфункция).

В августе 2007 г. обратил внимание на возникновение скованности в правой ноге, в связи с чем обратился за медицинской помощью. Осмотрен неврологом, выставлен предварительный диагноз: Правосторонняя пирамидная недостаточность с пластическим мышечным тонусом. МРТ головного мозга (21.08.2008): МРТ-признаки многоочагового поражения правой теменной доли неясного генеза (очаг глиоза?). В нижнем отделе правой теменной доли в субкортикальной зоне визуализируется единичный очаг с четкими контурами, размерами 1,49×0,94×0,62 см, гиперинтенсивный на T2-ВИ и в режиме Flair, изоинтенсивный на T1-ВИ. Очаг не оказывает объемного воздействия на окружающие структуры. Расширены единичные периваскулярные пространства пенетрирующих сосудов (рис. 1 и 2).

От госпитализации отказался. Впоследствии скованность в ноге стала нарастать, присоединился тремор в правой руке, указанные симптомы усиливались при психоэмоциональных нагрузках. Обследован в стационаре в мае — июне 2009 г. с подозрением на церебральный васкулит. Обнаружен ревматоидный фактор 1:40 (норма <1:20). 02.06.2009 проведена люмбальная пункция: клинический анализ спинномозговой: белок 0,460 г/л, цитоз 20/3 (лимфоциты — 20), посев ее роста флоры не дал, олигоклональный IgG в сыворотке и в спинномозговой жидкости не обнаружен. Проведен посев из зева (02.06.2009) — рост *Staphylococcus aureus* ++. Осмотр окулиста 01.06.2009: глазное дно — диски зрительных нервов удовлетворительного питания, границы четкие, ход и калибр сосудов не изменены. Проведена гормональная пульс-терапия метипредом 3 г, инфузионная и антибиотикотерапия. В результате лечения состояние улучшилось (уменьшилась скованность в правых конечностях, стал увереннее передвигаться). В сентябре 2009 г. вновь отметил нарастание скованности в ноге и руке, повторно обследован с помощью МРТ

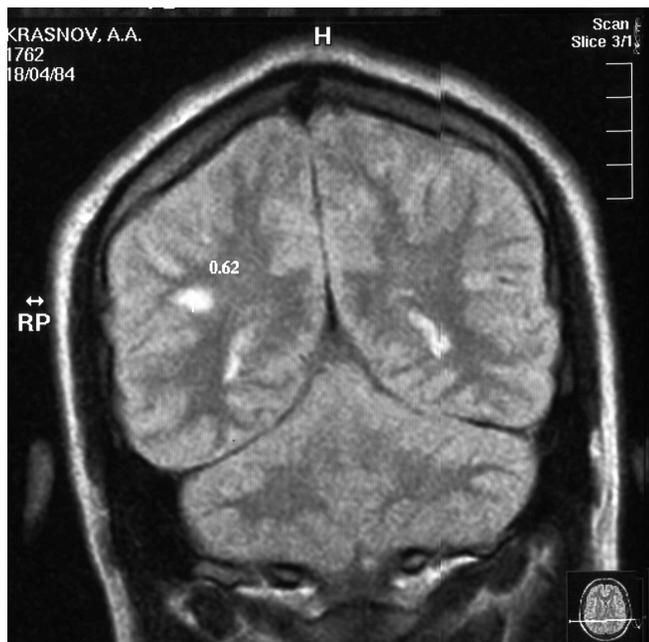


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациента К. Пояснения в тексте

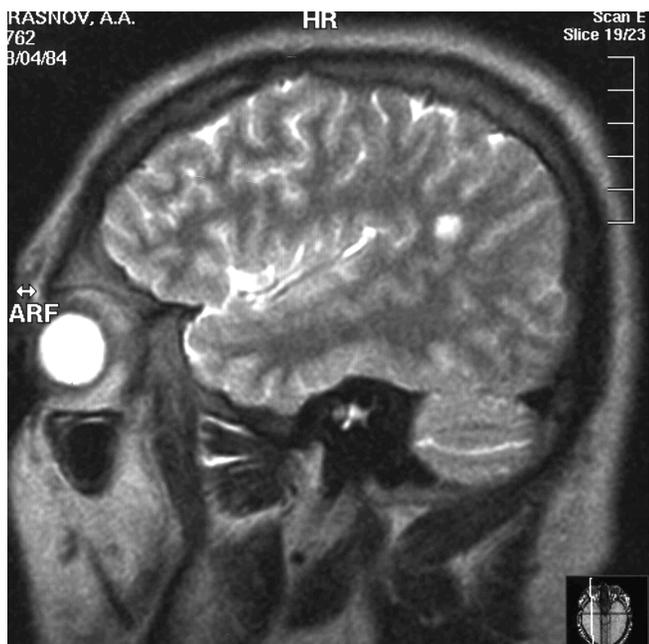


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма пациента К. Пояснения в тексте

10.09.2009. Выявлена отрицательная динамика многоочагового поражения головного мозга в виде увеличения количества очагов и более интенсивное проявление на T2-ВИ и Flair последовательностях (гиперинтенсивный сигнал). «Свежие» очаги определяются перивентрикулярно в области правой верхней ножки мозжечка, в заднем валике мозолистого тела справа. «Старые» очаги без существенных изменений. Обследован в ревматологическом стационаре, признаков системного васкулита не выявлено. Для дообследования и лечения переведен в клинику неврологии СПбМАПО. При осмотре обращала на себя внимание избыточная масса тела (ожирение II степени), в подмышечной области, на передней и боковой по-

верхностях брюшной стенки имелись розовые стрии. Вегетативно избыточно лабилен — стойкий красный дермографизм, выраженный гипергидроз лица, ладоней, подмышечных впадин, стоп. Неврологический статус: в сознании, контактен, адекватен. Расстройств речи нет. Глазные щели S>D, конвергенция достаточная. Установочный нистагм при крайнем отведении глаз влево. Зрачки равновелики, фотореакции сохранены. Легкая девиация языка вправо, увула по средней линии. Мышечный тонус повышен в правых конечностях по смешанному типу (пластический и спастический). Проба Барре положительна справа. Сухожильные рефлексы на руках D>S высокие, на ногах D>S высокие, с расширенными рефлексогенными зонами; поверхностные брюшные рефлексы D<S. Патологические кистевые рефлексы Вартенберга с обеих сторон, стопный знак Пуссепе («веер») справа. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Адиадохокinesis справа. В позе Ромберга неустойчив. Обращает внимание гипомимия, статический тремор правой руки, усиливающийся при волнении. Легкие полиневритные нарушения поверхностной чувствительности в ногах по типу «носков». Для уточнения причины патологических очаговых нарушений в веществе мозга предприняты вирусологические и другие лабораторные исследования. При лабораторном исследовании крови выявлен С-реактивный белок (21 мг/л) при норме до 10 мг/л.

Анализ крови на нейроинфекции методами ИФА (07.10.09): антитела к ЦМВ IgG — 180,13; антитела к ЦМВ IgM (–); антитела IgG к ядерному Ag NA ВЭБ (+); антитела IgG к капсидному Ag (VCA) ВЭБ (+); антитела IgM к капсидному Ag (VCA) ВЭБ (–); антитела IgM к раннему Ag (EA) ВЭБ (–); герпес anti-HSV 1 IgG (+); герпес anti-HSV 1/2 IgM (–); токсоплазмоз anti-Toxo IgG <15,0 (отрицательный); токсоплазмоз anti-Toxo IgM (–).

В результате вазоактивного, нейропротективного, патогенетического (ПК-Мерц 500 мл внутривенно капельно № 5) лечения состояние больного существенно улучшилось. При выписке из клиники продолжил амбулаторный прием препарата ПК-Мерц (амантадин) и баклофен. Продолжается динамическое наблюдение.

Таким образом, у молодого человека после эпизода двухнедельной гиперсомнии стал развиваться комплекс нейроэндокринных и очаговых неврологических симптомов, топически эквивалентных известным представлениям о предиляционности (топико-этиологической приуроченности) энцефалита А, что нашло подтверждение при МРТ-исследовании. Полученные при лабораторном и инструментальном исследовании крови и спинномозговой жидкости результаты не противоречат имеющимся в литературе описаниям EL-like синдрома. Указанные факты дали возможность предположить формирование постэнцефалитического паркинсонизма в варианте EL-like синдрома. Клинические представления о природе данного синдрома косвенно подтверждены и эффективностью патогенетической терапии.

Литература:

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма.— М.: МЕДпресс, 2000.— 416 с.
2. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: «Янус-К», 2003.— 248 с.
3. Протас И.И., Недзьведь М.К., Хмара М.Е. Хронический герпетический энцефалит: клиника, морфология, этиопатогенез: руководство для врачей.— Минск: МЕТ, 2009.— 176 с.
4. Одинак М.М., Дыскин Д.Е. Клиническая диагностика в неврологии: руководство для врачей.— СПб.: СпецЛит, 2007.— 528 с.
5. Дифференциальная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей/ Под ред. Г.А.Акимова и М.М.Одинака.— Изд. 3-е, испр. и дополн.— СПб.: Гиппократ+, 2004.— 744 с.
6. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Загоровская Т.Е. и др. Семилетний опыт применения Мирепекса у больных с различными формами первичного паркинсонизма. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. М.— 2006.— № 11. С. 23–25.
7. Загоровская Т.Б., Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А. и др. Клинико-генетический анализ ювенильного паркинсонизма в России. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. М.— 2004. № 8.— С. 66–72.
8. Холин А.В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы. СПб.: Гиппократ, 1999.— 192 с.
9. Частная неврология: Учебное пособие под ред. М.М.Одинака.— М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009.— 576 с.
10. Dale R.C., Church A.J., Surtees R.A. et al. Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. Brain. 2004 Jan; 127 (Pt 1): pp. 2–3.
11. Dale R.C., Webster R., Gill D. Contemporary encephalitis lethargica presenting with agitated catatonia, stereotypy, and dystonia-parkinsonism. Mov. Disord. 2007 Nov 15; 22: pp. 2281–4.
12. Reid A.H., McCall S., Henry J.M., Taubenberger J.K. Experimenting on the past: the enigma of von Economo's encephalitis lethargica. J.Neuropathol. Exp. Neurol. 2001 Jul; 60 (7): 663–70.

**БОС-ТРЕНИНГ И ПОСТИЗОМЕТРИЧЕСКАЯ РЕЛАКСАЦИЯ
В РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ***В.В.Котляров*

ФГУ «Пятигорский ГНИИК ФМБА России», г. Пятигорск

BIOFEEDBACK TRAINING AND POSTISOMETRIC RELAXATION IN REHABILITATION OF THE CHILDREN SUFFERING WITH CSIP*V.V.Kotlyarov*

FSI «Pyatigorsk SSRIB FMBA of Russia», Pyatigorsk

© В.В.Котляров, 2009 г.

Резюме. С позиций интегрального системного подхода к нейродинамическим процессам регуляции мышечного тонуса при детском церебральном параличе рассматривается эффективность применения адаптивной подготовки спастичных мышц к кинезиотерапевтическим процедурам на примере БОС-тренинга пораженных мышц. Показано, что применение метода постизометрической релаксации пораженных мышц непосредственно перед проведением сеансов БОС-тренинга повышает эффективность данной методики и комплексной терапии двигательных нарушений.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, тренинг биологической обратной связи, электромиография, постизометрическая релаксация, сегментарная регуляция тонусных влияний.

Summary. In this article we consider the efficiency of application of spastic muscles adaptive preparation to kinesiotherapeutic procedures on the example of biofeedback training of the affected muscles (from the integral systems approach to neurodynamic processes of muscular tone regulation with the children suffered from cerebral spastic infantile paralysis). It is shown, that the use of postisometric relaxation method of the affected muscles directly before carrying out the sessions of biofeedback training raises the efficiency of the given technique and complex therapy of motional abnormalities.

Key words: cerebral spastic infantile paralysis (CSIP), spasticity, kinesiotherapy, ischemic deafferentation, biofeedback training, electromyography, postisometric relaxation, segmental regulation of tone influences.

Детские церебральные параличи (ДЦП) по-прежнему остаются распространенными и резистентными к терапии инвалидизирующими заболеваниями нервной системы [1, 2]. Значительная распространенность детского церебрального паралича (ДЦП) — 2–5 на 1000 детей, тяжесть клинических проявлений, приводящих к ранней инвалидизации, сложность и трудоемкость лечения делают проблему реабилитации больных с данной патологией чрезвычайно актуальной и социально значимой [3–5].

Детский церебральный паралич — заболевание, требующее лечения на протяжении многих лет. Медикаментозная терапия его требует больших финансовых затрат, и кроме того, не всегда достаточно эффективна. Проблема восстановительной терапии ДЦП диктует необходимость поиска новых, более эффективных методов лечения. Среди разнообразных лечебных средств традиционно большую значимость имеют физические факторы, в том числе и природные. Согласно данным ряда авторов [6–8], применение бальнеогрязелечения в сочетании с лечебной физкультурой, массажем и физиотерапией в комплексном курортном лечении способствуют улучшению состояния детей, страдающих паретическими формами ДЦП.

Согласно основным положениям теории функциональных систем [9, 10], для генерации «полезного результата» необходимо психофизиологическое адресованное воздействие на высшие регуляторные центры кинестетического анализатора для кинестетической

и когнитивной коррекции функциональной активности тоногенных и координаторных нейроструктур, формирующих сложнорефлекторные двигательные реакции.

Такими качествами в полной мере обладает метод биологической обратной связи электромиографической модельности (ЭМГ БОС-тренинг). Исследование данного метода у больных ДЦП [11, 12] показывает высокую эффективность лечения и свидетельствует о его нейроспецифичности.

Как и любой терапевтический метод, БОС-тренинг имеет ограничения в терапевтическом применении и эффекте. Отдельную проблему — адаптацию применения БОС-тренинга у детей с перинатальной органической патологией центральной нервной системы — решает научная группа под руководством профессора О.В.Богданова (Санкт-Петербург) путем потенцирования нейрофункциональной активности медикаментозными (ноотропы, нейромедиаторы, нейропептиды) и физическими (гальваническая транскраниальная поляризация) факторами.

Одним из существенных патогенетических проявлений, снижающим эффективность и терапевтический диапазон применения БОС-тренинга у больных с паретическими формами, является спастичный мышечный тонус.

Вышесказанное явилось основанием для научного исследования и разработки способа сочетанного применения методики БОС-тренинга и компрессионной ишемической деафферентации спастичных мышц,

как способа специфичного узконаправленного влияния на сегментарные уровни тонусной регуляции нейромоторной системы.

Разработка данного вопроса проводилась посредством изучения закономерностей нейрофизических процессов и электрофизиологической интерпретации клиничко-электрофизиологических показателей саногенной нейродинамики на сегментарном уровне кинестетического анализатора, на рандомизированном клиническом материале — 110 детей, больных спастическими формами ДЦП в возрасте 5–11 лет с подбором контрольных групп по альтернативному способу лечения и плацебо.

Формула метода — способ лечения детей, больных ДЦП, путем сочетания воздействия ишемической деафферентации и метода биологической обратной связи. Способ отличается от традиционного применения БОС-тренинга тем, что перед началом сеанса проводят компрессию нервно-сосудистых структур конечности манжеткой от тонометра (эластичный жгут) в течение 1–2 мин, на курс 10–12 (патент № 2073504). При этом вследствие регионального вазогенного ишемического эффекта и вызванного им преходящего блока афферентной импульсации по компримированным периферическим нервным стволам происходит функциональная инактивная гамма-сервомеханизма тонусной регуляции на сегментарном уровне (депрессия рефлекса Вестфалля), мышечный тонус в тренируемых мышцах снижается и создаются предпосылки для оптимального ответа нейрорегуляторных структур спастических мышц на влияние психофизических реакций пациента.

Для проведения БОС-тренинга используется стандартный электромиограф «Медикор» МГ-440 в режиме точечного отображения сигнала (XY-режим) при съеме интегральной миограммы. Пациенту предлагалось фиксировать положение точки светового луча осциллоскопа на экране электромиографа. Непосредственно перед проведением сеанса БОС-тренинга больному накладывают на конечность проксимальнее тренируемой мышцы манжетку медицинского тонометра (или резиновый жгут), компрессию конечности осуществляют с силой, при которой исчезает пульс на магистральной артерии, длительностью 1–2 минуты с постепенным снижением давления в манжете для уменьшения болевых ощущений. Накладывают графические электроды на тренируемые спастические мышцы. Больному предлагают контролировать с помощью обратной связи по маркеру сигнала на дисплее миографа и по степени громкости звукового сигнала миограммы свой мышечный тонус, концентрируясь на расслаблении мышцы.

При нарастании ишемии уровень биоэлектрической активности мышц снижается, внимание больного фиксируют на снижении функционального аппаратного показателя (маркера). При снятии манжетки больному предлагается сохранять положение маркеров длительное время, от сеанса к сеансу длительность удержания заданных параметров увеличивается. Затем больному предлагают осуществлять привычные простые движения в данном суставе с одновременным БОС-контролем и удерживанием маркеров прибора на заданном

уровне. Внимание больного все время акцентируют на его способности сознательно контролировать свои физиологические показатели и, в частности, мышечный тонус. Сеанс длится 10–15 минут в зависимости от индивидуальных когнитивных качеств больного. Курс лечения включает 10–12 сеансов ежедневно или через день в зависимости от общего плана лечения.

Наблюдения проведены на группе из 52 больных в возрасте 5–9 лет (32 мальчика и 20 девочек). По клиническому статусу больных группы были однородны: спастические формы церебрального паралича — спастическая диплегия и гемипаретическая форма. Все дети получали фоновое базовое реабилитационное лечение одного типа, включающее комплекс бальнеогазельечения, массажа, ЛФК в группе.

Курсы лечения вызвали у большинства больных исследуемых групп достоверные изменения показателей клиничко-неврологического и нейрофизиологического статуса. Изученные группы имели примерно одинаковую динамику показателей глобальных поструральных двигательных реакций, их динамика была выражена умеренно у 53% больных, наибольшая динамика имела у 26%, без динамики — 21% больных. Перестройка функциональной активности нейроструктур, генерирующих позно-тонические рефлексы (неспецифические подкорковые образования экстрапирамидной системы), происходила у больных по общим закономерностям, независимо от добавления в комплекс лечения курса БОС-тренинга. В то же время показатели локальных и специфических двигательных реакций на сегментарном уровне или конкретных специфичных двигательных навыков (при функциональных пробах) были наиболее выражены у больных основной (у 76% $p < 0,01$) и 1-й контрольной групп (у 62% $p < 0,05$).

Наибольшая динамика электромиографических показателей выявлена у больных основной группы, и характерной особенностью было преобладание процессов функциональной перестройки нейроструктур на сегментарном уровне регуляции движений, что доказывает эффективность применяемого приема деафферентирующего воздействия на тоногенные реакции гамма-сервомеханизмов и тонических переднероговых мотонейронов. Общими для обеих групп, в которых больные получали психофизическое воздействие методом БОС-тренинга были реакции высших центральных отделов кинестетического анализатора, отражающие функциональные возможности пациентов и позитивную динамику биоэлектrogenеза головного мозга.

Таким образом, результаты комплексной оценки динамики изученных показателей свидетельствуют, что наибольшей эффективностью у больных паретическими формами ДЦП обладал метод сочетанного воздействия БОС-тренинга и региональной ишемической деафферентации.

Представленные данные подтверждают перспективность применения сочетанного воздействия психофизиологического когнитивно направленного метода лечения с физическим и рефлекторным воздействием на сегментарные нейроструктуры двигательного анализатора.

Литература:

1. *Бадалян Л.О. Журба Л.Г., Тимонина О.В.* Детские церебральные параличи. // Киев, 1987.— 241 с.
2. *Семенова К.А.* Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и с детским церебральным параличом / К.А.Семенова // М.: Закон и порядок, серия «Великая Россия. Наследие» 2007.— 616 с.
3. *Семенова К.А.* Патогенная восстановительная терапия больных детским церебральным параличом. — Киев: Здоров'я, 1986.— 163 с.
4. *Бадалян Л.О.* Детская неврология // М.: Медицина, 1984.— 576 с.
5. *Семенова К.А.* Детские церебральные параличи // М.: Медицина, 1968.— 260 с.
6. *Бабина Л.М.* Применение метода биологической обратной связи в лечении синдрома краниалгии у детей // Материалы 1-го международного конгресса «Традиционная медицина и питание: теоретические и практические аспекты».— Москва, 1994.— С. 354–355.
7. *Галина И.И.* Грязелечение больных детским церебральным параличом в свете современных представлений о ведущих звеньях патогенеза этого заболевания // Автореферат дис. ... д.м.н.— М., 1985.— 47 с.
8. *Шухова Е.В.* Курортное лечение детей с прогрессирующими нервномышечными заболеваниями: Методические рекомендации// Пятигорск, 1983.— 24 с.
9. *Анохин П.К.* Очерки по физиологии функциональных систем // Медицина, 1975.— 345 с.
10. *Судаков К.В.* Основы физиологии функциональных систем // М.: Медицина, 1983.— 272 с.
11. *Богданов О.В.* Физиология человека // М., 1990.— Т. 16, № 3.— С. 57–62.
12. *Варман Б.Г.* Анализ функциональных преобразований различных звеньев двигательного анализатора при восстановительном лечении детей с двигательными расстройствами приемами биоуправления с обратной связью.— Автореферат дис. ... к.м.н.— Л., 1985.— 19 с.

АКУПУНКТУРА И РАДОНОТЕРАПИЯ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМИ ФОРМАМИ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

А.Т.Терёшин, Н.К.Ахкубекова, М.А.Шустова

ФГУ «Пятигорский научно-исследовательский институт курортологии ФМБА России»

ACUPUNCTURE AND RADONOTHERAPY IN THE POST-OPERATIVE REHABILITATION OF THE REPRODUCTIVITY IN WOMEN WITH EXTERNAL FORMS OF GENITAL ENDOMETRIOSIS

A.T.Tereshin, N.K.Akhkubekova, M.A.Shustova

FSI «Pyatigorsk SSRIB FMBA of Russia», Pyatigorsk

© А.Т.Терёшин, Н.К.Ахкубекова, М.А.Шустова, 2009 г.

Резюме. Впервые разработаны методы курортного лечения больных с наружными формами генитального эндометриоза в ранние сроки после лапароскопического вмешательства с комплексным применением радоновых ванн и акупунктуры. Такое назначение курортных лечебных факторов способствует нормализации психоэмоционального статуса и устранению дисфункции гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы.

Ключевые слова: эндометриоз, курортное лечение, акупунктура, радоновые ванны

Summary. There have been first conducted works on the development of health resort treatment of the patients suffering from external forms of genital endometriosis in early terms after laparoscopic interferences in complex combination with radon bathes and acupuncture. It has been shown that this prescription of health resort factors stimulates the normalization of the psycho-emotional status and elimination of the dysfunction of hypothalamic-hypophysarian-ovarian system.

Key words: endometriosis, resort rehabilitation, acupuncture, radonotherapy.

В структуре женского бесплодия наружный генитальный эндометриоз занимает 28–36% [1–5], лечение которого по данным ряда исследований [1–3] носит только оперативный характер. Наружный генитальный эндометриоз с нарушением репродуктивной функции сопровождается функциональными нарушениями гипоталамо-гипофизарно-яичниково-надпочечниковой системы (ГГЯНС) [3–5]. Поэтому ряд авторов [2–5] предлагают после эндоскопических методов лечения наружного генитального эндометриоза проводить немедикаментозную послеоперационную реабилитацию репродуктивной функции. Этим требованиям отвечают радонотерапия и акупунктура, обладающие десенсибилизирующим, рассасывающим, нормализующим влиянием на ГГЯНС и гемодинамику органов малого таза [5], что и явилось целью настоящего исследования.

Под нашим наблюдением находились 40 больных в возрасте от 21 до 35 лет (в среднем $28,7 \pm 1,6$ года), у которых при лапароскопии был выявлен наружный генитальный эндометриоз с длительностью бесплодия в среднем $4,2 \pm 0,3$ лет. У 30 (75%) больных имелось первичное, у 10 (25%) — вторичное бесплодие.

Жалобы больных были на бесплодие (100%), болезненные менструации (70%), боли при половом акте (12%), длительные обильные менструации (24%), боли внизу живота (55%) и пояснично-крестцовой области (32,5%), мажущие кровянистые выделения до и после месячных (22,5%), снижение работоспособности (62,5%), дизритмичный сон (62,5%), снижение либидо и воллостических ощущений (57,5%), отсутствие оргазма (42,5%), утомляемость (57,5%), об-

щую слабость (55%), раздражительность (35%), головные боли (37,5%), головокружение (40%), неустойчивость настроения (45%), склонность к невротическим реакциям (67,5%).

Возраст менархе соответствовал нормативным данным ($13,1 \pm 1,4$ года, $p > 0,05$), выявлен двухфазный менструальный цикл. Индекс массы тела в среднем составил $21,6 \pm 0,3$, то есть был ниже ($p < 0,05$), чем в популяции фертильных женщин ($23,1 \pm 0,1$).

У 8 (20%) больных ЭЭГ была в пределах нормативных данных, у 32 (80%) наблюдалась функциональная патологическая активность в таламо-мезодиэнцефально-стволовых церебральных структурах.

Лапароскопическое обследование выявило I степень спаечного процесса в малом тазу у 18 (45%), II — у 15 (37,5%), I стадию наружного генитального эндометриоза — у 18 (45%), II — у 17 (42,5%), III — у 5 (12,5%), синдром неовулировавшего фолликула — у 19 (47,5%) больных. При хромогидротубации у 31 (77,5%) больной были проходимы обе трубы, у 9 (22,5%) — одна труба.

После операционной лапароскопии больные на 5–6-й дни следующего менструального цикла в послеоперационном периоде получали радонотерапию (концентрация радона 6,5 кБк/л) — радоновые ванны и гинекологические орошения радоновой водой, акупунктуру по аурикулярным специфическим точкам [4].

После проведенного лечения индексы тревоги и нейротизма у больных с $29,6 \pm 0,9$ и $32,4 \pm 1,1$ снизились до $11,1 \pm 0,8$ и $10,6 \pm 0,7$ ($p < 0,05$). Нормализация психоэмоционального состояния наступила у 29

(72,5%) больных. По данным кардиоинтервалографии произошла нормализация минутного объёма крови, индекса Кердо, и индекса минутного объёма крови. Нормализация вегетологических показателей наступила у 29 (72,5%) больных.

Под влиянием лечения число больных с альфа-ритмом увеличилось с 11 до 29 (72,5%), число больных с бета-ритмом уменьшилось с 9 до 3, явления дизритмии исчезли у 5 из 10 больных. Число больных с пароксизмальной активностью уменьшилось с 6 до 3, острые волны исчезли у 1 из 7, межполушарная асимметрия — у 9 из 16. Число больных со средней степенью реактивности увеличилось с 15 до 29 (72,5%). ЭЭГ после лечения показали у 14 (48,2%) больных нормализацию реакций корково-подкорковых церебральных структур на функциональную нагрузку. Таким образом, нормализация функциональной активности корковой нейродинамики наступила у 21 (72,4%) из 29, корково-подкорковых структур — у 14 (48,2%) из 29 больных.

После лечения гемодинамика органов малого таза нормализовалась у 25 (62,5%) из 40 больных, из них у 14 (42,4%) с I степенью спаечного процесса в малом тазу, у 11 (33,3%) — со II, у 13 (52%) — с I стадией эндометриоза, у 11 (44%) — со II, у 1 (4%) — с III. Таким образом, под влиянием лечения у 62,5% больных произошла нормализация гемодинамики органов малого таза, имеющих в прошлом I–II степени спаечного процесса в малом тазу в сочетании с I–II стадиями наружного генитального эндометриоза.

Концентрация лютеинизирующего гормона (ЛГ) в крови после лечения в преовуляторную фазу с $8,52 \pm 2,26$ мМЕ/мл повышается до $13,21 \pm 1,57$ мМЕ/мл, достигая нормы. Концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в преовуляторную фазу не изменялась, оставаясь в пределах нормы. Концентрации пролактина (ПРЛ) и кортизола (К) в раннюю фолликулиновую фазу с $546,37 \pm 61,47$ мМЕ/мл и $111,32 \pm 11,42$ нмоль/л соответственно снижается до $359,56 \pm 63,24$ мМЕ/мл и $87,56 \pm 11,78$ нмоль/л, достигая нормы, в позднюю лютеиновую — с $557,08 \pm 72,37$ мМЕ/мл и $118,46 \pm 11,31$ нмоль/л соответственно снизилась до $366,56 \pm 51,12$ мМЕ/мл и $84,87 \pm 14,34$ нмоль/л, достигая нормы. Концентрация эстрадиола (Е2) в преовуляторную фазу с $1,89 \pm 0,11$ нмоль/л повышалась до $2,18 \pm 0,14$ нмоль/л ($p < 0,05$), достигая нормы, в позднюю лютеи-

новую фазу — с $1,67 \pm 0,13$ снижалась до $1,29 \pm 0,11$ нмоль/л, достигая нормы. Концентрация прогестерона (П) в раннюю фолликулиновую фазу с $4,42 \pm 0,11$ нмоль/л снизилась до $3,18 \pm 0,23$ нмоль/л, достигая нормы, в позднюю лютеиновую фазу — с $15,24 \pm 1,27$ нмоль/л повышалась до $21,93 \pm 1,18$ нмоль/л, достигая нормы. Концентрация тестостерона (Т) снизилась с $0,47 \pm 0,03$ нмоль/л до $0,35 \pm 0,02$ нмоль/л, достигая нормы.

После лечения наблюдалось равноценное снижение в 1,5 раза в I и II фазах менструального цикла концентрации ПРЛ и К в крови, что показывает стресслимитирующее действие акупунктуры и радонотерапии в послеоперационном периоде у больных эндометриозом. Таким образом, после лечения концентрации ЛГ, ПРЛ, Е2, К, Т и П в крови нормализовались у 23 (57,5%) больных с функциональными нарушениями в ГГЯС.

После лечения беременность в течение 12 мес. наступила у 17 (42,5%), из них внематочная беременность — у 2 (11,8%). У 15 (88,2%) из 17 больных, у которых наступила беременность, ранее была выявлена I–II степень спаечного процесса в малом тазу и I–II стадии эндометриоза. Беременность наступила у 6 (31,6%) из 19 больных с синдромом неовулировавшего фолликула.

Результаты лечения этой группы больных (1 ЛК) были сопоставлены с результатами идентичной группы больных, получавших только радонотерапию (2 ЛК — контроль). Положительная динамика основных показателей, характеризующих патологический процесс была, на 17–20% ($p_{1-2} < 0,05$) более выражена в группе больных, получавших в комплексе курортного лечения иглорефлексотерапию: коррекция нейроэндокринных нарушений достоверно чаще выявлялась у 1-й группы больных с дополнительным применением акупунктуры: 82,5% против 62,5% в контроле.

Таким образом, применение акупунктуры и радонотерапии в послеоперационном периоде у больных с наружным генитальным эндометриозом в 57,5% случаев нормализующее влияние на ГГЯС, в 72,5% — на корковую нейродинамику, в 48,2% — на корково-подкорковые взаимоотношения, в 72,5% — на психоэмоциональную, в 72,5% — на вегетососудистую систему, в 62,5% — на гемодинамику органов малого таза, в 42,5% — на репродуктивную функцию.

Литература:

1. Баскаков В.П., Цвелёв Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозная болезнь.— СПб., 2002.— 452 с.
2. Котенко К.В. Диагностика и терапия нарушений репродуктивной и сексуальной функций у женщин с функциональной гиперпролактинемией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.— М., 2002.— 24 с.
3. Терёшин А.Т. Теоретические и прикладные аспекты генитального эндометриоза.— М.; 2005.— 504 с.
4. Ходжаев Б.Д. Акупунктура и электроимпульсная терапия в ранней послеоперационной реабилитации репродуктивной функции у больных малыми формами эндометриоза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.— М., 2006.— 24 с.
5. Шустова М.А. Бальнеофизиотерапия в послеоперационной реабилитации репродуктивной функции у больных малыми формами эндометриоза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Пятигорск, 2005.— 24 с.

ВЛИЯНИЕ КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АППЛИКАЦИЙ ИЗ МОРСКИХ ВОДОРΟΣЛЕЙ АНАПСКОГО РЕГИОНА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Б.Н.Рогозян, А.Ф.Бабякин

ОАО «Санаторий «Анапа», Краснодарский край
ФГУ «Пятигорский ГНИИК ФМБА России», Пятигорск

THE INFLUENCE OF HEALTH RESORT TREATMENT BASED ON MARINE ALGAE APPLICATIONS FROM ANAPA REGION ON THE LIFE QUALITY OF THE PATIENTS SUFFERING WITH OSTEOARTHRITIS

B.N.Rogozyan, A.F.Babyakin

Co Ltd «Sanatorium Anapa», Russia
FSI «Pyatigorsk SSRIB FMBA of Russia», Pyatigorsk

© Б.Н.Рогозян, А.Ф.Бабякин, 2009 г.

Резюме. Показано, что курс аппликаций из морских водорослей анапского региона обладает противовоспалительным, анальгетическим и иммунокорректирующим действием при остеоартрозе. Сравнительная оценка качества жизни больных позволила достоверно оценить предлагаемый метод лечения.

Ключевые слова: остеоартроз, курортное лечение, качество жизни, аппликации из морских водорослей

Summary. It is find out that the course based on applications of marine algae from Anap region possesses anti-inflammatory, analgesic, immunoregulative action for the patients with osteoarthritis. The comparative assessment of the patients` life quality allowed us to estimate the suggested method of treatment positively.

Key words: osteoarthritis, health resort treatment, life quality, marine algae applications.

Остеоартроз — наиболее распространенное поражение суставов взрослого населения и, по данным различных исследователей, диагностируется в 30–97% случаев с накоплением патологии в старших возрастных группах [1]. Начальные стадии заболевания сопровождаются суставным дискомфортом, метеозависимыми артралгиями, избирательными функциональными нарушениями, формированием щадящей походки. Более поздние стадии остеоартроза обуславливают выраженный болевой синдром, осложнения в виде рецидивирующих синовитов и стойкую инвалидизацию, что значительно снижает качество жизни пациентов [2, 3]. Медикаментозное лечение заболевания предусматривает систематическое применение дорогостоящих хондропротекторов, сосудистых препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов, а эндопротезирование, как наиболее радикальный метод, по-прежнему остается дорогостоящим и малодоступным [1, 4, 5].

Цель исследования: оценить влияние курсового курортного лечения с использованием аппликаций из морских водорослей анапского региона на показатели качества жизни больных остеоартрозом.

Материал и методы: в исследование включены 60 больных остеоартрозом преимущественно коленных и голеностопных суставов, которые прошли лечение в санатории «Анапа» Краснодарского края. Преобладали женщины (78,3%) среднего возраста (53,2±6,4 года). Средняя длительность заболевания составила 5,8±4,7 лет.

У всех больных были выполнены лабораторные и артроскопические исследования: общий анализ кро-

ви, С-реактивный белок, мочевая кислота, ревматоидный фактор, интерлейкин-8 (ИЛ-8) и оценка выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в покое и при ходьбе, индекс Лекена, степень функциональной недостаточности суставов.

Качество жизни оценивали по опроснику SF-36.

Результаты исследования. При поступлении у 90% пациентов преобладал болевой синдром, у 85% отмечено увеличение показателей индекса Лекена и ВАШ. Температура кожи над пораженными суставами составила 35,6±0,15° С. функциональная недостаточность суставов (ФНС) I степени была определена у 53,3% больных, ФНС-II — у 36,7%, ФНС-III — у 10%.

При клиническом и биохимическом исследовании в крови выявлены изменения, характеризующие активность патологического процесса.

Корреляционным анализом установлена взаимосвязь между клиническими и параклиническими показателями: прямая умеренная связь между уровнем СРБ и стадией остеоартроза ($r=0,65$; $p<0,001$), уровнем СРБ и СОЭ ($r=0,68$; $p<0,001$), уровнем интерлейкина-8 и СОЭ ($r=0,66$; $p<0,001$), с выраженностью болевого синдрома и показателями ВАШ в покое ($r=0,73$; $p<0,001$) и при движении ($r=0,75$; $p<0,001$) и степенью функциональной недостаточности суставов ($r=0,65$; $p<0,001$). Выявленные коррелятивные связи указывают на то, что данные изменения играют важную роль в патогенезе остеоартроза коленных и голеностопных суставов.

Исследование качества жизни проведено у 60 пациентов с остеоартрозом. Больные самостоятельно заполняли опросник SF-36. Полученные данные бы-

ли сопоставлены с данными качества жизни 20 волонтеров. Отмечено снижение показателей по всем 8 шкалам и двум суммарным измерениям. Корреляционный анализ показателей качества жизни с клиническими параметрами и показателями альго-функциональной шкалы ВАШ и индекса Лекена показал, что физический аспект качества жизни, включающий шкалы физического и ролевого функционирования (PF и RF), боли (BP) и общего здоровья (GH) имеет обратную связь с выраженностью болевого синдрома по ВАШ в движении ($r=-0,63$; $p<0,01$), индексом Лекена ($r=-0,61$; $p<0,01$), уровнем С-реактивного белка ($r=-0,57$; $p<0,01$). Психологический компонент имел также обратную связь с ВАШ в движении ($r=-0,65$; $p<0,01$) и индексом Лекена ($r=-0,59$; $p<0,01$).

В зависимости от характера лечения больные были разделены на две группы. Пациенты 1 лечебного комплекса (30 человек, контроль) на фоне щадящего двигательного режима, диетического питания, морских купаний получали аппликации анапской грязи на пораженные суставы, проводимые через день при температуре $40-42^{\circ}\text{C}$ при экспозиции 20–25 минут, № 10. Больные основной группы (30 человек) вместо грязевых процедур получали аппликации из морских водорослей анапского региона (толщина аппликации 5–6 см) температурой $40-42^{\circ}\text{C}$ в течение 20–25 минут через день, на курс лечения 10 процедур.

После проведенного курортного лечения у большинства больных наблюдалась положительная динамика основных клинических и параклинических показателей, характеризующих общее самочувствие, активность воспалительного процесса, а также состояние опорно-двигательного аппарата. У пациентов, получавших аппликации из морских водорослей на коленные и голеностопные суставы (2-й лечебный комплекс), прекратились или значительно уменьшились боли (у 87%), утренняя скованность исчезла у 79%. У 86,7% индекс Лекена снизился с $8,83\pm 0,58$ до $5,76\pm 0,56$ ($p<0,05$); боль в покое по ВАШ достоверно уменьшилась с $29,4\pm 3,81$ до $9,44\pm 3,76$ баллов ($p<0,01$); боль при движении также дала положительную динамику с $43,8\pm 4,25$ балла до $23,6\pm 3,84$ балла ($p<0,01$). Температура пораженных суставов до и после первой процедуры существенно не изменялась, но при курсовом воздействии существенно снизилась — с $35,6\pm 0,15$ до $34,3\pm 0,18$ ($p<0,05$).

У 86,8% больных содержание СРБ снизилось с $5,3\pm 1,6$ мг/л до $2,8\pm 1,6$ мг/л ($p<0,01$), фибриногена — с $6,7\pm 0,12$ ед. до $4,01\pm 0,11$ ед. ($p<0,01$).

При оценке динамики показателей клинического анализа крови количество лимфоцитов уменьшилось у 19 из 24 больных с $12,1\pm 1,3\times 10^9$ /л до $8,9\pm 1,4\times 10^9$ /л ($p<0,01$), СОЭ снизилась у 20 из 23 больных с $18,3\pm 1,4$ мм/ч до $12,3\pm 1,2$ мм/ч ($p<0,01$). Определялась отчетливая тенденция к снижению ИЛ-8 с $31,4\pm 2,8$ пг/мл до $25,2\pm 2,6$ пг/мл ($p<0,01$).

Направленность динамики клинических и параклинических показателей отмечена и после первой процедуры и при курсовом воздействии аппликаций морскими водорослями анапского региона. Полученные данные позволяют констатировать уменьшение степени воспаления в суставах нижних конечностей при курсовом применении аппликаций из морских водорослей (общая эффективность составила 83,5%).

Наблюдение через 6 месяцев показало, что у больных, получавших аппликации из морских водорослей, индекс Лекена снизился с $8,83\pm 0,58$ до $6,05\pm 0,64$ ($p<0,05$); боль в покое по ВАШ достоверно уменьшилась с $29,4\pm 3,81$ баллов до $9,99\pm 3,55$ балла ($p<0,01$); боль при движении также дала положительную динамику: до лечения — 43,8 балла, через 6 месяцев $25,4\pm 3,92$ балла ($p<0,01$).

Таким образом, спустя полгода после курортного лечения прослеживалось последствие аппликаций водорослей в виде четкого анальгетического эффекта. Это можно расценить как сохранение уменьшения воспаления в суставах в отдаленные сроки после курсового применения аппликаций из водорослей.

При оценке динамики биохимических и иммунологических показателей в группе больных, получавших грязевые аппликации, можно констатировать, что под влиянием грязей достоверно активизируются противовоспалительные реакции (снижение уровней фибриногена, провоспалительных и регуляторных цитокинов). Противовоспалительный эффект аппликаций из водорослей, не уступает эффекту аппликаций грязи. Полученные данные позволяют сделать вывод, что курс аппликаций из морских водорослей анапского региона при остеоартрозе обладает противовоспалительным, анальгетическим и иммунокорректирующим действием.

Установлено улучшение большинства показателей качества жизни через один месяц лечения в обеих группах, достоверно значимым по всем шкалам SF-36 оно стало через 3 месяца от начала лечения, а популяционного уровня достигли только ролевые шкалы. Показатели общего и психического здоровья в этот срок оставались достоверно ниже популяционных значений в обеих группах. При этом курсовое лечение с использованием аппликаций из морских водорослей достоверно более значимо улучшало качество жизни, так как через 6, 12 и 18 месяцев значения ряда шкал (PF, RF, RE, BP, GH, VT) были достоверно лучше, чем при применении грязелечения ($p_{1-2}<0,05$).

Таким образом, установлено улучшение показателей качества жизни у больных остеоартрозом при включении в комплекс курортного лечения аппликаций из морских водорослей анапского региона по всем шкалам, отражающим состояние физического и психологического здоровья, при этом рецидивы патологического процесса наблюдались в 1,5–2 раза реже ($r=-0,61$; $p<0,01$).

Литература:

1. *Оранский И.Е., Терешина Л.Г., Широков В.А. и др.* Ультрафонофорез хондроксида — новый способ лечения больных остеоартрозом (пособие для врачей) // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация.— 2007.— № 3.— С. 54–56.
2. *Гринзайд Ю.М., Рогозян Б.Н., Евсеева С.Н. и др.* Применение аппликаций морских водорослей анапского региона в лечении полиартроза. // Новая мед. технология.— Пятигорск, 2009.— 19 с.
3. *Volau H., Moscovitz A.* Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes // Neurology.— 2002.— Vol. 59: № 5.— Suppl 2.— P. S2–S7.
4. *Loeser J.D.* Pain as a disease. // Handbook of Clinical Neurology.— 2006.— Vol. 81.— P. 11–20.
5. *Меньшикова Т.Б., Шляпак Е.А., Жукова Е.В. и др.* Комбинированный метод лечения остеоартроза // Мед. тех.— Пятигорск, 2006.— 14 с.

ИНФОРМАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ЗДОРОВЬЯ*О.А.Маталыгина*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

INFORMATION ASPECTS OF HEALTH*О.А.Matalygina*

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© О.А.Маталыгина, 2009 г.

Резюме. В статье обсуждаются проблемы здоровья с позиции информационно-обменных процессов, протекающих на всех уровнях человеческого организма, а также преобразования естественных потоков информации, поступающих из внешней среды. Даются общие представления о биологической информации. Рассмотрены механизмы её восприятия, передачи и хранения в организме. Специальное внимание уделено такому важному информационному потоку из внешней среды, как питание.

Ключевые слова: генетическая информация, декодирование, кодирование, молекулярная информация, структурная информация, химическая коммуникация.

Summary. The article discusses the health problems from the standpoint of information-exchange processes occurring at all levels of the organism, as well as the transformation of the natural flow of information coming from the external environment. Provide a common understanding of biological information. The mechanisms of its perception, transmission and storage. Special attention is paid to nutrition.

Key words: genetic information, decoding, encoding, molecular information, structural information, chemical communication.

Термин «информация» ворвался в науку в середине XX века вместе с кибернетикой. Однако в медицине он до сих пор воспринимается, в основном, через призму медицинской техники и автоматизированных систем. В то же время, в мире живого самой уникальной информационной системой является сам человек. Жизнедеятельность нашего организма определяется многоуровневыми, многокомпонентными, непрерывными и дискретными информационными взаимодействиями в неразрывной связи с многочисленными факторами окружающей среды. Восприятие и преобразование человеком естественных потоков информации представляет собой неисчерпаемый ресурс для процессов его развития. Гармония всех информационно-обменных процессов между его клетками, органами и системами определяет слаженную работу всего организма и отождествляется с понятием «здоровье». В то же время, небольшие и часто незаметные патологические сдвиги приводят к появлению внутреннего «информационного беспорядка». Эти нарушения могут копироваться из одних отделов в другие [1], усиливая нарушения адаптации. В этом аспекте болезнь представляется как «неправильный сигнал в организме» [2]. Основным источником информационных нарушений является окружающая среда. Попробуем разобраться в некоторых наиболее важных механизмах восприятия, передачи и использования информации, которыми располагает наш организм.

Историю развития естественных наук характеризуют два вектора. Один направлен в глубину сути вещей и движим аналитическим способом познания. Его направление обусловлено постоянной недостаточностью понимания явлений, законов, зависимостей, потребностью в пополнении знания фактическим материалом,

деталью. Другой — «вытягивает» весь накопленный «багаж» наружу, обобщая и укрупняя понятия. Он манифестирует собой синтетическое мышление и отмечен появлением глобальных, часто поворотных концепций.

Биология XX века открыла молекулярные основы жизни. Со всей очевидностью продемонстрировано, что любой живой организм состоит из многообразных отдельных форм. Дискретность была признана фундаментальной характеристикой материального мира. Биологическая дискретность опирается на физическую и генетическую прерывности и включает их «элементарные» структуры — электроны, атомы, молекулы, а также гены и хромосомы. В то же время, чрезвычайная детализация изучаемых биологических процессов имела и свою негативную сторону, поскольку приводила к бесконечной лавине все новых вопросов без ответа на главный вопрос о сущности живой материи, причинах и механизмах её формирования. Чем больше ученые внедрялись вглубь физико-химических процессов, тем больше возникало сомнений в познаваемости живого. Молекулярные биологические науки зашли в мировоззренческий тупик и настало время смены приоритетов в способах познания живого. Аналитические теории стали уступать место синтетическим.

Изучение вновь и вновь открываемых биологических элементов выявило, что они организованы в строгих пределах конкретных уровней. При этом каждый уровень живет по своим уникальным законам и с определенной долей автономности, относительно устойчиво существует в пространстве и времени, обладает количественными и качественными отличиями и способен к изменениям.

Специфической характеристикой «доклеточного» уровня оказалось свойство «сцепленности». Сцепление

молекул (белков, нуклеиновых кислот) приводит к возникновению «молекулярных ансамблей», обладающих особым запасом энергии и находящихся в живых организмах в неравновесном состоянии. Со свойством «сцепленности» связаны такие процессы, протекающие в живой клетке, как самосборка рибосом, свертывание ДНК, матричный синтез белка и т.д. В рамках уровня «молекулярных ансамблей» создаются структуры более сложного уровня жизни, а именно, «клеточного» (или одноклеточного организма). Клетка представляет собой простейшую живую систему без органов (но с органеллами), уже способную вести самостоятельную, до определенной степени, жизнь. Живая клетка относится к открытой биологической системе, извлекающей свободную энергию и сырьевые субстраты из окружающей среды. Она является элементарной самоуправляемой биологической единицей. В результате клеточных делений из одной клетки образуются системы многочисленных однородных клеток. Они могут жить как самостоятельные сообщества (например, микробные ассоциации), а также формировать новый структурный уровень — ткани, которые представляют собой системы с жестко разделенными функциями. Разнородные тканевые образования собираются в анатомические структуры — органы. Совокупность органов, объединенных выполнением единой функции, которую ни один из входящих в систему органов самостоятельно выполнить не может, образует системный уровень. Над ним возвышается уровень центральных регуляторов. Он включает огромное количество нейронов головного мозга и нейронных сетей, лежащих в основе нейропсихической деятельности человека и формирующих его сознание, а также нейроэндокринные структуры мозга, управляющие и согласующие работу всех функциональных систем. Это высший центр нейропсихической деятельности человека. Он придает биологической субстанции свойства социально ориентированной личности и интегрирует биологическое и социальное в единую сущность.

Все перечисленные уровни «сплавляются» в высокоорганизованную целостную систему — организм, обладающий своими каналами связи с внешней средой и находящийся под контролем самого себя [3]. Основными особенностями организма являются самоорганизация, саморазвитие и самовоспроизведение. Все эти способности составляют биологическую сущность здоровья, которая описывается различными сторонами процесса самоорганизации — реакциями гомеостаза, адаптации, реактивности, резистентности, репарации, регенерации и т.д.

Способность к саморазвитию генетически запрограммирована. Одна гистогенетическая программа закономерно сменяется другой, будучи подготовленной своей предшественницей. В силу такого важного свойства жизни как асимметрия пространства и времени движение это «одностороннее» и неизбежно ведет к старению и смерти.

Такое свойство, как самовоспроизведение, обслуживает интересы вида и основывается на прохождении потока генетической информации сквозь поколения.

Следующий уровень биологической организации — популяция. Она представляет собой совокупность организмов (индивидуумов) одного вида, связанных общностью происхождения и жизненных потребностей, половыми отношениями, обменивающимися генетической информацией. Здесь многоклеточный организм возрождает свойство «сцепленности», впервые проявленное в «молекулярных ансамблях», в новом качестве. На этом, по определению В.И.Кремянского, «надорганизменном уровне» появляется важный «феномен взаимоузнавания», когда живое узнает живое [4, 5]. Это свойство позволяет отдельным индивидам и их популяциям вступать в сложные взаимоотношения, которые могут носить характер как ассоциации и интеграции, так и взаимного неприятия и отторжения.

Через активность своих особей популяция входит в состав более высокой ступени развития — биогеоценоз. Это эволюционно сложившаяся пространственно ограниченная, длительно самоподдерживающаяся сложная природная система. Она представлена однотипным растительным и консолидированным с ним животным миром, включая микроорганизмы, с соответствующим участком земной поверхности, с особыми свойствами микроклимата, геологического строения почвы и водного режима. В биогеоценозах устанавливаются сложные многоступенчатые связи между организмами (симбиотические, конкурентные, пищевые), обеспечивающие стабильность и целостность всей системы этого уровня. Между отдельными биогеоценозами, также как и между клетками, тканями и органами в организме существует мощная вещественно-энергетическая связь [6].

Высший иерархический ранг в уровневой системе живого имеет биосфера. В этой области Земли находятся все организмы. Она представляет собой сложную динамическую систему, осуществляющую улавливание, накопление и перенос энергии путем обмена веществ между живыми существами и окружающей их абиогенной средой. Устойчивость биосферы во многом определяется тем, что она складывается из системы относительно независимых биогеоценозов [7].

Итак, великая биологическая суперсистема сверху донизу пронизана законом фрагментации с возрастающим делением от уровня к уровню. Вся жизнь дробится на мелкие кусочки, которые затем складываются в целое. Дискретные нуклеотиды интегрируются в триплеты, триплеты — в гены, гены «вложены» в хромосому. Вершиной «генетической пирамиды» является хромосомное множество, самая сложная нуклеопротеиновая структура — геном¹. За «молекулярными ансамблями» следует клеточный уровень, за ним — многоклеточный организм и далее — надорганизменные уровни (популяции, биоценозы, биосфера). При переходе от уровня к уровню мы имеем дело с системами возрастающей степени сложности.

¹ Термин «геном» был предложен в 1920 г. Г.Винклером для описания совокупности генов, заключенных в наборе хромосом. В отличие от генотипа он является характеристикой вида в целом.

Наступил момент, когда время накопления фактов сменилось временем их обобщения для нового прорыва в целостном понимании мира. Взаимосвязанность и внутреннее единство стали тем фундаментом, на котором создаётся новая концептуально-методологическая база всех наук о жизни. Целостность — обобщенная характеристика объектов, обладающих сложной внутренней структурой (например, популяция, организм, клетка). Понятие целостности выражает интегрированность, самодостаточность, автономность этих объектов, их противопоставленность окружению. Оно характеризует их качественное своеобразие, обусловленное внутренней активностью и присущими только им специфическими закономерностями функционирования и развития. Целостность живой системы, например, организма, характеризуется новыми качествами и свойствами, не присущими отдельным её частям, но возникающими в результате их взаимодействия в определенной системе связей. Свойство интегративности позволяет понять такую специфическую черту целого, как иерархическая соподчиненность её структурных уровней. Между частями органического целого (а также между частями и целым) существует сложная система разнокачественных связей — структурных, генетических, управленческих и других, в рамках которой каждый элемент связи является условием другого и им обусловлен.

Наличие иерархической взаимозависимости и взаимообусловленности объясняет тот факт, что основой жизнедеятельности любого организма являются процессы, прежде всего, информационные, происходящие на микроуровне (клетка, её мембрана, ядро, ДНК, РНК, гены и т.д.). Изменения, в том числе и патологические, на этом уровне неминуемо влекут за собой соответствующие изменения на макроуровне (ткань, орган, система, организм).

Принцип системного и целостного восприятия организма человека и окружающей среды формировался благодаря усилиям таких выдающихся умов, как Ф.Месмер (энергетические флюиды, 1785 г.), С.Ганеман (концепция гомеопатии, 1810 г.), Р.Вирхов (целлюлярная патология, 1858 г.). Узкие рамки эмпиризма в медицине разрывались в концепциях нервизма (И.Сеченов, И.Павлов) и инфекционного монокаузализма (Л.Пастер, Р.Кох). В клинической медицине процесс интеграции начался сравнительно недавно. В XIX веке развитие медицины происходило на основе выявления новых болезней и изучения их особенностей. Это породило десятки медицинских дисциплин с последующим разделением на узкие специальности. Однако, чем больше проходило такое дифференцирование, тем более ощущалась потребность в синтетических представлениях. Наиболее прогрессивные врачебные школы России, возглавляемые С.Г.Забелиным, А.А.Остроумовым, Г.А.Захарьиным, М.Я.Мудровым, С.П.Боткиным, Ф.Ф.Эрисманом, А.П.Доброславиным и др., стали проводить переориентацию врачебного мышления на целостный подход к больному. Одним из первых обобщающих представлений явилось представление о ведущей роли нарушений

нервной системы в развитии различных по своим проявлениям заболеваний. Классические работы И.П.Павлова, В.М.Бехтерева, Л.А.Орбели, П.К.Анохина и их последователей помогли выяснить участие нервной системы в развитии гипертонической болезни, язвенной болезни и т.д. Благодаря школе А.А.Богомольца стало проясняться значение для патологии ретикулоэндотелиальной и иммунной систем. Такие фундаментальные исследования, очертившие роль целостных систем в развитии разнообразной патологии, придали новый импульс поискам общего в механизмах развития различных заболеваний. Чрезвычайно важным обобщением стало представление Г.Селье о болезнях адаптации (1936 г.). Он обратил внимание не на то, что составляет особенность каждого заболевания, а на те общие симптомы, которые свойственны многим болезням. Постепенно стало выясняться, что и сами механизмы защиты (адаптации) против повреждающих факторов могут приводить к возникновению болезней адаптации. В 1930–40-е годы была создана теория адаптационно-трофической иннервации (Л.А.Орбели), в 1950–60-е годы — теория адаптивной сущности болезни (И.В.Давыдовский), в 1968 г. — доктрина адаптивного реагирования (В.П.Петленко).

По мере формирования представлений об организме человека как о многоуровневой, многокомпонентной и в то же время целостной системе, изменялось понимание сути категорий «болезнь» и «здоровье». Хорошо выражает эти изменения короткая, но ёмкая фраза В.П.Петленко: «Болезнь (как и здоровье) — это не внешнее и не внутреннее, а взаимодействие живой системы с факторами внешней и внутренней среды» [8].

Итак, принимая целое как следствие интеграции частных предметов, явлений и процессов, мы не можем не понимать, что существует нечто, цементирующее эти связи. И сегодня всё сходится к тому, что этим «цементом», стержнем, пронизывающим и скрепляющим все слои и уровни грандиозной, взаимосвязанной реальности — живой природы, является ИНФОРМАЦИЯ. Для большинства из нас само понятие информации отождествляется с отражением внешнего мира с помощью сигналов или символов, со сведениями, разъяснением, изложением. Но современное понятие информации трактуется более широко и включает обмен сведениями между людьми, обмен сигналами в животном и растительном мире, передачу признаков от клетки к клетке и от организма к организму, сообщение между людьми и приборами, а также приборами между собой. Человеческий организм можно рассматривать как сложно организованную информационно-обменную структуру. Внутренние информационные процессы, обеспечивающие жизнедеятельность организма, сочетаются с информационными процессами между организмом и окружающей средой. По своей сути люди представляют собой высшую форму информационной субстанции, состоят из информации и подчинены ей на всех уровнях своей сущности.

Ю.Я.Калашников к основным представлениям, связанным с понятием «информация», относит следующие [9]¹:

¹ Дается в сокращении.

— Информация не является физической величиной, это нематериальная сущность, однако воспроизводится она может только на основе материально-энергетических средств и носителей;

— Информация всегда предполагает наличие системы, где она может кодироваться, генерироваться и передаваться;

— Она может кодироваться на разных языках, записываться различными буквами, цифрами, знаками или химическими биологическими элементами, может храниться на различных физических носителях и передаваться от источника к приёмнику по каналам, разным по своей природе;

— Информация, сохраняемая в любой записи, может считываться и передаваться на расстояние, записываться и вновь воспроизводиться без потерь;

— Главным фундаментальным свойством информации является её способность к управлению и оповещению (сигнализации);

— Любая система способна пользоваться лишь той информацией, которая свойственна и присуща её природе. В каждом живом организме циркулирует «своя» информация. Информация другого организма является чуждой и всегда отвергается (примером могут служить реакции иммунитета на внедрение в организм антигена).

Жизнь существует на пересечении трёх потоков:

— Потока вещества (материи), сопряженного с процессами ассимиляции и диссимиляции;

— Потока энергии, необходимого для осуществления биологических событий и движения;

— Потока информации, связывающего между собой все жизненные проявления организма, а также организм со всем тем, что его окружает и со всеми теми, кто станет его продолжением.

Несмотря на то, что материя и энергия являются фундаментальными основами жизни, сами по себе они не определяют принципиального различия между живым и неживым. Одной из главных характеристик живых систем является циркуляция в них информации (прежде всего, наследственной), которая обеспечивает их жизнедеятельность. Любой процесс функционирования живого объекта связан с передачей и преобразованием информации. Для передачи информации требуется небольшое количество энергии, однако даже слабые информационные воздействия способны управлять системой любой сложности. Многие универсальные свойства, приписываемые биологической форме движения материи, на самом деле, относятся к информации, заключенной в её структурах. К этим свойствам, в первую очередь, относится способность живой материи к самосборке, саморегуляции, самовоспроизведению. Информационный уровень развития и функционирования живой материи — наиболее высокий уровень её движения и организации. Сегодня многие исследователи полагают, что без информаци-

онной составляющей существование живого немислимо. Эта уверенность обусловила появление фейерверка различных теорий и гипотез существования информации в живом мире: от синергетики¹ до голографической теории², от квантовой, волновой концепции до цифровой. Далеко не все из них имеют строгое научное обоснование, но сам факт появления многочисленных «информационных» теорий и концепций свидетельствует о значительном интересе к этой проблеме. Изучением общих закономерностей управления, а также хранения, переработки и передачи информации в живых системах занимается биологическая кибернетика. Она рассматривает живой организм как многоцелевую «иерархическую» систему управления, осуществляющую свою интегративную деятельность на основе функционального объединения отдельных подсистем, каждая из которых решает «частную» локальную задачу.

Поскольку информация, сама по себе — это лишь «законсервированная» возможность действия, а её общения и команды виртуальны, она не может быть использована в жизненных процессах без посредников. На роль таких посредников живая природа в ходе своей эволюции отобрала специальные материальные структуры. Наиболее подходящими для перемещения информации во времени и пространстве оказались биологические молекулы, наделенные определенными свойствами. Одна из их особенностей состоит в том, что, благодаря своим физическим и химическим свойствам, они могут выполнять различные по биологической природе операции. Эти молекулы могут служить в качестве строительных блоков, обуславливать потенциальную и свободную химическую энергию, а также играть роль натуральных информационных единиц, с помощью которых идет запись, преобразование, передача и реализация генетической информации. Для воплощения молекулярной информации используются такие же физико-химические силы, связи и взаимодействия, которые существуют в микроструктурах неорганических форм материи: притяжение и отталкивание субмолекулярных частиц, ковалентные связи между атомами, нековалентные типы связывания (электростатические эффекты, ионные и водородные связи, вандерваальсовы силы и т.д.), элементарные молекулярные силы и взаимодействия. На этом поле материя и информация выступают в тесном единстве: информация использует материю в качестве носителя, а материя использует информацию для более высокой своей организации. Феномен необыкновенного «слияния» информации, энергии и органического вещества в одно функциональное целое оказался самым эффективным способом существования живого [10]. Поток и циркуляция информации, заключенной в биологических молекулах, стал двигателем процессов обмена веществ и энергии. «Когда движение информации в клетке прекращается, прекращается сама жизнь» [11]. По мнению Вернера Гит-

¹ Содружественное действие процессов, приводящее к новым качественным эффектам.

² Понимание материального мира, как проекции глубинного уровня мироздания, где даже самая малая часть изображения несет информацию об общей картине бытия.

та, «информация, наряду с материей и энергией, является третьей фундаментальной сущностью» [12].

Молекулярная информация существенно отличается от общепринятого понятия информации, прежде всего, чисто биологическим назначением и применением. Она используется только в живых системах [13]. От информации, находящейся в биологических молекулах, зависит химический и структурный состав живой материи, все её качественные и количественные показатели. Главнейшим аспектом молекулярной информации является способность к структурной упорядоченности и функциональной организации живой материи. Организованность относится к фундаментальным свойствам материальных систем [14]. С одной стороны, информация отражает организованность материи, а с другой, — представляется средством её организации [15].

Существовать и передаваться информация может только в кодированной форме. Кодированием называется процесс преобразования тех или иных сведений в совокупность букв (символов, цифр или знаков), определяемую кодом. В связи с этим, информацией в её классическом виде можно назвать «совокупность закодированных сведений или данных о любом факте, явлении или объекте, которые передаются и воспринимаются той или иной системой» [13]. Любой код является ключом для перевода информации из одной её формы в другую [16]. В повседневной жизни мы постоянно сталкиваемся с кодированием, например, при использовании своего естественного языка. Слова и их сочетания, фразы и тексты отражают действия, понятия и свойства объективной реальности. По существу, каждый язык — это свод слов-понятий и аппарат представления понятий. Для построения слов применяется набор букв, который называется алфавитом. Роль букв в различных способах кодирования могут играть любые элементы — обычные буквы, цифры (например, для построения кодовых слов в цифровой технике), символы, математические знаки и т.д. Кодирование предполагает дискретную форму передачи, когда сообщения представляются фиксированным набором элементов, из которых формируются определенные последовательности.

Все живое на Земле состоит из стандартного набора типовых функциональных биохимических элементов. По сути, этот набор является «общим молекулярным биологическим алфавитом», который служит не только для построения биомолекул, но и для кодирования и программирования молекулярных структур и функций живой материи [17]. В состав этого уникального комплекса входят различные системы биохимических элементов — отдельные молекулярные алфавиты:

- 8 нуклеотидов (алфавит химических букв нуклеиновых кислот);
- 20 аминокислот (алфавит химических букв белковых молекул);
- Несколько жирных кислот (информационные символы липидов);
- Несколько простых сахаров (информационные символы полисахаридов).

Каждый отдельный алфавит характеризуется своим способом кодирования, видом и формой представления молекулярной информации. Всем этим химическим буквам и символам предписан определенный информационный и биологический смысл, поэтому из химических букв и символов биологического алфавита живой природы, численностью не многим более 30, создается великое разнообразие биологических молекул. В качестве элементарной единицы информации выступает биохимический элемент (мономер). Однако в живой клетке кроме молекулярного алфавита существует еще и свой химический алфавит типовых боковых атомных групп и атомов. Эти группы являются элементарными физико-химическими сигналами, с помощью которых осуществляется воплощение информации. Манипулируя атомными группами, управляющая система клетки может осуществлять их движение от одной молекулы к другой. Благодаря циркуляции атомных групп и отдельных атомов, осуществляется субмолекулярная форма движения информации, обуславливающая невероятно высокую плотность записи информации в живых молекулярных системах [18].

Кроме отличительных химических свойств каждая буква и символ биологического алфавита обладает еще и своим структурным рельефом, который выступает в качестве дополнительного информационного параметра. Иными словами, в основе представления молекулярной биологической информации лежит принцип эквивалентности структурно-химических и информационных компонентов, или принцип тождественности вещества и информации. Каждый элемент в составе биомолекулы всегда взаимодействует с другими элементами по особым принципам и правилам, поэтому все эти элементы становятся ещё и программными элементами, с помощью которых строятся алгоритмы функционального поведения различных биологических молекул. В клетках любого живого организма феномены кодирования, перекодирования, хранения, передачи, обработки и использования генетической информации являются ключевыми для всех биологических процессов. Кодирование живой материи начитается с самого низкого — субмолекулярного уровня, затем поднимается до уровня биологических макромолекул и клеточных структур и далее выходит на другие уровни организации живого.

Логика структурного построения, функционального поведения и взаимодействия биологических молекул определяется генами.

Хотя все биологические функции и химические процессы в клетке осуществляются только под руководством генетической информации, сами гены не могут напрямую управлять живой материей и контролировать все протекающие в ней процессы. Находясь на отдаленном расстоянии от биохимических субстратов, они прибегают к помощи молекулярных управляющих средств — ферментов и других клеточных белков, передавая свою информацию, команды и сигналы посредством кодирования и программирования их структуры и функции.

Хранилищем и источником генетической информации являются ДНК хромосом¹. Информация, необходимая для осуществления жизнедеятельности, развития и самовоспроизведения живой системы, записана в их структуре на языке нуклеиновых кислот в виде комбинационной последовательности нуклеотидов. Её элементарным носителем являются азотистые основания — «боковые» атомные группы нуклеотидов. Язык нуклеиновых кислот основан на алфавите из 8 букв: четыре из них (дезоксирибонуклеотиды) служат для кодирования информации в структуре ДНК, а другие четыре (рибонуклеотиды) — используются для записи информации в молекулах РНК [19]. Генетический код — это набор кодовых слов (триплетов), кодирующих аминокислоты белков. А поскольку его основанием являются четыре разных нуклеотида, алфавит генетического кода можно считать четырёхбуквенным. Длина кодовой комбинации в генетическом коде равна трём. Все кодовые комбинации одинаковы по длине, поэтому генетический код считается равномерным. Каждый кодирующий триплет (он называется кодоном) несет дискретную информацию о соответствующей аминокислоте в полипептидной цепи белка и кодирует только одну аминокислоту. Количество возможных кодовых комбинаций в триплете составляет 64. 61 кодон используется для кодирования 20 аминокислот, остальные являются сигнальными. Таким образом, каждому трёхбуквенному слову (кодону) соответствует либо аминокислота, либо сигнал начала и окончания считывания. Интересно отметить, что генетический код является универсальным, практически, все живые организмы, существующие на Земле, используют одинаковый генетический код [17].

Генетическую память можно сравнить с долговременным запоминающим устройством. Но гены только хранят информацию. Для её использования в различных биологических процессах она должна быть считана, затем определенным образом переработана и передана по разнообразным каналам связи на различных материальных носителях. Считыванием информации с ДНК-матрицы и переносом её на структуру РНК занимается особая молекулярная биопроцессорная система клетки. Процесс переноса информации носит название транскрипции (переписывания). В ходе его осуществления часть двойной спирали ДНК раскручивается и вдоль одной из её цепей движется особый фермент, который встраивает нуклеиновые мономеры РНК против их партнеров на цепи ДНК, а затем соединяет эти мономеры друг с другом, так что образуется длинная цепь РНК. На ДНК-матрице образуется три типа РНК: информационная (иРНК), транспортная (тРНК) и рибосомная (рРНК) [20].

Генетическая информация закодирована внутри двойной спирали ДНК в виде линейной последовательности нуклеотидов и переписывается она на РНК также на линейном языке. Первичный транскрипт РНК — это точная копия гена, содержащая экзоны

(кодирующие последовательности транскрипта) и интроны (некодирующие последовательности). В ходе передачи информации последовательности интронов вырезаются из середины транскрипта РНК и концы соединяются, в результате чего образуется молекула иРНК, способная кодировать белок. Эта реакция, получившая название сплайсинг, протекает в клеточном ядре, откуда РНК переносится в цитоплазму [21]. Основной смысл ядерных биопроцессорных систем транскрипции сводится к тому, чтобы передать программную информацию ДНК в оперативную память структуры РНК. Далее генетические программы по синтезу полипептидных цепей, записанные в оперативной памяти иРНК, передаются к белоксинтезирующему аппарату клетки — рибосомам, где с помощью аминокислотной системы элементов строятся (всего за 5–6 минут!) и программируются линейные (нитевидные) структуры различных клеточных белков.

Важная регулирующая роль в синтезе белка, помимо иРНК, принадлежит тРНК. Специальный фермент тРНК (аминоацил-тРНК-синтетаза) присоединяет на одном из своих концов молекулу аминокислоты и доставляет её в рибосому для включения с помощью ковалентных связей в растущую полипептидную цепь. Затем тРНК информационно взаимодействует с иРНК, дешифрует находящийся в её матрице генетический код и переводит его в биологический код аминокислотной последовательности белка. На этом этапе построения белка осуществляется позиционное размещение аминокислот в линейных цепях полипептида, при котором определенные последовательности аминокислот становятся структурным воплощением информационного генетического сообщения, эквивалентом соответствующего кодового послания генома, указывающего будущие характеристики белковой молекулы. Каждая живая система имеет свои специфические белковые молекулы. Это означает, что типовые белковые молекулы имеют в цепях только определенную, генетически закрепленную комбинационную последовательность аминокислотных звеньев [17]. Элементарным переносчиком информации в полипептидной цепи служат боковые атомные группы (R-группы) аминокислот. Основанием аминокислотного кода являются 20 аминокислот, поэтому алфавит аминокислотного кода двадцатибуквенный. В отличие от генетического кода длина кодовой комбинации в аминокислотном коде непостоянна и в живой природе может быть составлена из десятков и сотен аминокислотных остатков. В силу этого аминокислотный код считается неравномерным.

Процесс построения полипептидной цепи характеризуется передачей генетической информации другой биопроцессорной системе со сменой молекулярного носителя информации и переводом текста программ с языка нуклеиновых кислот на аминокислотный язык белковых молекул, то есть перекодированием генетической информации. Аминокислотные цепи белков, с одной стороны, становятся конечным про-

¹ Только в 2–5% ДНК содержатся гены, а 95–98% ДНК занимается воспроизведением самой себя, за что названа «эгоистической». Её роль в генетическом аппарате до конца не ясна.

дуктом процесса декодирования генетической информации, а с другой — являются началом процесса кодирования и программирования вторичной, третичной и четвертичной структуры белка для задания функции биологической молекуле.

Белки как носители молекулярной информации способны к её реализации только в трёхмерной форме, которая индивидуальна для каждого из них. Например, биологическая функция гемоглобина — способность присоединять кислород в легких, а затем отдавать его тканям — зависит от того, что при связывании и диссоциации кислорода происходят пространственные изменения конформации трёхмерной молекулы гемоглобина, ведущие к изменению сродства содержащихся в нем атомов железа к кислороду. Изменения размеров молекулы гемоглобина напоминают изменения объёма грудной клетки при дыхании, что послужило поводом назвать гемоглобин «молекулярными легкими». Другим примером зависимости биологической функции белка от динамического изменения его третичной структуры являются конформационные изменения, обеспечивающие функционирование сократительных белков.

Для программирования функции белков и ферментов применяется стереохимический принцип записи информации [22]. Метод стереохимического кодирования основан на преобразовании линейной комбинации элементов аминокислотных цепей в трёхмерную кодовую координатную организацию. Это преобразование происходит в результате того, что многочисленные боковые атомные группы аминокислот построенного полипептида (его информационные элементы), используя слабые химические силы и связи (слабые водородные и ионные связи, Ван-дер-Ваальсовы силы, гидрофобные взаимодействия и т.д.), начинают взаимодействовать друг с другом, сворачивая и сжимая молекулу. При этом внутри и вокруг макромолекулы возникает специфическое «информационное поле». Благодаря этому полю, макромолекула, с одной стороны, стабилизируется и становится пригодной для транспортировки по разным каналам и использования в биологических процессах, а, с другой — остаётся лабильной в своей пространственной решетке, что обеспечивает ей возможность точной «подгонки» как внутримолекулярных, так и внешних структур, взаимодействующих с другими молекулами. Итог всех этих преобразований — построение индивидуальной структуры макромолекулы с присущими только ей энергетическими и функциональными характеристиками, а также информационное и программное обеспечение. Трансформация линейных генетических сообщений в трёхмерную структуру белковых молекул — важный этап перехода биологической информации из одной её формы (линейной) в другую (стереохимическую). Белок, как носитель информации становится уже не столько средством хранения информации, сколько средством её реализации и воплощения [23].

Стереохимические преобразования приводят к формированию внутри макромолекулы специфической пространственной организации аминокислотных остатков — основы «исполнительных органов», необ-

ходимых для её деятельности. А на поверхностных участках и в углублениях макромолекулы формируются отдельные кодовые стереохимические микроматрицы, образующиеся в ходе пространственной организации боковых функциональных групп аминокислотных остатков. Их назначение — информационные взаимодействия и коммуникативное общение белка с другими молекулами клетки, которое теперь уже начинается осуществляться на «стереохимическом языке». Одной из главных целей стереохимического кодирования является размещение в трёхмерной структуре одной макромолекулы различных по своему назначению, сообщений, сигналов и команд, а также обеспечение механизмов их реализации. Закодированная таким образом информация имеет структурную, текстовую, операционную и адресную части:

— Структурная часть кодовой комбинации кодирует построение и осуществляет программное обеспечение исполнительных органов и механизмов белковых молекул;

— Текстовая (информационная) часть с помощью поверхностных рельефных микроматриц кодирует и программирует средства информационной связи белка с другими биомолекулами клетки [17];

— Операционная кодовая комбинация аминокислот содержит указания на характер химической реакции; информационные взаимодействия, предопределяющие протекание химической реакции, основаны на явлении стереохимического «узнавания» ферментами биологических элементов, их функциональных, боковых атомных групп и химических связей, то есть различных химических букв, символов и знаков молекул субстрата [24];

— Адресные кодовые комбинации аминокислотных остатков создают условия для взаимодействия белков с различными молекулярными субстратами: транспортными и регуляторными молекулами, кофакторами, мембранами клетки, АТФ и т.д.

Все молекулы субстратов несут своим ферментам осведомительную информацию. Её поиском и приёмом занимаются особые пространственные комбинации атомных группировок, образующие функциональный стереохимический адресный код. Они находят, узнают молекулу субстрата и укрепляют её в активном центре. Распознавание доставленной информации происходит не сразу, а в строгой последовательности. Благодаря стереохимической форме представления информации, кодовые компоненты активных центров ферментов могут взаимодействовать только с доступными для них в определённый момент времени функциональными, атомными группами и химическими связями субстратов. Другие же сигнальные элементы в это время маскируются в трёхмерной структуре субстрата. Поэтому информационное преобразование молекулы субстрата при обработке её различными ферментами осуществляется пошагово (программно) в виде отдельных операций — окисления, восстановления, расщепления, межмолекулярного переноса атомных групп и т.д. Взаимодействие фермента и субстрата происходит на основе соответствия их информационных кодов и строится по

принципу структурной и химической комплементарности, то есть на основе взаимодополняемости молекулярных связей, структур и функций [23]. В ходе каталитической операции кодовые химические группы фермента занимают оптимальное положение по отношению к опознанным кодовым химическим группам субстрата. Присоединение субстрата к ферменту ведет к межмолекулярной переброске электронов и протонов, усилению электронной перестройки вдоль сопряженной системы связей, изменению конформации фермент-субстратного комплекса, и далее — к его возбуждению и срабатыванию химической реакции. Образовавшиеся при этом продукты химической реакции уже не соответствуют кодовым компонентам фермента. Фермент возвращается в исходное состояние и выталкивает продукты реакции из своего активного центра. Клеточная система сразу же получает информацию о ходе реакции в виде стереохимических кодов продуктов реакции, которые становятся субстратом для других ферментов или выступают в роли молекул обратной связи. Активный центр ферментов может содержать дополнительные адресные кодовые группировки для работы с несколькими субстратами, например, коферментами, АТФ и т.д.

Для кодирования и программирования других классов высокомолекулярных соединений, например, липидов или полисахаридов, применяются простые биологические коды. Типовые моносахариды (информационные символы полисахаридов) кодируют структуру и функции олигосахаридов, построенных из небольшого числа остатков моносахаридов, и полисахаридов, которые могут содержать их многие сотни. Макромолекулы полисахаридов представляют собой линейные или разветвленные полимеры, состоящие из конечного множества одинаковых или нескольких типовых элементов. Для кодирования и построения липидов применяется система элементов, состоящая из нескольких жирных кислот (информационных символов липидов). Каждый типовой символ липидов или полисахаридов обладает своими специфическими боковыми и функциональными атомными группами и атомами и содержит то количество информации, которое необходимо для выполнения биологических функций этих молекул. Трехмерное преобразование макромолекул полисахаридов и липидов осуществляется кодовыми элементами простых сахаров или жирных кислот.

Мириады природных биохимических элементов способны целенаправленно (программно) соединяться в отдельные макромолекулы и работать в организме как единое целое только в результате существования информационного механизма их управления. Генетическая информация диктует программу построения ферментов и других белковых молекул. Генетический код при этом служит тем ключом, с помощью которого информация, записанная в форме иРНК, переводится в информацию белковых молекул. Далее соответству-

ющие ферменты как молекулярные биологические автоматы с программным управлением «самостоятельно» программируют структуру и функции других биомолекул. Некоторые ферменты и белки, программно объединяясь между собой или с молекулами ДНК и РНК, становятся комплексными биологическими автоматами, выполняющими сложные функции. Примерами могут служить ДНК- и РНК-полимеразы, рибосомы, АТФ-синтетаза. Биомолекулы способны образовывать различные надмолекулярные структуры — белковые, хромосомные, мембранные и другие. Одни из этих конструкций формируют в клетках множество своеобразных «реакторов» (кластеры, камеры, хелатные карманы и т.д.). Другие управляют взаимодействием молекул в этих реакторах, заставляя их продуцировать энтропию¹ и энергию. Третьи используют эту энтропию и энергию для строительства тел и их передвижения в пространстве. Но, прежде всего, надмолекулярные структуры необходимы для записи информации обо всех этих событиях. Запись информации посредством пространственных конструкций надмолекулярных структур позволяет организму адаптироваться к хаотропному воздействию внешней среды. Своими конформационными и конфигурационными движениями надмолекулярные структуры «мимикрируют» под хаос среды, коррелируют его движениям, используя их в собственных нуждах.

Взаимодействие биологических молекул выводит информацию на следующий уровень, на котором в процессе информационного взаимодействия друг с другом макромолекулы осуществляют свои биологические функции. Информация в молекулярной биологии приобретает смысл только через функцию, которую она кодирует.

Генетическая информация, проникая в биологическую структуру через её элементарный состав, приносит туда весь необходимый набор программных, энергетических и функциональных средств, на основе которых живая клетка достигает упорядоченности структур и процессов. Все белковые молекулы представляют собой не только потоки биоорганического вещества, но и информационные потоки и сети, контролирующие различные биохимические и молекулярные функции организма. Программирование этих потоков и сетей обеспечивается экспрессией десятков и сотен различных генов [23].

Процесс развертывания генетической информации осуществляется в ходе индивидуального развития организма (онтогенеза). Он обуславливает рост, дифференциацию, интеграцию отдельных структур и усложнение организма. Однако на онтогенетическом уровне происходит не только реализация наследственной информации, но также проверка согласованности и работы управляющих систем.

К исключительным свойствам генетической информации относится её способность передаваться из поколения в поколение путем смены материальных носите-

¹ Энтропия в биологии — мера связанной энергии, которую нельзя превратить в работу. Одно из понятий, характеризующих устойчивость биологической системы.

лей и за счет этого существовать бесконечно долго, оставаясь неизменной. Надежность передачи генетической информации определяется тем, что, в отличие от электронной машины, генетическая программа заложена в каждую клетку живого организма (стало быть, повторяется в нем миллионы раз!). К тому же и в одной клетке одинаковые программы могут повторяться многократно.

Более 60 лет назад академик В.И.Вернадский указал, что главная особенность живых организмов заключается в том, что они являются открытыми системами, позволяющими обмениваться энергией, веществом и информацией. Чтобы обмениваться информацией, необходимо наличие отправителя информации и адресата (во время коммуникации они могут многократно меняться ролями), код (способ записи сообщения) и канал коммуникации (способ передачи). Сообщение всегда имеет форму закодированного сигнала.

Обмен информацией между индивидами (коммуникация) — существенный компонент любого социального поведения. При этом адресат сообщения часто представляет собой не пассивный приёмник информации, а активного участника коммуникации, поэтому восприятие информации (декодирование) носит характер творческого понимания (или непонимания). Это означает, что отправитель информации и адресат в ходе коммуникации используют не один, а два разных кода, отсюда — частое возникновение проблемы с «неправильным истолкованием», «взаимным непониманием» и т.д. Такое явление нередко замечают писатели и политики, обнаруживающие, что их тексты и выступления приобретают в социуме не совсем то значение, которое вложил в них автор. Проблемы несовпадения кодов адресата и отправителя существуют не только у людей, но и в биосоциальных системах других видов живых существ. Они могут усугубляться наличием помех (всего того, что затрудняет передачу, восприятие и интерпретацию сообщения) и шума (бессмысленной или не имеющей отношения к делу информацией, содержащейся в канале коммуникации) [4].

В коммуникации между живыми существами используются различные каналы передачи сообщения, которые нередко комбинируются друг с другом. Коммуникация с помощью химических веществ является одним из наиболее важных способов связи организма, как с внешней средой, так и между его внутренними структурами. Химические коммуникационные агенты, или сигнальные вещества, способны переносить информацию между клетками внутри организма и между организмами, как многоклеточными, так и свободно живущими одноклеточными. Многие из них возникли в ходе эволюции как сигналы, используемые микроорганизмами, и далее приобрели новые роли у многоклеточных организмов, включая высших животных и человека.

Рассмотрим некоторые сигнальные вещества, вырабатываемые нашими «ближайшими соседями» и «партнерами» по жизни — микроорганизмами, и человеческим организмом.

Биота кишечника вместе с биотой кожи и слизистых оболочек из-за своего внушительного представ

ительства (более 500 видов микроорганизмов) и важных функций получила название «третьего мира» человека. По мере углубления исследований этот мир преподносит нам всё больше сюрпризов. Обнаружено, например, что микроорганизмы кишечника вырабатывают сигнальные вещества, которые не только подобны таковым в человеческом организме, но способны работать как на уровне микроорганизмов — микробных колоний, так и на уровне организма-хозяина. Перечислим сигнальные вещества биоты (А.В.Олескин, И.В.Ботвинко, Т.А.Кировская, 1998): аспарагиновая к-та, гистамин, глутаминовая к-та, глюкагон, гонадотропин, дофамин, инсулин, кальцитонин, норадреналин, оксид азота, прогестерон, релаксин, серотонин, соматостатин, тирамин, эстрадиол, β -аланин, β -эндорфин, γ -аминомасляная к-та.

Иллюстрацией способности микробиоты поставлять хозяину сигнальные вещества является образование γ -аминомасляной к-ты (ГАМК) — одного из основных тормозных медиаторов. Бактериальная ГАМК оказывает влияние на моторную деятельность толстой кишки и приводит к снижению порога болевой чувствительности. При её недостатке развивается синдром раздраженной кишки [25]. Многие сигнальные агенты вырабатываются обоими партнерами (человек и микробная популяция), при этом бактерии реагируют на «хозяйские» медиаторы, а макроорганизм-хозяин — на микробные сигнальные агенты. Например, «с обеих сторон» вырабатываются такие полифункциональные агенты, как нейромедиаторы — передатчики нервного импульса (серотонин, норадреналин, дофамин, оксид азота, аспарагиновая к-та, ГАМК и др.). Согласно современным данным, они опосредуют взаимодействие макроорганизма с микроорганизмами в ходе инфекционного процесса [26].

Химические сигнальные вещества, образовавшиеся в эволюционном прошлом для коммуникации между одноклеточными формами жизни, стали эволюционными предшественниками нейротрансмиттеров, гормонов и феромонов многоклеточных организмов, сохранив при этом своё исходное значение [4]. Особенно это проявляется в клетках, обладающих определенной долей независимости — клетках иммунной системы, свободно передвигающихся по организму и некоторых нейронах, способных к установлению новых межклеточных контактов.

Известно несколько сотен различных нейротрансмиттеров (НТ). Эти вещества обладают особой широтой информационного действия, обусловленной многочисленностью их химических форм и полифункциональностью. Один НТ может связываться со многими типами рецепторных молекул и вызывать разные эффекты — возбуждающие в одних зонах и тормозящие в других. Дополнительно к этому многие НТ сочетают в себе несколько ролей. Например, серотонин одновременно является и НТ, и гистогормоном — локально действующим внутритканевым агентом межклеточной коммуникации.

Наиболее важными представляются следующие группы нейротрансмиттеров:

- Аминокислоты: ГАМК, глутаминовая и аспарагиновая кислоты, глицин;
- Моноамины: серотонин, ацетилхолин, катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин);
- Летучие неорганические НТ, например, оксид азота (NO);
- Пептиды: вещество Р, эндорфины, энкефалины. (Многие из пептидов часто играют нейромодуляторную роль, повышая или понижая эффективность переноса информации через синапс).

Микроорганизмы содержат значительное количество моноаминных нейротрансмиттеров. Например, концентрация серотонина, присутствующего в биомассе грамположительных бактерий *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus*, сопоставима с его содержанием в крови млекопитающих. То же выявлено и в отношении катехоламинов (норадреналин и дофамин). У большинства микроорганизмов обнаружены также продукты метаболизма НТ. На уровне микробных колоний, которые по современным представлениям можно считать аналогией многоклеточного организма [27], НТ оказывают множество разнообразных эффектов, зависящих, в том числе, и от их концентрации. Так, серотонин в микромолярных концентрациях стимулирует рост *Escherichia coli* и *Rhodospirillum rubrum*, агрегацию микробных клеток (образование их скоплений) и формирование межклеточного матрикса. То же наблюдается при действии дофамина. В более высоких концентрациях серотонин оказывает противоположное влияние — частично подавляет рост микроорганизмов и агрегацию их клеток [4]. Важным оказался тот факт, что нейромедиаторные амины содержатся не внутри клетки, а в покрывающем бактерии матриксе. Это свидетельствует в пользу коммуникативной роли НТ внутри бактериальных колоний и характеризует НТ как информационные (сигнальные) молекулы ограниченного радиуса действия. По их концентрации клетки оценивают плотность собственных колоний и принимают решение активно расти или сдерживать свой рост [28]. НТ передают от одной микробной клетки к другой такие типовые сообщения, как информацию о доступности питательных субстратов, побуждение к половому контакту, стимулы к агрегации и формирование надорганизменных (биосоциальных) структур [29].

В человеческом организме множественность и многообразие действия НТ, включающее как совпадение, так и противоположность эффектов, обеспечивает функционирование центральной нервной системы. Одной из интереснейших особенностей НТ является их способность влиять на поведение, настроение, обучаемость, память, тонус и другие проявления деятельности нервной системы.

Наиболее изучены связи поведения с такими сигнальными веществами, как серотонин, ацетилхолин, дофамин, ГАМК, глутамат, норэпинефрин.

Ацетилхолин обнаруживается в холинэргических синапсах нервной системы. Он принимает участие в передаче сигналов в центральной нервной системе, вегетативных узлах, окончаниях парасимпатических и двигательных нервов. Особенно его много в гиппо-

кампе — зоне переднего мозга, играющей ключевую роль в первоначальном запоминании новой информации и последующих процессах консолидации памяти (придания ей устойчивого долговременного характера). Снижение в мозгу уровня ацетилхолина приводит к ухудшению концентрации внимания. При вырождении нейронов переднего мозга, производящих ацетилхолин, возникает обширная потеря памяти (болезнь Альцгеймера). Ацетилхолин транспортирует информацию не только от нейрона к нейрону, но и от нейрона к мышечной клетке. При активации ацетилхолином молекул рецептора, расположенного на мышечных клетках, запускается химическая реакция внутри мышечных клеток и они сокращаются.

Дофамин присущ группам нервных клеток определенных областей среднего мозга. Нехватка дофамина может привести к потере инициативы (к «сидению и мечтанию»), а в выраженных случаях — к полной невозможности совершить активное действие вплоть до развития синдрома Паркинсона. Дофамин является одним из факторов внутреннего удовольствия. Его избыток способствует формированию поведения, связанному с поиском наслаждений (гедонистическое поведение). Существенный избыток дофамина рассматривается как причина шизофрении.

Серотонин — один из самых эволюционно древних химических коммуникационных агентов, обнаруживаемых в одноклеточных формах жизни. У человека он выделяется нейронами ядер шва в стволе мозга. Много серотонина находится в эпифизе и шишковидной железе. В человеческом организме серотонин участвует в восприятии болевых раздражений, координации моторной активности, эмоциональном поведении, поддержании ритма сна и бодрствования, терморегуляции. Он также ответствен за кишечную перистальтику, вызывает сокращение мускулатуры матки, бронхов и других гладкомышечных органов человека. Обнаружено, что серотонин имеет отношение к проблеме нейрофизиологических механизмов властных отношений (доминирования и подчинения). У людей установлена корреляция между социальным рангом и уровнем серотонина в крови. При этом выявлено, по крайней мере, два типа человеческих личностей: «агрессивные конкуренты» (амбициозные, энергичные, эгоцентричные, готовые переступить моральные запреты) — по мере повышения социального ранга у них возрастает уровень серотонина, и «уступчивые моралисты», у которых содержание серотонина убывает по мере повышения их социального ранга [30]. На уровне микробных популяций серотонин ускоряет рост микроорганизмов, стимулирует их размножение, вызывает агрегацию клеток и образование многоклеточных колоний. Выявление однонаправленности действия этого НТ у одноклеточных и высших многоклеточных форм жизни послужило основанием представить серотонин сложившимся в эволюции «гормоном социальности», побуждающим клетки и многоклеточные организмы вступать во взаимодействие друг с другом и формировать социальные структуры [31].

Большой интерес вызывает и такое сигнальное вещество, как оксид азота (NO). Его выработка увели-

чивается при взаимных ласках, при этом оно легко проникает в мозг и вызывает эффект хорошего настроения. В эксперименте показано, что отсутствие чувствительности к NO вызывает к жизни мышей-сидистов, способных к агрессивному сексу и убийству сородичей. Есть мнение, что аналогичные явления наблюдаются у людей-маньяков и серийных убийц [31].

Выявление у нутриентов «управляющих свойств» вызвало к жизни специальные диеты, рассчитанные на формирование определенных качеств у человека. Иллюстрацией таких диет могут быть некоторые разработки, относимые к рубрике «диета для политиков». Поскольку серотонин представляет собой важный химический «фактор коммуникации» (в том числе, с точки зрения способности человека стать политическим лидером), то понятны усилия по подбору диеты для оптимизации его содержания в мозге.

Важными информационными веществами, которые переносятся к клеткам-мишеням, находящимся во всех частях тела, с током крови, являются гормоны. Их вырабатывает эндокринная система, включающая несколько основных желез внутренней секреции, и «железу-дирижера» — гипофиз. Нервная система сохранила древние связи с эндокринной системой. Некоторые гормоны одновременно играют роль нейротрансмиттеров (адреналин, норадреналин), а нервные клетки определенных отделов мозга, например гипоталамуса, вырабатывают гормоны (нейрогормоны). Данные исследований в области нейроэндокринологии позволяют рассматривать мозг как самую большую эндокринную железу. Установлено также, что практически во всех жизненно важных органах и тканях человека располагаются нервные клетки APUD-системы (amines precursor uptake decarboxylation), вырабатывающие большое количество пептидных гормонов и биогенных аминов.

Исследованиями основоположника отечественной психонейроэндокринологии А.И.Белкина было выявлено, что гормоны участвуют в генетически запрограммированных формах поведения человека, выступая в роли активатора, тормоза или модулятора поведенческой реакции [32]. В настоящее время известно, что гормоны представляют собой источник невербализованной информации, дающий личную окраску ситуации и усиливающий перевод невербализованной информации в вербализованные знания. Ряд нейропептидов эффективны только при вербальном сопровождении, то есть слово самым активным образом содействует и создаёт необходимые условия для передачи информационного кода, содержащегося в речи, в информационный код гормона. Доставляя информацию в мозг, молекула гормона не только формирует соответствующую поведенческую реакцию человека, но и обеспечивает её реализацию на уровне целостного организма.

Есть и такие коммуникационные вещества, которые выделяются одними организмами, улавливаются через систему обоняния другими и оказывают влия-

ние на их поведение и физиологическое состояние. Разнообразные системы химического (запахового) «общения» между организмами широко распространены в живой природе. Например, млекопитающие пользуются ими для персональной идентификации, определения степени родства, генетической совместимости с потенциальным брачным партнером, выявления больного животного. При этом в восприятии информации принимают участие иммунологические рецепторы [33]. Источниками информации, проникающей через эту систему, являются летучие хемосигналы — феромоны, управляющие нейроэндокринными и поведенческими реакциями [34].

Человеческое тело выделяет несколько феромонов различного действия. Известно, что они могут принимать участие в механизмах взаимодействия людей в малых группах. Так, феромонное воздействие между лидером и подчиненными может быть одной из причин того, что последние чувствуют себя спокойными вблизи харизматического лидера, а лидер получает дополнительную энергию в процессе «купания в массах». Распространение страха и гнева в толпах людей также предполагает роль специфических летучих соединений, выделяющихся у людей с соответствующим эмоциональным состоянием [4]. Феромоны мужчин и женщин, возможно, являются химическим фактором сексуальности.

Современная концепция обоняния предусматривает существование основной и дополнительной обонятельных систем. Первая сформировалась в эволюции для восприятия запахов, несущих информацию о питании и поведении в системе «жертва-хищник». Вторая — для распознавания биологических маркеров особей собственного вида. Эта система играет у млекопитающих ключевую роль в регуляции полового и материнского поведения. Информация, записанная в феромонах, поступает через парный вомероназальный орган¹ в лимбическую систему и в «молчащую» правую лобную долю коры, так что человек не осознает восприятия феромонов, но при этом меняет свои физиологические параметры (температуру тела, частоту дыхания и сердечных сокращений, электрическую проводимость кожи и т.д.), тонус и настроение.

У разных организмов, одним из механизмов коммуникации, позволяющим принимать коллективные решения и выполнять координированные слаженные действия, является «чувство кворума». Его базовым принципом является изменение концентрации сигнальных веществ, которое, например, у бактерии заставляет всех одновременно светиться [35]. В Оксфордском университете (отдел зоологии) обнаружили, что при определенном способе раздражения ноги саранчи происходит значительный выброс серотонина, мгновенно изменяющий физиологию насекомого. Особь-одиночка сразу же превращается в стадное существо, стремящееся поскорее «влиться в толпу». Так за считанные минуты образуется стая, насчитывающая $1,6 \times 10^{16}$ особей и весящая 50 тыс. тонн [36].

¹ Слепая трубчатая структура, расположенная в носовой перегородке, специализированная на восприятии феромонов.

Среди разнообразнейших потоков информации, поступающих в организм из внешней среды, один из главных — поток структурной информации. Различные материальные объекты отличаются друг от друга благодаря наличию индивидуальной, присущей только им структуры. Удержание структуры возможно лишь при наличии устойчивых связей между её элементами, то есть при создании ограничения свободы этих элементов. Согласно концепции У.Р.Эшби [37], информацией является то, что ограничивает разнообразие и этим выделяет структуру из окружающего мира. Установление связи информации со структурой привело к появлению понятия «связанной или структурной информации» (иногда её называют «актуальной»), то есть информации, реализованной в структуре [38].

Питание — наиболее древний вид структурно-информационного воздействия внешней среды на организм. Пищевые субстраты, попадающие в организм, состоят из типовых биологических элементов и химических знаков и построены по одним и тем же типовым закономерностям. Это позволяет клеткам осуществлять управление их различными превращениями в организме. Каждый субстрат может рассматриваться как носитель «законсервированной» в нем структурной биологической информации и энергии, накопленной в его химических связях. Все органические питательные вещества представляют собой молекулярные информационно-энергетические субстраты, которые поставляют в клетки необходимые структурные, информационные и энергетические компоненты. Информация, поступающая с пищей, может быть сложной и простой, комплексной (комбинированной) и индивидуальной, однонаправленной и многопрофильной, мощной по силе или слабой. Пищевой поток, проходящий через организм, содержит миллионы природных элементов, из которых состоит планета, связывая, таким образом, в единое целое человека и его окружение. Ступенчатые биохимические процессы (деградация или синтез) осуществляют «вечное» движение органического вещества и энергии, поддерживают баланс разрушительных и созидательных процессов в клетке. Различные ферментативные системы, состоящие из сотен ферментов, участвуют в организации великого множества последовательно идущих друг за другом химических реакций, составляющих в совокупности клеточный метаболизм. Управляемые потоки пищевых веществ (потоки сигнальной или осведомляющей информации) разделяются для переработки «своей» субстратной информации. Операционные блоки этих путей — гликолиз, β -окисление жирных кислот, цикл трикарбоновых кислот, пути распада аминокислот — обеспечивают образование важнейших углеродсодержащих соединений [9].

Вещества, входящие в состав пищевого продукта обладают химической индивидуальностью и различаются качественным разнообразием и сложностью молекул. Сложность общей композиции пищевого продукта пропорциональна сложности каждого компонента. Таким образом, разнообразие входящих в продукт компонентов служит мерой информационного

богатства пищи. Информационная сложность нутриентов имеет очень большое значение для питания. Однако системные свойства потребляемой пищи определяются не столько отдельными элементами, сколько их организацией. При изучении информационной сущности биомолекул значительное внимание было уделено воде. Вода с растворенными в ней биологическими макромолекулами — это единая система, биологическое функционирование которой осуществляется вследствие структурных изменений её компонентов. Она характеризуется множеством изменяющихся состояний и может быть первичной мишенью для действия внешних агентов. Изменения структуры воды, происходящие, например, под действием температуры, «гомеопатически» малых концентраций веществ или слабых внешних полей электромагнитной природы выступают в качестве инициаторов конформационных изменений контактирующих с ней макромолекул. Индуцированные внешними влияниями изменения воды сказываются на свойствах биологических мембран и гомеостазе клетки [39]. Возможно, что вода в процессе эволюции биополимеров выступала не только в качестве подходящего растворителя, но и принимала непосредственное участие в отборе белков с вполне определенными конформационными особенностями, вошедших затем в состав живых систем. Многие особые свойства природной пищи также возникли в результате уникальной организации входящих в её состав химических элементов, поэтому они не могут быть воспроизведены в искусственных наборах, составленных из тех же самых элементов.

В условиях достаточного разнообразия поступающей в организм пищи возможна информационная взаимозаменяемость. Существует совокупность структурно родственных аминокислотных полимеров, способных осуществлять одну и ту же функцию, а идентичные функции могут выполняться целым рядом близких, но структурно неродственных соединений [40]. Подобные явления известны для витаминов. В условиях достаточно большого поступления в организм витаминов нехватка одного из них сказывается на здоровье не столь заметно, как если бы это было при полигиповитаминозе. Описана способность к взаимному замещению функций для некоторых металлов (K, Na, Cl, Mg, Fe). Функции одного металла может брать на себя другой близкий по химическим свойствам металл, обычно сосед по периодической системе [41].

Необходимым условием осуществления всех биологических процессов и движения является поступление с пищей достаточного количества энергии с последовательной её передачей на все уровни организма — от молекулярно-клеточного до организменного. Чем сложнее композиция продукта, тем большей структурной информацией он обладает. Степень структурной сложности продукта идет в паре с его энергетическими свойствами, при этом определенному количеству информации соответствует строго определенное количество энергии, связанной в этой структуре. Таким образом, каждый пищевой продукт имеет информационно-энергетическую стоимость. Как вещество, так и энергия

имеют свои единицы измерения, но ни масса, ни калорийность не могут служить интегральной оценкой пищи. Масса, объем, калорийность — это всего лишь экстенсивные показатели питания, в то время как структурная информация — её интенсивный показатель.

Информационная связь организма с внешней средой, осуществляемая через пищу, является важнейшим фактором здоровья. На протяжении всей жизни человек соприкасается с огромным количеством разнообразных компонентов пищи. Его организм постоянно «учится» у питания посредством модификаций собственных свойств. Если вводимая информация оказывается более актуальной по отношению к элементам разнообразия внешней среды, то организм получает определенные информационные преимущества по сравнению с исходным уровнем и улучшает процессы адаптации. Из этого следует, что уровень адаптированности человека к естественной среде его обитания напрямую зависит от разнообразия потребляемой пищи. Оценивая перспективы оптимизации современного питания, А.М.Уголев подчеркивал необходимость бережного сохранения естественных технологий усвоения пищевых веществ человеком, выработанных в ходе эволюции, и очень осторожного подхода к любому изменению состава пищи [42]. Эти слова можно подкрепить примером искусственного изменения аминокислотного состава пищи.

Произвольное увеличение или уменьшение аминокислот в пищевом продукте отражается на качестве синтезируемых в организме белков. Как мы знаем,

в ДНК записана информация о свойствах белков, которые должен синтезировать организм. Соблюдение точности исполнения этой программы регулируется механизмами молекулярных управляющих средств, а также спектром аминокислот в клетке [43, 44]. В случае несовпадения реального спектра аминокислот с закодированным возникают отклонения в структуре протеина с точечными заменами аминокислот [45, 46]. Такие механизмы могут быть ответственны за формирование индивидуального ферментативного профиля организма [47]. В тех случаях, когда за этим стоят особенности национальных или территориальных традиций питания, появляется «привязанность» определенных ферментопатий к расе или национальности. Таким образом, хотя гены и программируют образование специфических белков, любой белковый продукт может существовать в многообразных формах, благодаря постгеномным изменениям.

Осознание питания как одного из способов информационного обмена с внешней средой, обеспечивающего комплементарность организма с его естественным природным окружением, выводит медицину на качественно новый уровень. Появляется возможность управления здоровьем посредством регулирования пищевого информационного потока. Открывается перспектива создания нового поколения продуктов питания, которые смогли бы максимально гармонизировать отношения человека с его естественным окружением и повысить адаптационные возможности организма.

Литература:

1. Ставицкий А.И. Квантовая медицина — феномен XXI века. Доступ в Интернете: <http://www.biolaivka.kiev.ua/litairkva.shtml>.
2. Скотт-Морли А. Биоинформационная диагностика и терапия. //Тез. докл. междунар. конф. Теоретические и клинические аспекты применения биорезонансной и мультирезонансной терапии. Часть 1.— М.,1999.— С. 87–99.
3. Шмальгаузен И.И. Кибернетические вопросы биологии.— Новосибирск: Наука, 1968.— 223 с.
4. Олескин А.В. Биополитика: Политический потенциал современной биологии: философские, политологические и практические аспекты (учеб. руков. для студентов) — М.: МГУ, учеб.-метод. об-ние ун-тов России, 2001.— 423 с.
5. Кремянский В.И. Структурные уровни организации живой материи. Теоретические и методологические проблемы.— М.: Знание, 1969.— 345 с.
6. Захидов С.Т. Атомистическая картина мира. Доступ в Интернете: <http://spkurdyumov.narod.ru/Zachidov5.htm>.
7. Вернадский В.И. Живое вещество и Биосфера.— М.: Наука, 1994.— 672 с.
8. Петленко В.П. Интегративная медицина XXI века//Медицинские ведомости.— 1998, №10. Доступ в Интернете: http://www.medcom.spb.ru/archive/mv_n10.
9. Калашиников Ю.Я. Информационный микромир живой клетки (идеи, концепции, гипотезы). 2009. Доступ в Интернете: <http://www.sciteclibrary.ru/rus/catalog/pages/9557.html>.
10. Калашиников Ю.Я. Единство вещества, энергии и информации — основной принцип существования живой материи. 2009. Доступ в Интернете: <http://www.invur.ru/index.php?page=proj&cat=neob&doc=kalashnikov03>.
11. Калашиников Ю.Я. Молекулярная биологическая информатика — альтернативная концепция жизни. 2006. Доступ в Интернете: <http://new-idea.kulichki.net/?mod=philosophy&pn=2>.
12. Вернер Гитт. Информация: третья фундаментальная величина. Доступ в Интернете: <http://www.creationism.org/crimea/text/273.htm>.
13. Калашиников Ю.Я. Жизнь — это бесценный дар материального и виртуального мира. 2008. Доступ в Интернете: <http://www.sciteclibrary.ru/rus/catalog/pages/8871.html>.
14. Степанов А.М. Основы медицинской гомеостатики (лекции по теории и практике биоинформационных коррекций).— М.:Медицина.— 1993.— 222 с.

15. Горский Ю.М. Системно-информационный анализ процессов управления.— Новосибирск: Наука, сиб. отд-е., 1988.— 327 с.
16. Калашиников Ю.Я. Молекулярная информация — это не миф, а виртуальная реальность. 2006. Доступ в Интернете: <http://new-idea.kulichki.com/>, философия
17. Калашиников Ю.Я. Кодирование и программирование биологических макромолекул. 2009. Доступ в Интернете: <http://www.sciteclibrary.ru/rus/catalog/pages/9551.html>
18. Калашиников Ю.Я. Концепция информационной молекулярно-биологической системы управления.— М.— 2005.— 88 с. Депонир. В ВИНТИ РАН 14.04.05. № 505-B2005
19. Ленинджер А. Основы биохимии. Пер. с англ., в 3 томах, т. 3.— М.: Мир, 1985.— 320 с.
20. Кемп П., Армс К. Введение в биологию. Пер. с англ.— М.: Мир, 1988.— 671 с.
21. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биологии клетки. Пер. с англ., том 2.— М.: Мир, 1994.— 521 с.
22. Калашиников Ю.Я. Аспекты молекулярной биохимической логики и информатики. 2009. Доступ в Интернете: <http://www.invur.ru/index.php?page=proj&cat=neob&doc=Kalashnikov02>
23. Калашиников Ю.Я. Ферменты и белки живой клетки — это молекулярные биологические автоматы с программным управлением. 2009. Доступ в Интернете: <http://www.invur.ru/index.php?page=proj&cat=neob&doc=Kalashnikov04>
24. Калашиников Ю.Я. Основы молекулярной биологической информатики.— М., 2004.— 66 с.— Депон. в ВИНТИ РАН 13.04.04., №622-B2004, УДК 577.217:681.51
25. Олескин А.В. Микробная эндокринология и биополитика. Доступ в Интернете: <http://www.vuzlib.net/beta3/html/1/25242/25352/>
26. Lyte M. The role of microbial endocrinology in infectious disease//J. Endocrinol.— 1993.— v. 137.— P. 343–345.
27. Гусев В.А., Минеева Л.А. Микробиология: Учебник для студентов биологических специальностей вузов.— М.: Академия, 2006.— 464 с.
28. Олескин А.В., Ботвинко И.В., Цавкелова Е.А. Колониальная организация и межклеточная коммуникация у микроорганизмов//Микробиология.— 2000.— т. 69, № 3.— С. 309–327.
29. Kell D.B., Kaprelyants A.S., Grafen A. Pheromones, social behavior and the functions of secondary metabolism in bacteria//TREE.— 1995.— v. 10, P. 126–129.
30. Madsen D. Serotonin and social rank among human males. In: The neurotransmitter revolution. Serotonin, social behavior, and the law/R.D. Masters and M.T. McGuire, eds. / Carbondale; Edwardsvillt.— 1994.— P. 146–158.
31. Masters, R.D. Why study serotonin, social behavior and the law? // The Neurotransmitter Revolution. Serotonin, Social Behavior and the Law /Ed. R.D. Masters, M.T. McGuire Southern Illinois University Press. Carbondale and Edwardsville: Southern Illinois University Press.— 1994.— P. 3–16.
32. Белкин А.И. Гормоны и бессознательное (информационная роль гормонов, установка личности и ситуации)//Психоаналитический вестник.— 2001.— № 9.— С. 70–90.
33. Марков А. Иммунная система помогает отличать больных сородичей от здоровых. 2009. Доступ в Интернете: <http://elementy.ru/news/431061>.
34. Марчук Н.Е., Калугев А.В. Обоняние и поведение.— К.: КСФ, 2000.— 134 с.
35. Марков А. «Чувство кворума»: принятие коллективных решений в макро- и микромире. 2009. Доступ в Интернете: <http://elementy.ru/news/431043>.
36. Гиляров А. Серотонин за два часа превращает скромную пустынную саранчу в хищных налетчиков. 2009. Доступ в Интернете: <http://elementy.ru/news/431000>.
37. Эшби У.Р. Принципы самоорганизации.— М.: Мир, 1966.— 621 с.
38. Бриллюэн Л. Наука и теория информации.— М.: Гос. изд-во физ.-мат. лит., 1960.— 392 с.
39. Лобьшиев В.И. Вода как первичная мишень для слабых воздействий в биологических системах. II Съезд биофизиков России. Отчет о подготовке и проведении. М. 1999. Доступ в Интернете: http://www.biophys.msu.ru/conferences/99_bprii/10_OBZOR/10_OTCHET,HTM
40. Кастлер Г. Возникновение биологической организации. Пер. с англ.— М.: Мир, 1967.— 91 с.
41. Воронков М.Г., Кузнецов И.Г. Элементы жизни//Химия и жизнь.— 1977.— № 9.— С. 43–46.
42. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма.— Л.: Наука, 1985.— 544 с.
43. Тер-Аванесян М.Д., Инге-Вечтомов С.Г. Генетический контроль синтеза белка.— Л.: изд-во Ленингр. Ун-та, 1988.— 295 с.
44. Гульий А.М., Сушкова В.А., Бурляй А.В. Влияние избытка лизина в организме на аминокислотирование тРНК лизином С14//Докл. АН УССР, сер. Б.— 1976.— т. 5, № 11.— С. 1020–1022.
45. Патологическая физиология/Под ред. чл.-корр. АМН СССР Н.Н.Зайко.— Киев: Вища шк., 1985.— 575 с.
46. Ельская А.Б., Стародуб Н.Ф., Потанов А.П. и др. Регуляция синтеза белка у эукариот.— К.: Наук. Думка, 1990.— 280 с.
47. Коньшиев В.А. Биохимическая индивидуальность организма и его питание//Вопр. питания.— 1982.— № 1.— С. 3–9.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (лекция)

А.Н.Богданов, В.И.Мазуров

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

THE IRON-DEFICIENCY ANEMIA IN CLINICAL PRACTICE

A.N.Bogdanov, V.I.Mazurov

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© А.Н.Богданов, В.И.Мазуров, 2009 г.

Железодефицитные анемии (ЖДА) — группа анемий, обусловленных нарушением синтеза гемоглобина в результате снижения уровня железа в организме.

Первое описание этой анемии дал в 1554 г. Johannes Lange, который назвал ее «болезнью девственниц» («morbus virgineus»). Заболевание возникало у девушек 14–17 лет вскоре после начала менструального цикла и характеризовалось бледностью с зеленоватым оттенком кожи (в этой связи вскоре появился термин «хлороз»), одышкой, нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта (извращение вкуса, снижение аппетита, метеоризм, запоры).

Впервые препараты железа для лечения хлороза предложил использовать выдающийся английский врач Thomas Sydenham в XVII в. Во второй четверти XIX в. у этих больных были выявлены анемия, гипохромия и снижение уровня железа в крови, что позволило отнести хлороз к заболеваниям крови.

ЖДА — наиболее частая форма анемий, на долю которой во всех регионах приходится более 80% больных с анемическим синдромом. Общее количество больных ЖДА превышает 1 миллиард человек. В странах Европы и Северной Америки ЖДА выявляют у 10–20% женщин детородного возраста и детей, в странах «третьего» мира — у 50–60%, латентный дефицит железа — соответственно у 40–50% и 60–99%. Частота ЖДА у женщин в менопаузе и у мужчин одинакова (3–4% населения). В средней полосе России ЖДА выявляют у 25% женщин детородного возраста.

Необходимо отметить, что ЖДА — клинко-гематологический синдром, поэтому в окончательном диагнозе следует указывать причину развития анемии.

Обмен железа в организме

Запасы железа в организме составляют 4–5 г (40 мг на 1 кг массы тела у женщин и 50 мг/кг у мужчин, что связано с частым дефицитом железа у женщин). В норме в организме поддерживается баланс между расходом железа и его поступлением с пищей. Содержание железа в пище в экономически развитых странах составляет 10–30 мг в сутки, из которых всасывается меньше 10%. Потеря железа у мужчин и немениструирующих женщин происходит преимущественно с эпителием желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и составляет 1 мг/сут. Во время менструации допол-

нительно теряется 0,01 мг/сут, а у 10% женщин — более 0,025 мг/сут. При беременности расход железа увеличивается в 3 раза.

Основным местом всасывания железа является двенадцатиперстная кишка, в меньшей степени — тонкая кишка. Железо может поступать в связи с гемом (из продуктов животного происхождения) или в виде ионов. Из пищевых продуктов всасывается 1,5–3 мг железа в сутки, при дефиците железа — до 10 мг/сут. Абсорбция железа снижается при уменьшении количества поступающего с пищей гемового железа, ограничении его биодоступности и увеличении запасов железа в организме. Пищевой дефицит может возникать у лиц, относящихся к группам риска (скудный пищевой рацион, вегетарианство).

Гемовое железо хорошо всасывается клетками слизистой оболочки из всех мясных продуктов в виде гема, образующегося при распаде гема. Содержащееся в остальных видах пищи негемовое железо растворяется, не успев всосаться, и становится компонентом общего пищевого пула ЖКТ. Перед абсорбцией оно должно конвертироваться в двухвалентное железо.

Состав пищи и ряд других факторов оказывают существенное влияние на всасывание железа. Более полному всасыванию способствуют животная пища, аскорбиновая кислота (окисляет трехвалентное железо в более растворимое двухвалентное), дефицит железа, интенсификация эритропоэза (например, после кровопотери). Абсорбция железа снижается при уменьшении количества животной пищи, увеличении содержания трехвалентного железа, употреблении чая, кофе, молока, приеме щелочных растворов, фосфатов, увеличении запасов железа в организме, редукции эритропоэза, острых и хронических инфекциях, гемохроматозе. При старении всасывание неорганического железа снижается, что обусловлено уменьшением продукции хлористоводородной кислоты и атрофией слизистой оболочки желудка; всасывание гемового железа и растворимых солей двухвалентного железа с возрастом не изменяется.

При высокой концентрации железа оно пассивно диффундирует через слизистую оболочку. При обычной диете концентрация железа в пище незначительна, и для его всасывания требуются специальные механизмы абсорбции, включающие поглощение клетками слизистой оболочки, транспорт внутри клетки и поступление в плазму.

Весь процесс поступления железа в организм (поглощение железа клетками, опосредованное рецепторами трансферрина, формирование внутриклеточных запасов железа в виде ферритина, включение железа в состав гема) зависит от содержания железа в клетке и регулируется на молекулярном уровне. Чувствительные к железу регуляторные элементы находятся в 5'-концевых нетранслируемых областях мРНК ферритина и мРНК аминоклевулинатсинтетазы и в 3'-концевой нетранслируемой области мРНК рецептора трансферрина.

Основное физиологическое значение железа заключается в синтезе гемоглобина. Поступившее железо на 80–90% участвует в синтезе гема. Оставшееся железо становится компонентом ферритина, в котором содержится основной запас железа в организме. Другим железосодержащим белком запасов является гемосидерин (дериват ферритина).

Завершившие свой жизненный цикл и распавшиеся эритроциты фагоцитируются макрофагами, после чего освободившееся железо практически полностью реутилизируется для синтеза гемоглобина молодыми эритроидными клетками костного мозга. Таким образом, в физиологических условиях в организме существует замкнутый цикл обмена железа, позволяющий свести к минимуму его потери.

Этиология и патогенез

ЖДА развивается в результате длительно существующего отрицательного баланса железа, когда его расход превышает поступление с пищей. В ряде случаев ЖДА полиэтиологична (например, пищевой дефицит в сочетании с меноррагиями).

Основные причины дефицита железа. Хронические кровопотери — наиболее частая причина ЖДА. Источниками кровопотери у женщин детородного возраста обычно являются меноррагии, у женщин в менопаузе и мужчин — кровотечения из ЖКТ.

У здоровых женщин кровопотеря за время менструации составляет 40–50 мл. При постоянных менструальных кровопотерях более 80 мл запасы железа постепенно истощаются, что приводит к развитию анемии (иногда через несколько лет).

Основными причинами желудочно-кишечных кровотечений являются геморрой, язвенная болезнь, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, злокачественные опухоли (рак желудка, толстой кишки), неспецифический язвенный колит, дивертикулез, прием медикаментов (например, нестероидных противовоспалительных препаратов). Хроническая кровопотеря из ЖКТ может протекать латентно и незаметно приводить к анемии. Так, при геморрое с ежедневной потерей 5–10 мл крови ЖДА развивается уже через несколько недель.

Возможны и более редкие причины ЖДА: а) донорство (при сдаче крови 5–6 раз в течение одного года наблюдается снижение запасов железа, поэтому доноры должны профилактически принимать препараты железа); б) альвеолярные кровотечения (изолированный легочный сидероз, синдром Гудпасчера);

в) геморрагические заболевания; г) хронический гемодиализ (более чем у 50% больных развивается железодефицитная анемия).

Пищевой дефицит характерен прежде всего для развивающихся стран и бедных слоев населения. Кроме того, дефицит железа в пище возникает при вегетарианстве и возрастных особенностях питания («диета подростков» — чипсы и кола), что может встречаться и среди материально обеспеченных пациентов.

Повышенный расход наблюдается при ускоренном росте (детский и подростковый периоды) или потере железа во время беременности и в период лактации.

Нарушение всасывания железа (мальабсорбция) развивается у 50% больных после резекции желудка или гастроеюностомии в результате: а) потери резервуарной функции желудка (его содержимое поступает в тонкую кишку, минуя проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки, где всасывание железа максимально); б) прекращения секреции хлористоводородной кислоты. Кроме того, нарушение всасывания железа возможно при глютенной энтеропатии, болезни Крона, хронической почечной недостаточности.

Этапы развития дефицита железа

I. Прелатентный дефицит железа характеризуется снижением уровня ферритина и нормальным содержанием гемоглобина и сывороточного железа.

II. Латентный дефицит железа проявляется снижением уровня ферритина и железа в сыворотке крови при нормальной концентрации гемоглобина.

III. Железодефицитная анемия.

Клиническая картина

Выделяют три степени тяжести ЖДА: 1) легкая — уровень гемоглобина ниже нормы (130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин), но выше 90 г/л; 2) средней степени — гемоглобин от 70 до 90 г/л; 3) тяжелая — уровень гемоглобина менее 70 г/л.

При ЖДА встречаются два синдрома: а) анемический, который развивается при любой анемии и зависит от выраженности и скорости ее развития; б) сидеропенический, обусловленный снижением уровня железа в тканях.

Сидеропенический синдром характеризуется сухостью и трещинами кожи и слизистых оболочек, ломкостью ногтей и их уплощением вплоть до развития койлонихии (вогнутые или «ложкообразные» ногти), выпадением волос, ангулярным стоматитом («заеды»), извращениями вкуса и обоняния (pica chlorotica). Pica chlorotica чаще встречается у женщин и проявляется императивным стремлением к употреблению в пищу мела, льда, сырого мясного фарша; возможно пристрастие к запаху бензина, керосина, ацетона, мочи, выхлопных газов автомобиля.

В ряде случаев больные жалуются на дисфагию (синдром Пламмера — Винсона, или Келли — Паттерсона). Морфологически при этом синдроме выявляются дистрофические изменения клеток слизистой оболочки пищевода на уровне перстневидного хряща. Дисфагия чаще встречается у женщин и имитирует рак пи-

шевода, с которым следует проводить дифференциальную диагностику (особенно в пожилом возрасте).

Часто отмечается уменьшение мышечной силы, которое не соответствует тяжести анемии и обусловлено низким уровнем альфа-глицерофосфатдегидрогеназы. При тяжелом дефиците железа могут наблюдаться неврологические нарушения (парестезии, головные боли, воспаление соска зрительного нерва), а у детей — изменение поведения (плаксивость, раздражительность), замедление умственного и физического развития в связи с нарушением обмена аминокислот в тканях головного мозга.

Наиболее характерные клинические особенности ЖДА:

- 1) страдают преимущественно женщины (у женщин, имеющих двух и более детей, наблюдается, по меньшей мере, латентный дефицит железа);
- 2) развитию анемии обычно предшествует сидеропенический синдром;
- 3) заболевание чаще всего впервые манифестирует во время первых месячных, первой беременности, при лактации, в климактерическом периоде, после перенесенной инфекции;
- 4) длительность заболевания исчисляется годами;
- 5) в анамнезе обычно отмечается эффективность лечения препаратами железа.

При объективном обследовании выявляется характерная алебастровая бледность кожи, склер и слизистых оболочек, проявления сидеропенического синдрома. При исследовании сердечно-сосудистой системы обычно обнаруживаются тахикардия, ослабление I тона над верхушкой сердца, систолический шум над верхушкой и в проекции клапана легочной артерии, шум «волчка» на яремных венах. В ряде случаев выявляются периферические отеки, атрофический глоссит. Периферические лимфатические узлы, печень и селезенка не увеличены.

При ЖДА легкой или средней степени клиническая симптоматика может отсутствовать либо ограничивается умеренными проявлениями сидеропении.

Данные лабораторных и инструментальных исследований

Клинический анализ крови. Для ЖДА прежде всего характерно снижение уровня гемоглобина и гематокрита, в меньшей степени — эритроцитов. Снижены также цветовой показатель и среднее содержание гемоглобина (МСН) (при гипохромной анемии), а также средний объем эритроцитов (MCV) (при гипомикроцитарной анемии). Морфологическое исследование эритроцитов позволяет выявить гипохромия, анизцитоз (степень анизцитоза более 15%) и пойкилоцитоз. Содержание ретикулоцитов в пределах нормы или несколько повышено (через несколько дней после меноррагии или кровотечения иной локализации). При адекватной терапии препаратами железа через 5–8 дней количество ретикулоцитов обычно повышается до 30–40%. Уровень лейкоцитов и лейкоцитарная формула в подавляющем большинстве случаев не изменены, лишь на фоне кровопотери возможен уме-

ренно выраженный нейтрофильный лейкоцитоз. Количество тромбоцитов — в норме; после кровопотери может наблюдаться умеренный тромбоцитоз.

Биохимическое исследование сыворотки крови позволяет выявить снижение сывороточного железа и ферритина.

Концентрация ферритина коррелирует с величиной запасов железа в организме: 1 мкг/л ферритина плазмы соответствует 10 мг железа запасов. Снижение уровня ферритина ниже 12 мкг/л является диагностическим признаком прелатентного дефицита железа.

В подавляющем большинстве случаев диагностика ЖДА несложна. Для этого достаточно клинических данных, исследования периферической крови, определения содержания сывороточного железа и ферритина.

Исследование миелограммы не относится к обязательным методам. Показаниями для стеральной пункции являются резистентность к проводимой терапии препаратами железа, наличие лейкопении и/или тромбоцитопении. В миелограмме при ЖДА выявляется нормальная клеточность, умеренная гиперплазия эритроидного ростка, нормобластический тип кроветворения с нарушениями гемоглобинизации клеток эритроидного ряда (увеличение количества базофильных и полихроматофильных нормоцитов и уменьшение оксифильных форм). Кроме того, отмечается снижение содержания сидероцитов и сидеробластов вплоть до полного их отсутствия (истощение запасов железа).

Инструментальные исследования необходимы для выяснения причины ЖДА. С этой целью по показаниям проводятся исследование кала на скрытую кровь, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, рентгенография органов грудной полости, фиброгастродуоденоскопия, ректороманоскопия, фиброколоноскопия, компьютерная томография.

Дифференциальный диагноз

При обследовании больного с ЖДА обычно не возникает сложностей в дифференциальной диагностике с нормохромными нормоцитарными и гиперхромными макроцитарными анемиями. Труднее проводить дифференциальный диагноз с другими микроцитарными гипохромными анемиями, к которым относятся анемии хронических заболеваний, сидеробластные анемии и гетерозиготные талассемии.

Анемии хронических заболеваний развиваются при хронических инфекционных, воспалительных, аутоиммунных заболеваниях, злокачественных новообразованиях. В большинстве случаев наблюдаются нормохромные нормоцитарные анемии легкой степени, возможны умеренные микроцитоз и гипохромия. При этом виде анемии ведущими в клинической картине являются признаки основного заболевания (например, ревматоидного артрита), отсутствует сидеропенический синдром; уровень сывороточного железа обычно нормален. При снижении содержания сывороточного железа правильной диагностике способствует исследование уровня ферритина, который при анемии хронических заболеваний всегда находится в пределах нормы.

Сидеробластная анемия характеризуется отсутствием сидеропенического синдрома, качественными нарушениями кроветворения, повышением количества сидеробластов в костном мозге и появлением их кольцевидных форм, увеличением содержания железа и ферритина в сыворотке крови. Выделяют врожденные и приобретенные формы сидеробластной анемии. Приобретенная форма может быть самостоятельным заболеванием (вариант миелодиспластического синдрома), ассоциироваться с другой патологией (острые и хронические лейкозы, множественная миелома, солидные опухоли), развиваться при лечении некоторыми медикаментами.

Гетерозиготная β -талассемия (один из видов наследственных гемолитических анемий) в России встречается редко. Основные критерии диагностики — повышение уровня гемоглобина A2 или F (выявляемое при электрофорезе гемоглобина). В периферической крови отмечаются выраженный микроцитоз, увеличение количества мишеневидных эритроцитов, сывороточного железа и ферритина.

Лечение

Целью лечения ЖДА является нормализация уровня гемоглобина (у женщин 120–140 г/л, у мужчин 130–160 г/л) и восполнение запасов железа в депо (ферритин сыворотки крови более 50 мкг/л).

Перед началом лечения необходимо устранить причину развития ЖДА (уменьшить объем менструальных кровопотерь, удалить кровотокающие геморроидальные узлы и др.). Диета должна включать белки животного происхождения (мясо, печень), поскольку из растительных продуктов всасывание железа невелико. Диета препятствует прогрессированию дефицита железа, но не может устранить анемию. Для лечения ЖДА необходимо назначение медикаментозных препаратов. По показаниям препараты железа можно использовать профилактически, прежде всего при клинических и лабораторных признаках дефицита железа и в группах риска (беременные женщины, недоношенные дети, продолжающиеся кровопотери).

Основным методом лечения является длительный (не менее трех месяцев) прием препаратов железа внутрь. Оптимальная доза для лечения ЖДА составляет 200–300 мг/сут, для профилактики — 100 мг/сут. Лечение препаратами железа целесообразно сочетать с приемом поливитаминов и антиоксидантных средств (например, витамин E).

Препараты следует принимать натощак, так как пища снижает абсорбцию железа на 20–70%. После нормализации уровня гемоглобина, наступающей в среднем через 4–5 недель, вплоть до окончания лечения переходят на поддерживающие дозы препаратов железа (100 мг/сут).

При выборе препаратов железа следует иметь в виду следующее:

- 1) содержание элементарного железа в одной капсуле (драже);
- 2) лучше всасываются препараты железа, содержащие аскорбиновую кислоту;

3) ретардированные формы применяют только для профилактики дефицита железа и для поддерживающей терапии.

Современные пероральные препараты железа (сорбифер, фенюльс, феррум-лек, тотема и др.) редко вызывают серьезные побочные явления. У 15–20% пациентов возникают запор или диарея, купирующиеся симптоматическими средствами. При тошноте и дискомфорте в эпигастральной области препараты следует принимать во время еды или снизить их дозу.

Применение парентеральных препаратов железа показано только после обширной резекции кишечника, а также у больных с воспалительными заболеваниями кишечника и при синдроме мальабсорбции.

При необходимости парентерального назначения используют медикаменты, вводимые внутривенно. Следует помнить, что внутривенное введение в редких случаях может приводить к развитию аллергических реакций вплоть до анафилактического шока. Внутримышечно препараты железа вводить не следует в связи с низкой эффективностью и возможностью развития постинъекционных инфильтратов, абсцессов и местного гемосидероза.

Эффективность терапии оценивают по динамике клинико-лабораторных данных:

- 1) Через 4–5 дней улучшается самочувствие пациента;
- 2) Через 5–8 дней повышается количество ретикулоцитов;
- 3) Через 2–3 недели начинается повышение уровня гемоглобина, который полностью нормализуется через 4–5 недель;
- 4) Улучшается качественный состав эритроцитов (исчезают микроцитоз и гипохромия);
- 5) Постепенно регрессируют эпителиальные изменения.

После нормализации уровня гемоглобина переходят на прием поддерживающих доз препаратов железа в течение 1,5–2 месяцев. Необходимость дальнейшего лечения определяется динамикой клинико-лабораторных данных.

Неэффективность препаратов железа может быть обусловлена:

- а) продолжающейся кровопотерей;
- б) неправильным приемом или неадекватной дозой препарата;
- в) неправильным диагнозом (анемия хронических заболеваний, талассемия, сидеробластная анемия);
- г) комбинированным дефицитом (чаще всего дефицит железа и витамина B₁₂).

В подавляющем большинстве случаев другие методы лечения ЖДА не требуются. Трансфузии эритроцитарной массы проводят только по жизненным показаниям: при тяжелой анемии, сопровождающейся клиническими признаками тканевой гипоксии (выраженная тахикардия, тахипноэ, неустойчивость гемодинамики) или перед операцией, поскольку предшествующая анемия значительно ухудшает результаты оперативного вмешательства.

Литература:

1. *Воробьев П.А.* Анемический синдром в клинической практике.— М.: Ньюдиамед.— 2001.— 168 с.
2. *Клиническая гематология. Руководство для врачей / Под ред. А.Н. Богданова, В.И. Мазурова.*— СПб.: Фолиант, 2008.— 488 с.
3. *Идельсон Л.И., Воробьев П.А.* Железодефицитные анемии.// Руководство по гематологии / Под ред. А.И.Воробьева.— М.— Ньюдиамед, 2005.— Т. 3.— С. 171–190.
4. *Шиффман Ф.Д.* Патофизиология крови / Пер. с англ.— СПб.: Невский диалект, 2000.— 446 с.
5. *Beguín Y.* Iron metabolism. // *Hematology.* 2002.— Vol. 8.— P. 7–11.
6. *Hoffman R., Benz E.J., Sanford J. et al.* Hematology Basic Principles and Practice. 5th Edition: Churchill Livingstone, London.— 2005.— 2678 p.
7. *Provan D.* Mechanisms and management of iron deficiency anaemia.— *Br. J. Haematol.*— 1999, Vol. 105. № 1.— P. 19–26.

НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ КАК ВАЖНЕЙШИЙ КЛАСС РЕГУЛЯТОРНЫХ БИОМОЛЕКУЛ

Н.Б.Серебряная

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

NUCLEINIC ACIDS AS THE MOST IMPORTANT CLASS OF REGULATORY BIOMOLECULES

N.Serebryanaya

St.Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Н.Б.Серебряная, 2009 г.

Резюме. Нуклеотиды — вездесущие молекулы, обладающие широким диапазоном многообразных эффектов в различных тканях. К таковым относятся нейротрансмиссия, секреция, вазодилатация, проведение сигнала для клеточной пролиферации, дифференцировки, смерти в процессе развития и регенерации. При воспалении нуклеотиды обеспечивают модуляцию функций лейкоцитов. Эффекты нуклеотидов опосредуются при их связывании со специфическими пуринергическими (P2) рецепторами. Кроме того, нуклеотиды являются и универсальными усилителями сигналов ростовых факторов и цитокинов в процессе трансмембранной передачи сигнала, для чего требуется энергия в виде АТФ. В клинической практике используют иммуномодуляторы, воздействующие на метаболизм нуклеотидов, механизм действия которых не может быть осмыслен без учета нуклеотидной регуляции иммунитета.

Ключевые слова: нуклеотиды, пуринергические рецепторы P2X, P2Y, иммуномодуляторы.

Summary. Nucleotides are ubiquitous molecules that exercise a wide range of functions in various tissues. Those include different physiological functions of nucleosides and nucleotides, such as neurotransmission, secretion, vasodilatation, signaling functions in cell proliferation, differentiation, and death involved in development and regeneration. During inflammation nucleotides may provide an important mechanism involved in the modulation of leukocytes functions. These effects are mediated through a specific class of plasma membrane receptors called purinergic P2 receptors. Besides nucleotides are the universal amplifiers of signals from ligated growth factors and cytokines during transmembrane signaling, for which energy in the form of ATP is required. In clinical practice we use immunomodulators that affect the metabolism of nucleotides; their effect cannot be understood without consideration of nucleotide regulation of immunity.

Key words: nucleotides, purinergic receptors P2X, P2Y, immunomodulators.

Нуклеиновые кислоты: общие сведения

Нуклеиновые кислоты — биополимеры, которые формируются из азотистых оснований (пуриновых и пиримидиновых), дезоксирибозы или рибозы (соответственно для ДНК и РНК) и фосфорной кислоты. К пуриновым основаниям относятся аденин (А) и гуанин (Г). Из пиримидиновых оснований в ДНК содержатся цитозин (Ц) и тимин (Т), а в РНК — урацил (У). Урацил отличается от тимина отсутствием метильной группы.

Мономерами нуклеиновых кислот являются нуклеотиды (Н), которые состоят из азотистого основания, сахара и остатка фосфорной кислоты (нуклеотидмонофосфаты — НМФ). Нативная ДНК построена в виде правой двойной спирали полинуклеотидных цепей длиной от многих тысяч до нескольких миллионов нуклеотидов (рис. 1а). Нуклеотиды из разных цепей связаны между собой водородными связями, причем таким образом, что аденин всегда взаимодействует с тимином (пары А-Т), а гуанин — с цитозином (пары Г-Ц) (рис. 1б). Различные последовательности нуклеотидов в молекулах ДНК лежат в основе генетического кода, обеспечивающего передачу генетической информации и синтез белка.

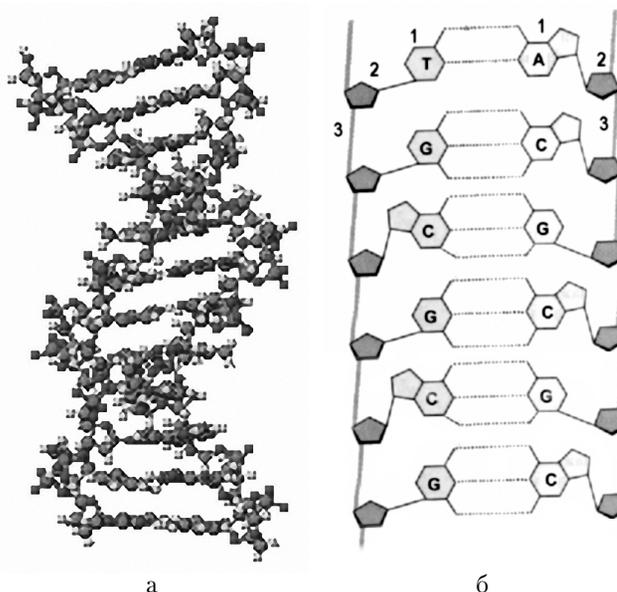


Рис. 1. Схема строения полимера нуклеиновой кислоты (ДНК). а) Структура двойной спирали ДНК.

б) 1 — пуриновые/пиримидиновые основания; 2 — дезоксирибоза, 3 — фосфатная связь

Количество остатков фосфорной кислоты в молекуле нуклеотида может последовательно увеличиваться

ваться от одного до трех, с образованием регуляторных молекул нуклеотиддифосфата (НДФ) и нуклеотидтрифосфата (НТФ). При ферментативном гидролизе нуклеотидов происходит последовательная потеря остатков фосфорной кислоты (от НТФ к НДФ и далее к НМФ) до образования нуклеозидов, в которых нет остатков фосфорной кислоты и молекула сахара (дезоксирибозы или рибозы) связана с пуриновым или пиримидиновым основанием посредством атома азота.

Основные этапы изучения нуклеиновых кислот и их участия в различных биологических процессах

Нуклеиновые кислоты впервые были описаны в 1869 г. швейцарским биохимиком Ф. Мишером. Однако основные события, связанные с изучением свойств нуклеиновых кислот, произошли уже в XX веке. В 1929 г. немецкий химик К. Ломанн открыл аденозинтрифосфат (АТФ), а Л. Друри и А. Сент-Дьердь описали действие пуриновых нуклеотидов и нуклеозидов (АТФ и аденозин) на сердце и кровеносные сосуды. В 1935 г. В. Энгельгардт (Россия) обратил внимание на то, что мышечные сокращения невозможны без наличия АТФ. А к 1941 г. Ф. Липманн доказал, что АТФ является основным носителем химической энергии в клетке.

Впервые биологическую роль ДНК как носителя генетической информации установили в 1944 г. М. Маккарти и К. Маклеод. Интенсивный этап изучения и доказательств того, что геном (и геномом) является молекула ДНК, триумфально завершился после опубликования в журнале «Nature» в 1953 г. работы Дж. Уотсона и Ф. Крика, в которой увязывались свойства и структура ДНК.

В 1970 г. Дж. Бёрнсток представил свидетельства, что АТФ работает как медиатор для нервов, иннервирующих кишечник, и в 1972 г. предложил термин «пуринергическая» нейротрансмиссия. Однако эта концепция была встречена значительным многолетним сопротивлением, потому что АТФ уже был определен как внутриклеточный источник энергии, вовлеченный в различные метаболические циклы, и считалось, что такая вездесущая молекула вряд ли может осуществлять селективный внеклеточный сигналинг. Однако позднее эта концепция была подтверждена и теперь является общепринятой. Установлено, что АТФ является котрансммитером (наряду с классическими мессенджерами) и в периферической, и в центральной нервной системе, а пурины являются также мощными внеклеточными мессенджерами для многих других типов клеток, включая экзокринные и эндокринные, секреторные, эндотелиальные, скелетные мышечные клетки, иммунциты и воспалительные клетки.

В 70-е годы XX в. у нуклеиновых кислот были выявлены радиопротекторные свойства, связанные со способностью нуклеотидов восстанавливать ДНК, поврежденную ионизирующим излучением [5]. При этом способность интенсифицировать восстановительные

процессы в облученных организмах оказалась более выраженной у ДНК, чем у РНК. Кроме того, было показано, что экзогенная ДНК способна проникать в клетку и активировать репарационные процессы. При этом молекулы ДНК проявляли миелостимулирующий, регенераторный и иммуномодулирующий эффекты. В более поздних исследованиях было уточнено, что радиопротекторными и антиоксидантными свойствами обладают молекулы АТФ, гуанозина и инозина [6, 7]. Экспериментально показано, что эти природные антиоксиданты предотвращают повреждение ДНК и снижают образование реактивных радикалов кислорода, проявления лейкопении и тромбоцитопении. При этом АТФ ингибирует индуцированный радиацией оксидативный стресс, подавляя высвобождение TNF-альфа и усиливая высвобождение IL-10 из облученных клеток крови. Эта способность АТФ подавлять продукцию TNF-альфа полностью устраняется при блокировании рецептора P2Y₁₁.

С 1979 г. изучается еще одна, ранее неизвестная функция АТФ — как трансмембранного передатчика и усилителя сигналов главным образом, к клеточному росту [25].

Нуклеотиды как сигнальные внеклеточные молекулы

Впервые о нуклеотидах как о сигнальных внеклеточных молекулах узнали, когда определили механизм активации гладких мышечных клеток симпатическими нервами. Позднее выявили, что нуклеотиды также регуляторы сердечной деятельности (преимущественно АТФ) и агрегации тромбоцитов (АДФ). Далее были получены данные, что на стимуляцию нуклеотидами отвечают не только тромбоциты, но и другие клетки крови. Оказалось, что нуклеотиды способны вызывать различные изменения в лейкоцитах: их пролиферацию или дифференцировку, хемотаксис, высвобождение цитокинов или лизосомальных компонентов, генерацию реактивного кислорода или оксида азота [1].

Внеклеточный АТФ был обнаружен в большинстве тканей, в том числе эпителиальных, эндотелиальных гладкомышечных и глиальных клетках, фибробластах, астроцитах, циркулирующих лимфоцитах, моноцитах, эритроцитах, гепатоцитах и хондроцитах. К высвобождению АТФ могут приводить разнообразные патогенные факторы: травмирование клеток, нарушение окислительно-восстановительного баланса, гипоксия. Выход АТФ и других нуклеотидов из клеток происходит также в результате повреждения или клеточной смерти. Кроме того, АТФ секретируется во внеклеточную среду из плотных гранул тромбоцитов. В нормальных условиях внеклеточные концентрации АТФ обычно бывают субмикромольными (400–700 нМ), тогда как в цитозоле клетки содержатся огромные количества АТФ (5–10 мМ) [2]. Поэтому любое, даже транзитное повреждение или растяжение плазматической мембраны вызывает высвобождение АТФ в межклеточную среду.

Высвобождению АТФ способствуют и патогенные микроорганизмы:

- при раздражении кожи клетки Лангерганса способствуют высвобождению АТФ из кератиноцитов;
- бактериальные белки, содержащие пептид формил-метионин-лейцин-фенилаланин (fMLP) вызывают высвобождение АТФ из нейтрофилов;
- бактериальный эндотоксин (ЛПС) высвобождает АТФ из мононуклеарных фагоцитов;
- энтеропатогенные *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* и *Shigella Flexneri* вызывают высвобождение АТФ из кишечного эпителия.

Оказавшись во внеклеточной среде, нуклеотиды могут связываться со специфичными для них пуринергическими рецепторами (P2R) или гидролизоваться вездесущими эктонуклеотидазами (от НТФ → НДФ → НМФ → нуклеозид) [3]. Некоторые из ферментов-нуклеотидаз являются широко известными клеточными маркерами, в частности CD39 (5'-нуклеотидтрифосфогидролаза) и CD73 (экто-5'-нуклеотидаза) (рис. 2). В свою очередь, для нуклеозидов (в частности, аденозина) имеется особая группа специфичных рецепторов (P1R) [4].

Рецепторы для нуклеотидов (P2R) и нуклеозидов (P1R)

Все эффекты нуклеотидов в отношении клеток различных типов проявляются после их связывания со специфичными рецепторами, называемыми пуринергическими P2-рецепторами. На поверхности клеток имеется, по крайней мере, 15 рецепторов, активируемых нуклеотидами. В соответствии с их молекулярной структурой, P2-рецепторы сгруппированы в два подсемейства: ионотропные P2X и метаботропные P2Y (рис. 3).

Рецепторы P2Y и P2X существенно различаются по чувствительности к разным нуклеотидам, аффинности и вовлечены в различные типы клеточных ответов. Плотность рецепторов на поверхности клетки может существенно изменяться в ходе воспаления и иммунного ответа, поскольку различные иммуномодуляторы способны изменять экспрессию пуринергических рецепторов в клетках некоторых типов [8].

Рецепторы P2X представляют собой ионные каналы, открываемые нуклеотидами (АТФ, УТФ и др.), которые являются воротами для внеклеточных катионов. Это семейство включает семь рецепторов (от P2X₁ до P2X₇). Рецептор P2X₇, экспрессируемый на многих иммунных и эпителиальных клетках, поразительно отличается по своим свойствам от других P2X-рецепторов. Связывание этого рецептора лигандом приводит к быстрому высвобождению интерлейкина 1 (IL-1 β), активации пиноцитоза, слиянию макрофагов, пролиферации лимфоидных клеток и включению процессов апоптоза/некроза в клетке [9, 10].

Рецепторы P2Y принадлежат к семейству гептамерных спиралевидых трансмембранных рецепторов, связанных с G-белками и подразделяются на подсемейства, которые преимущественно соединяются с белком Gq (P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆ и P2Y₁₁) и акти-

визируют фосфолипазу C β , или с белком Gi (P2Y₁₂, P2Y₁₃ и P2Y₁₄), которые ингибируют аденилатциклазу и регулируют ионные каналы.

Рецепторы для аденозина (P1R), как и P2Y-рецепторы, связаны с G-белками. Экстрацеллюлярные аденозиновые рецепторы связывают аденозин как с высокой (P1A-P1A2a), так и с низкой аффинностью (P1A2b и P1A3), и могут или стимулировать, или ингибировать фермент аденилатциклазу. Аденилатциклаза состоит из двух регулирующих и двух каталитических единиц, и производит из АТФ мощный вторичный мессенджер, циклический АМФ (цАМФ). Внутриклеточный аденозин в очень высоких концентрациях также может связываться с аденилатциклазой, ингибируя активность фермента. Помимо сцепления с аденилатциклазой, аденозиновые рецепторы проводят сигналы и ко многим другим эффекторным системам в клетке.

Нуклеотиды в регуляции воспаления

Согласно общепринятой в настоящее время модели, иммунные реакции инициируются антигенпрезентирующими клетками после того, как их паттерн-распознающие рецепторы (PRP) связываются с соответствующими молекулярными структурами патогенных микроорганизмов (PAMP) При этом клетки врожденного иммунитета отвечают преимущественно на антигены патогенных микроорганизмов, которые воспринимают вместе с сигналами, свидетельствующими о тканевом стрессе или повреждении ткани. Молекулы, высвобождаемые при клеточном стрессе или тканевом повреждении и обладающие сигнальной функцией, получили название DAMP (от англ. damage-associated molecular patterns). К этим молекулам относят различные вещества, в том числе белки теплового шока, белок HMGB1 (high mobility group box-1), микрокристаллы мочевой кислоты (продукт деградации пуринов) (рис. 4) и компоненты разрушенного внеклеточного матрикса — гепарансульфат и галуронан [11].

АТФ и другие нуклеотиды являются «идеальными» DAMP [12], поскольку:

- постоянно содержатся в высоких концентрациях внутри клетки и незначительных — вне клетки;
- быстро высвобождаются при повреждении клеток;
- связываются со специфичными клеточными рецепторами, отвечающими на широкий диапазон его концентраций;
- быстро разрушаются после высвобождения.

От других молекул DAMP АТФ отличается тем, что способен стимулировать сборку в цитоплазме активированной клетки важнейшего белкового комплекса — инфламасомы. Известно, что связывание PAMP с TLR приводит к экспрессии гена IL-1 β , IL-18 и накоплению этих цитокинов в виде нерасщепленных (и неактивных) молекул процитокина, то есть, IL-1 β (и IL-18) остается изолированным внутри клетки в биологически неактивной форме. Однако если

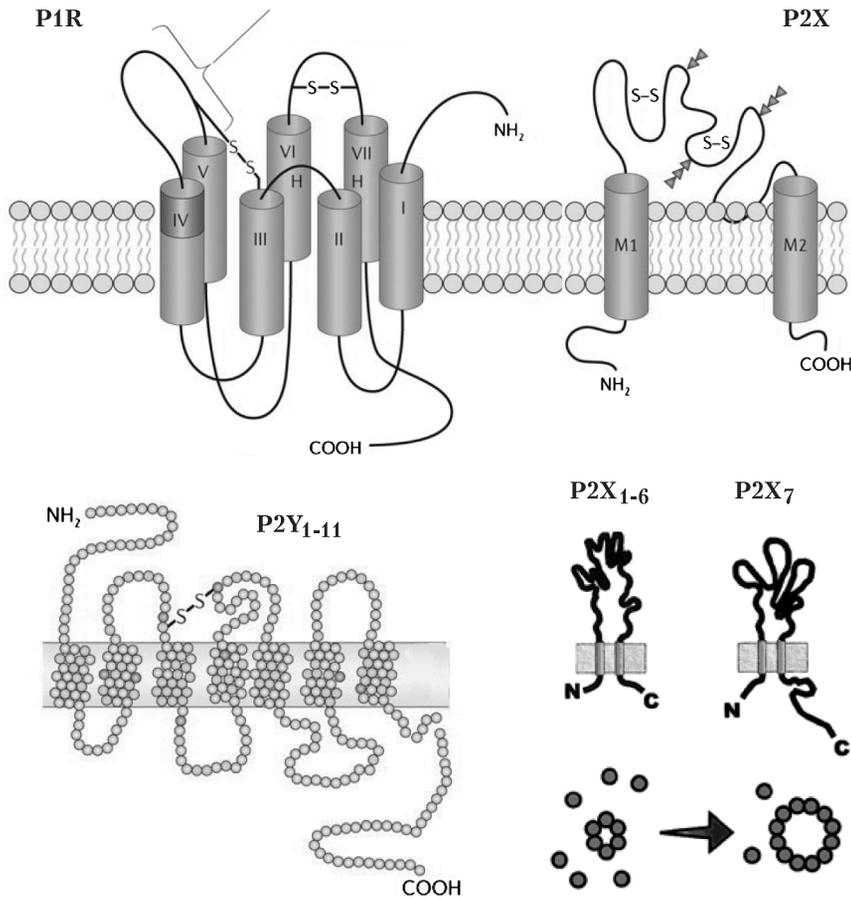


Рис. 3. Рецепторы семейств P1 и P2. Рецепторы семейств P1 и P2Y относятся к широко распространенному семейству серпантиноподобных белков, семь раз пронизывающих клеточную мембрану. N-терминальный домен рецепторной молекулы располагается во внеклеточной среде, а её С-терминальный домен находится в цитоплазме и связан с G-белками. Рецепторы P2X представляют собой ионные каналы, открываемые лигандами (АТФ, УТФ и др.), которые являются воротами для внеклеточных катионов. Рецептор P2X7 действует как ионный канал, активируемый АТФ, а также формирует пору, позволяющую входить в клетку крупным молекулам с м.м. до 1000 Да.

центраций АТФ и других нуклеотидов (например, уридина) с другими P2-рецепторами также проявляет провоспалительное и иммуностимуляторное действие: привлечение лейкоцитов, активация нейтрофилов, усиление антигенпрезентирующей активности макрофагов, созревание дендритных клеток и появление у них способности стимулировать активность Th1, а также пролиферация и активация лимфоцитов.

Однако в низких концентрациях нуклеотиды, не стимулируют, а модулируют воспаление и иммунный ответ. Умеренное высвобождение АТФ наблюдается при воздействии слабо патогенных инфекционных агентов в низкой дозе. В таких ситуациях проявляется в основном иммуносупрессивное, противовоспалительное действие. Активация рецепторов подтипа P2Y уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами, угнетает способность дендритных клеток индуцировать дифференцировку Th1 и ингибирует эффекторные функции лимфоцитов. Так, в условиях оксидативного стресса АТФ в низких концентрациях заметно ингибирует высвобождение TNF-альфа и стимулирует высвобождение IL-4 и IL-10 из клеток периферической крови [17].

Такая иммуномодуляция может быть частью механизма точной настройки иммунного ответа сигналами

тканевого микроокружения. Критическими компонентами такой системы обратной связи являются, вероятно, пуринергические рецепторы и эктоферменты, обеспечивающие прогрессивное уменьшение концентрации нуклеотидов. Показано, что профиль экспрессии пуринергических рецепторов и эктоферментов на иммунных клетках изменяется по мере развития воспалительных состояний, повышаясь в стадии инициации иммунных реакций снижаясь по мере разрешения воспаления [18].

При внеклеточном гидролизе из АТФ производится дополнительный мощный, иммуномодулятор аденозин. Аденозин формируется из АТФ и во внутриклеточном, и во внеклеточном пространстве. Фермент аденозинкиназа фосфорилирует аденозин до АТФ, в то время как аденозиндезаминаза дезаминирует аденозин до инозина. Аденозин играет критическую роль в координируемом ответе ткани на острое и хроническое воспаление при нормокислических и гипокислических состояниях [19]. Обычно аденозин присутствует во внеклеточном пространстве в низких концентрациях, но при метаболически напряженных состояниях его внеклеточные уровни существенно повышаются. Таким образом, аденозиновые рецепторы (P1R) могут также функционировать как датчики метаболического состояния ткани. Сигналы от P1-ре-

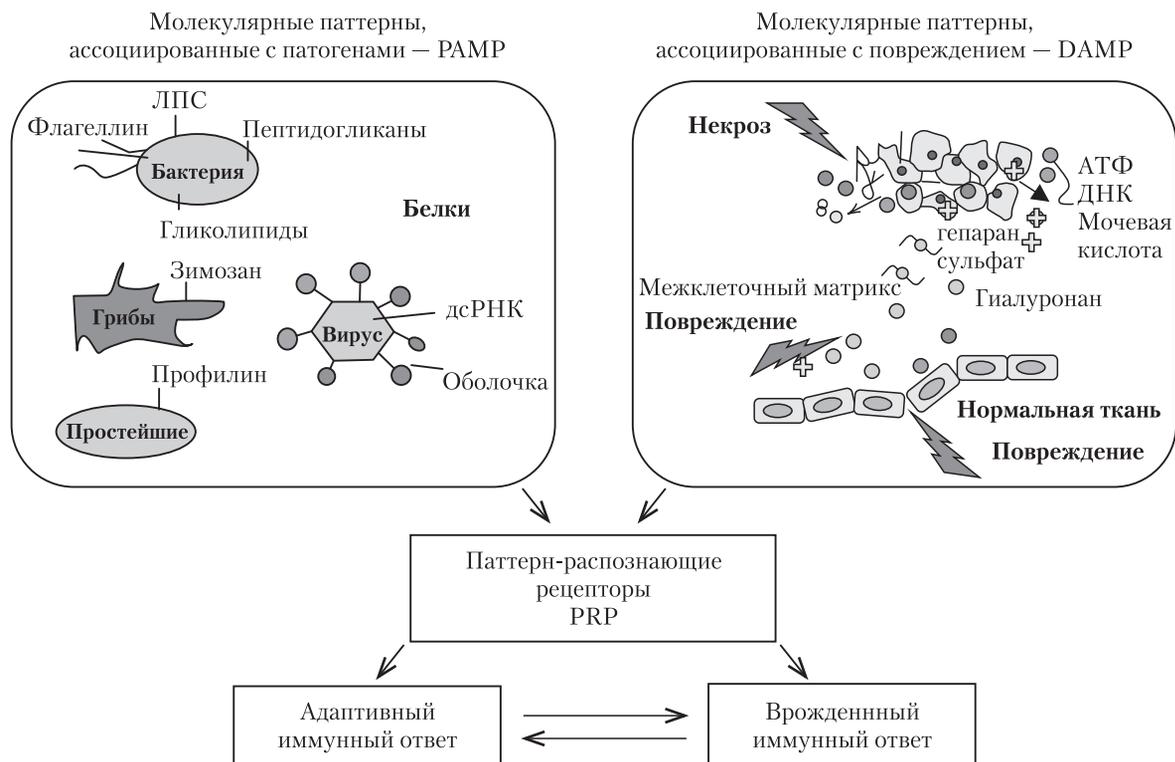


Рис. 4. Классы молекул, которые инициируют иммунные ответы и воспаление. Развитие воспаления и последующего адаптивного иммунного ответа инициируется молекулами PAMP и DAMP. К DAMP относят как белковые (например, белок HMGB1) так и небелковые (например АТФ, мочевая кислота) молекулы, которые в нормальных условиях находятся внутри клетки, но выходят наружу при повреждении, а в некоторых случаях секретируются клетками. P.Matzinger предполагает, что все молекулы, сигнализирующие об опасности или повреждении — это DAMP, обладающие гидрофобными участками молекул, поступающих из погибших и умирающих клеток хозяина или патогенов.

цепторов изменяют концентрацию внутриклеточного цАМФ ионов Ca^{2+} . Среди рецепторов P1, подтипы A2A и A2B имеют сильную противовоспалительную и иммуносупрессивную активность. Аденозин, действуя через рецепторы A2, ингибирует продукцию IL-12, TNF-альфа и NO, увеличивая секрецию противовоспалительного цитокина IL-10 [20]. Схематично некоторые возможности регуляции нуклеотидами и нуклеозидами представлены на рис. 5.

Основные иммунорегуляторные события можно поставить в зависимость от следующих условий:

- 1) При наличии PAMP АТФ действует как провоспалительный сигнал.
- 2) При совместном действии PAMP и АТФ с другими провоспалительными факторами могут создаваться условия для пролиферации Th17.
- 3) В условиях воспаления идет привлечение в ткани регуляторных супрессорных клеток (Treg). Treg экспрессируют эктонуклеотидазы CD39 и CD73, которые переводят АТФ в аденозин, что позволяет им выжить (поскольку высокая концентрация АТФ токсична для Т-лимфоцитов и других клеток, экспрессирующих P2X7), и противодействовать развитию воспаления [21].
- 4) В отсутствие PAMP АТФ действует как ингибитор воспаления: определяет неполное созревание дендритных клеток, неспособных секретировать провоспалительные цитокины, толерогенный статус таких дендритных клеток определяется по продукции ими тромбоспондина и индоламинооксидазы (IDO).

Участие нуклеотидов в энергетическом обмене

Одному из нуклеотидов — аденину — принадлежит выдающаяся роль в энергетике клетки, однако ГТФ, УТФ и ЦТФ также незаменимы или важны для многих биологических процессов. Аденозинтрифосфат (АТФ) — универсальный источник энергии, необходимый для осуществления механической работы, химического синтеза и обновления биологических структур, транспорта веществ, осмотической и электрической работы [22].

При окислительном стрессе, вызванном токсинами, физическим повреждением или хроническим воспалением, в митохондриях снижается синтез АТФ и нарушается энергетический метаболизм клетки. Развивающийся дефицит энергии может привести клетку к некрозу, причем фактической причиной гибели при некрозе считают резкое падение содержания в клетках АТФ до такого уровня, который не совместим с жизнью. Противодействуют развитию некроза клетки молекулы антиоксидантов [23].

Воздействие экзогенными нуклеотидами на клетку в состоянии «энергетической катастрофы», во-первых, увеличивает в клетке концентрацию адениновых нуклеотидов (предшественников АТФ), и, во-вторых, оказывает мощное антиоксидантное воздействие. Активные формы кислорода, с одной стороны, и антиоксиданты — с другой, меняют состояние металлов с переменной валентностью как в митохондриях, так и в цитоплазме

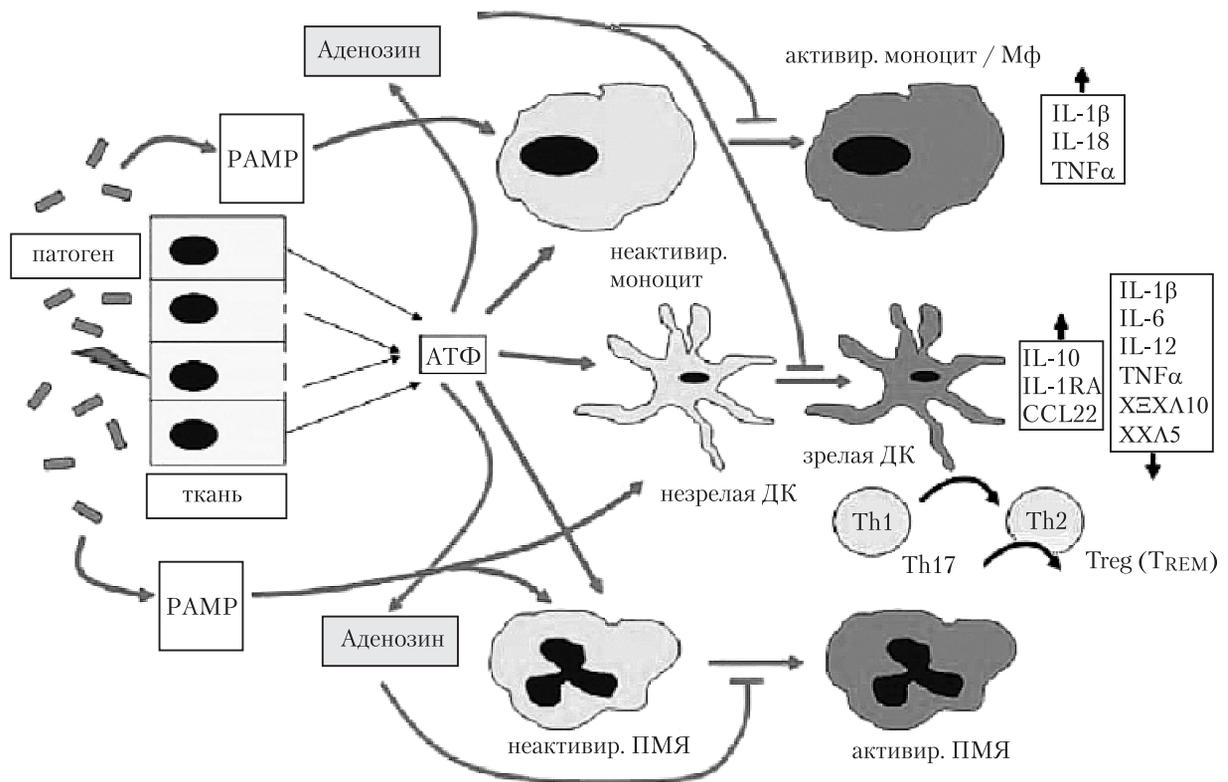


Рис. 5. Возможные направления пуринергической регуляции. Примечание: красные стрелки — активирующее воздействие, зеленые — супрессивное. Представленная схема свидетельствует о комплексной регуляции иммунных реакций, в которой наряду с факторами патогенных микроорганизмов принимают участие цитокины, нуклеотиды, нуклеозиды.

клетки [24]. Наиболее важным в этом являются ионы железа, входящие в состав значительного количества митохондриальных и цитоплазматических ферментов, в частности, одного из ферментов цикла Кребса — аконитазы. Аконитаза, кроме ферментативной, имеет и другую функцию, она является также цитозольным транс-активатором, который связывается с мРНК ферритина и рецептора трансферрина, способствуя синтезу указанных белков, важнейших участников метаболизма железа.

Таким образом, для восстановления энергетического потенциала клетки, нормального функционирования митохондрий и ресинтеза АТФ, важнейшими факторами являются:

- 1) доступность адениновых нуклеотидов (в частности, АДФ),
- 2) снижение продукции активных радикалов кислорода;
- 3) наличие ионов металлов с переменной валентностью (особенно железа).

При нарушении процесса митохондриального транспорта ионов железа развивается ряд патологических дегенеративных состояний, проявляющихся нарушением функций клеток нервной системы и миопатиями, в том числе болезнь Паркинсона.

АТФ как передатчик и усилитель сигналов ростовых факторов и цитокинов

Показано, что нуклеотиды не только имеют специфические мессенджерные функции при межклеточ-

ном взаимодействии (через P2-рецепторы) и как субстраты для циклических форм (цАМФ и цГМФ), но и являются универсальными передатчиками и усилителями сигналов ростовых факторов и цитокинов. В ответ на действие пептидных факторов роста и цитокинов в процессе трансмембранной передачи сигналов происходит всплеск аэробного синтеза АТФ на плазматической мембране клеток-мишеней, который инициирует каскадный механизм тирозинспецифического фосфорилирования [25].

Связывание различных пептидных факторов роста, цитокинов, сигналов хемотаксиса и адгезии со своими специфическими рецепторами на мембране клетки приводит к синтезу молекулы АТФ, необходимой для передачи сигнала. Оказалось, что процесс трансмембранной передачи сигнала внутрь клетки требует затрат энергии в виде АТФ. При связывании ростовых факторов с рецепторами АТФ выполняет роль второго мембранного мессенджера или некоего сигнального интермедиата, энергетически обеспечивающего передачу сигналов. Клетка должна тратить энергию для того, чтобы дать возможность сигнальным системам не только быстро отвечать на внешние сигналы, но и поддерживать чувствительность к этим сигналам на возможно более продолжительный период времени.

Феномен биосинтеза мембранного сигнального АТФ обнаружен для рецепторов фактора роста эпидермиса, эритропоэтина, фактора роста фибробластов, колониестимулирующих факторов (КСФ) гранулоцитов, гранулоцитов и моноцитов, макрофагов;

фактора роста гепатоцитов, интерлейкинов, фактора роста нервов, фактора роста, синтезируемого тромбоцитами, TNF-альфа, фактора роста эндотелия, гормона инсулина, тиреотропин-высвобождающего гормона и гормона роста. Рецепторы перечисленных гормонов и цитокинов (а также рецепторы к пептиду N-формил-L-метионил-L-лейцил-L-фенилаланина, фибронектину, IgE и другие), генерируя АТФ, участвуют в индукции важнейших клеточных процессов, таких как хемотаксис, адгезия, миграция, дифференцировка, пролиферация, апоптоз, секреция и метаболизм.

Перспективы лечебного использования нуклеиновых кислот нуклеотидов и их производных в различных областях медицины

Пуринергические соединения могут быть регуляторами как быстрых процессов (синаптическая нейротрансмиссия, нейромышечная передача, приводящая к сокращению или расслаблению гладкомышечных клеток, экзокринной или эндокринной секреции), так долгосрочных событий, таких как пролиферация клетки, дифференцирование, миграция, апоптоз и регенерация [26]. Все это определяет интерес к терапевтическому потенциалу пуринергических соединений (включая агонисты и антагонисты рецепторов, эктоферменты, ингибиторы и усиливающие агенты) при широком спектре состояний и заболеваний. В настоящее время уже запатентовано множество соединений на основе пуринов.

Спектр состояний и заболеваний, при которых исследуются возможности пуринергической регуляции включает [27, 28]:

- I. Сердечно-сосудистые заболевания (в том числе, тромбоз, сердечная недостаточность, гипертония, атеросклероз).
- II. Неврологические заболевания (как нейропротекторы, антимигренозные и анальгетические средства, корректоры сенсоров — зрения, слуха, обоняния).
- III. Иммунные нарушения и воспаление.
- IV. Эндокринопатии (диабет и ожирение).
- V. Заболевания желудочно-кишечного тракта.
- VI. Заболевании урогенитального тракта и репродуктивной системы.
- VII. Болезни кожи.
- VIII. Заболевания органов дыхания.
- IX. Заболевания скелетно-мышечной системы.
- X. Онкологические заболевания.

Литература:

1. *Lazarowski E. R., Boucher R. C., Harden K.T.* Mechanisms of Release of Nucleotides and Integration of Their Action as P2X- and P2Y-Receptor Activating Molecules // *Mol. Pharmacol.*— 2003.— V. 64.— p. 785–795.
2. *Lemoli R. M., Ferrari D., Fogli M., Rossi L., Pizzirani C., Forchap S., Chiozzi P., Vaselli D.A., Bertolini F., Foutz T., Aluigi M., Baccarani M., and Di Virgilio F.* Extracellular nucleotides are potent stimulators of human hematopoietic stem cells in vitro and in vivo // *Blood.*— 2004.— V. 104.— p. 1662–1670.
3. *Zimmermann H.* Extracellular metabolism of ATP and other nucleotides // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*— 2000.— V. 362.— p. 299–309.

Заключение

Нуклеиновые кислоты, хранящиеся в форме биополимеров в ядре клетки и в некоторых органеллах, являются носителями генетической информации. При аутолизе клетки или в процессе её некроза крупные полинуклеотидные фрагменты в комплексе с ядерными белками перемещаются в цитоплазму клетки и внеклеточное пространство, где подвергаются ферментативному гидролизу повсеместно присутствующими нуклеотидазами. Фрагменты ДНК могут участвовать в инициации иммунных реакций (как молекулы DAMP). При этом молекулы аутологичной ДНК (как и ДНК других эукариотов), не распознаются как PAMP, в отличие от ДНК прокариотов — бактерий и вирусов. В качестве DAMP проявляют активность и метаболиты нуклеотидов, особенно микрокристаллы мочевой кислоты.

Связываясь с пуринергическими рецепторами на поверхности клетки, АТФ и другие нуклеотиды функционируют как *сигнальные внеклеточные молекулы*.

С учетом того, что нуклеотидной регуляции подвержены все клетки иммунной системы, и перечень эффектов, оказываемых при их взаимодействии со специфическими рецепторами крайне широк, не вызывает сомнений, что пуринергическая регуляция иммунитета является базовым компонентом иммунорегуляции, дополняющим цитокиновую, нервную и гормональную регуляцию воспалительного и иммунного ответа.

Нуклеотиды являются ключевыми регуляторами процессов клеточной смерти, активации, пролиферации клеток иммунной системы, что определяет их роль в воспалении и широкие иммуномодулирующие возможности.

Ответ иммунных клеток на нуклеотиды и их метаболиты зависит от контекста (концентрации нуклеотидов, экспрессии ферментов, определяющих их метаболизм, присутствия различных цитокинов) и в значительной степени регулируется факторами микроокружения.

По мере увеличения наших знаний о нуклеиновых кислотах представление об их регуляторных возможностях непрерывно расширяется и усложняется. Очевидно, что их мессенджерная и регуляторная функция проявляется на субклеточном, клеточном и тканевом уровнях. Без учета возможностей нуклеотидной регуляции не может быть достигнуто понимание процессов контроля над воспалением, иммунитетом, репарацией, регенерацией и развитием тканей в онтогенезе.

4. Zimmermann H., Braun N. Ecto-nucleotidases: molecular structures, catalytic properties and functional roles in the nervous system // Prog. Brain. Res.— 1999.— V. 120.— p. 371–385.
5. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Дерина: природный иммуномодулятор для детей и взрослых. / М: Научная книга, 2007.— 240 с.
6. Gudkov S.V., Shtarkman I.N., Smirnova V.S., Chernikov A.V., Bruskov V.I. Guanosine and inosine as natural antioxidants and radioprotectors for mice exposed to lethal doses of gamma-radiation // Int. J. Radiat. Biol.— 2009.— Vol. 85.— p. 116–125.
7. Swennen E.L., Dagnelie P.C., Van den Beucken T., Bast A. Radioprotective effects of ATP in human blood ex vivo. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2008; 367(2):383–7.
8. Di Virgilio F., Chiozzi P., Ferrari D., Falzoni S., Sanz J. M., Morelli A., Torboli M., Bolognesi G. and Baricordi O.R. Nucleotide receptors: an emerging family of regulatory molecules in blood cells // Blood.— 2001.— V. 97.— p. 587–600.
9. North R.A. Molecular physiology of P2X receptors // Physiol. Rev.— 2002.— V. 82. — p. 1013–1067.
10. Di Virgilio F., Ferrari D., Idzko M., Panther E., Norgauer J. and La Sala A. Extracellular ATP, P2 receptors, and inflammation // Drug. Dev. Res. 2003.— V. 59.— p. 171–174.
11. Matzinger P. The Danger Model: A Renewed Sense of Self // Science. — 2002.— V. 296.— p. 301–305.
12. Oppenheim J.J., Yang D. Alarmins: chemotactic activators of immune responses // Curr. Opin. Immunol.— 2005.— V. 17.— p. 359–365.
13. Kaufmann A., Musset B., Limberg S.H., Renigunta V., Sus R., Dalpke A.H. Heeg K.M., Robaye B., Hanley P.J. «Host tissue damage» signal ATP promotes non-directional migration and negatively regulates toll-like receptor signaling in human monocytes // J. Biol. Chem.— 2005.— V. 280.— p. 32459–32467.
14. Di Virgilio F. Liaisons dangereuses: P2X7 and the inflammasome // Trends in Pharmacol. Sc.— 2008.— Vol. 28 №. 9.— p. 465–473.
15. Petrilli V., Dostert C., Muruve D. A. Tschopp J. The inflammasome: a danger sensing complex triggering innate immunity // Curr. Opin. Immunol.— 2007.— Vol. 19.— p. 615–622.
16. Klinman D.M. Immunotherapeutic uses of CpG oligodeoxynucleotides // Nat Rev Immunol.— 2004, Vol. 4.— P. 249–258.
17. Bours M.J.L., Swennen E.L.R., Di Virgilio F., Cronstein B.N. and Dagnelie P.C. Adenosine 5`-triphosphate and adenosine as endogenous signaling molecules in immunity and inflammation // Pharmacology and Therapeutics.— 2006.— Vol. 112, № 2.— P. 358–404
18. Ishii K. J, Akira S. Potential link between the immune system and metabolism of nucleic acids// Curr. Opin. Immunol. 2008, Vol. 20.— P. 524–529.
19. Hasko G., Cronstein .. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity // Trends Immunol. — Vol. 2004.— Vol.25.— P. 33–39.
20. Levy O., Coughlin M., Cronstein B.N., Roy R.M., Desai A., Wessels M.R. The adenosine system selectively inhibits TLR-mediated TNF α production in the human newborn // J. Immunol.— 2006, Vol. 177.— p. 1956–1966.
21. Kleinewietfeld M., DiMitre D., Sternjak A., Diamantini A., Borsellino G., Battistini L., Röttschke O., Falk K. Hydrolysis of extracellular ATP by CD39+ Treg cells: context matters!. // Blood.— 2008.— Vol. 111, № 2.— p. 965–966.
22. Edinger A.L., Thompson C.B. Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy // Curr. Opin. Cell Biol.— 2004.— Vol.16.— p. 663–9.
23. Holler N., Zaru R., Micheau O., Thome M. and oth. Fas triggers an alternative, caspase-8-independent cell death pathway using the kinase RIP as effector molecule. // Nat. Immunol. — 2000.— Vol. 1.— p. –95.
24. Schapira A.H.V. Mitochondrial disorders //Curr Opin Neurol.— 1997.— V. 10.— p. 43–47.
25. Карелин А.А., Глоба А.Г., Демидова В.С. АТФ как передатчик и усилитель сигналов ростовых факторов и цитокинов // Успехи биологической химии.— 2000.— т. 40, с. 267–308.
26. Burnstock G. Pathophysiology and Therapeutic Potential of Purinergic Signaling // Pharmacol. Rev.— 2006.— V. 58.— P. 58–86
27. McCallion K., Harkin D.W. Gardiner K.R. Role of adenosine in immunomodulation: review of the literature // Crit. Care. Med.— 2004.— Vol. 32.— P. 273–277
28. Idzko M., Hammad H., van Nimwegen M., Kool M., Willart M.A., Muskens F., Hoogsteden H.C, Luttmann W., Ferrari D., Di Virgilio F. Extracellular ATP triggers and maintains asthmatic airway inflammation by activating dendritic cells // Nat. Med.— 2007.— Vol. 13.— p. 913–919.

РОЛЬ НАРУШЕНИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ У ЛЮДЕЙ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

¹А.В.Печерский, ²В.И.Печерский, ³М.В.Асеев, ⁴А.В.Дробленков, ⁵В.Ф.Семиглазов

¹Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия,

²Государственная академия физической культуры им. П.Ф.Лесгафта,

³НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН РФ, Санкт-Петербург, Россия,

⁴Главное управление здравоохранения Санкт-Петербурга «Бюро Судебно-медицинской экспертизы»,
Санкт-Петербург, Россия,

⁵НИИ онкологии им. профессора Н.Н.Петрова, Санкт-Петербург, Россия

THE ROLE OF REGENERATION BREACH IN PEOPLE OF OLDER AGE GROUPS IN CARCINOGENESIS

¹A.V.Pechersky, ²V.I.Pechersky, ³M.V.Aseev, ⁴A.V.Droblenkov, ⁵V.F.Semiglazov

¹St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia,

²State Academy of physical culture named P.F.Lezhaft, St-Petersburg, Russia

³Research Institute of Obstetrics and gynecology named D.O.Ott, St-Petersburg, Russia

⁴Head Department of Health Care «Bureau for forensic medical examination», St-Petersburg, Russia

⁵Research Institute of Oncology named N.N.Petrov. St-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2009 г.

Резюме. Работа посвящена изучению процесса регенерации, осуществляемого посредством плюрипотентных стволовых клеток. Результаты исследования позволяют считать, что плюрипотентные стволовые клетки являются универсальным механизмом регенерации, сформированным в процессе эволюции. Увеличение их дефицита и соответствующее уменьшение числа камбиальных клеток тканей у лиц старших возрастных групп сопровождается повышением интенсивности образования клеточных ростовых факторов и развитием экспрессии все большего числа онкогенов, приводящих к появлению новых, в большей степени измененных камбиальных клеток. Указанные изменения развиваются в подавляющем числе тканей, приводя с увеличением возраста к повышению риска развития канцерогенеза. Злокачественная трансформация камбиальных клеток, повышающая число их делений, направлена на компенсацию хронической недостаточности камбиальных клеток и плюрипотентных стволовых клеток у лиц старших возрастных групп.

Ключевые слова: плюрипотентные стволовые клетки, регенерация, тестостерон, AR, bFGF, Ki67, bcl-2.

Summary. This work is devoted to the vital topic of regeneration by stem cells. Results of our research suggest that stem cells make up a universal mechanism of regeneration which was formed during evolution. An increase in the deficiency of pluripotent stem cells and the according decrease in the number of cambial cells of the tissues in people of older age groups is accompanied by an increase in the intensity of formation of cell growth factors and the development of the expression of an even greater number of oncogenesis, which lead to the appearance of new, changed to a greater degree, non-differentiated cambial cells. Considering the scale of the above-mentioned changes, which take place in the majority of tissues, the risk of carcinogenesis increases with age. The malignant transformation of cambial cells, which increases the number of their divisions, is aimed at compensation of a chronic lack of cambial cells and of pluripotent stem cells among people of older age groups.

Key words: stem cells, regeneration, testosterone, AR, bFGF, bcl-2.

Введение. Вероятность развития онкологической патологии значительно повышается после 40 лет [1]; с этого же времени наблюдается снижение пула плюрипотентных стволовых клеток, а также уменьшение циркулирующего в крови мужчин тестостерона, получившее название частичного возрастного андрогенного дефицита (partial androgen deficiency of aging men (PADAM)) [2–4].

PADAM нарушает развитие андрогензависимых клеток. Компенсаторно увеличиваются уровни 5 α -дигидротестостерона, 17 β -эстрадиола и других факторов, повышающих митотическую активность [5–8]. Данные изменения существенно влияют на развитие рака предстательной железы, мочевого пузыря, прямой кишки и некоторых других органов [6, 9, 10]. Од-

нако причины нарушения процессов обновления тканей у людей старших возрастных групп (в частности, возрастных изменений в яичках, приводящих к снижению продукции тестостерона) остаются неясными и представляют значительный интерес для изучения.

К вопросу о концепции регенерации. Во взрослом организме из яйцеклетки и клеток зародыша млекопитающего могут образовываться (вплоть до 8-клеточной стадии) клетки любого типа. Активация яйцеклетки является этапом в реализации программы развития, развертывание которой приводит к образованию новой особи. Программа развития представляет собой строго определенную очередность биологических процессов, при которой каждый последующий этап инициируется предыдущим. Любое вмешатель-

ство в процесс от начала мейоза оогоний и сперматогоний до формирования взрослой особи будет приводить к нарушению сформированного эволюцией механизма. Так, нарушение указанной последовательности при введении ядра дифференцированной клетки в цитоплазму яйцеклетки после удаления ее собственного ядра (при клонировании) делает невозможным развитие полноценной особи.

Последующее деление клеток зародыша млекопитающего (после 8-клеточной стадии) сопровождается началом их дифференцировки. Параллельно с развитием различных органов и тканей формируются структуры, ответственные за обновление их состава. К числу таких структур можно отнести образование плюрипотентных стволовых клеток. Плюрипотентные стволовые клетки образуются при реализации программы развития оплодотворенной яйцеклетки, являясь одним из направлений дифференцировки клеток зародыша [11].

У позвоночных большинство популяций дифференцированных клеток подвержено обновлению — они все время погибают и замещаются новыми. В некоторых случаях новые дифференцированные клетки взрослого организма могут образовываться простым удвоением при котором образуются две дочерние клетки того же типа (например, гепатоциты). В ряде тканей конечное состояние дифференцировки несовместимо с клеточным делением. Обновление клеток в таких тканях может происходить за счет клеток камбиальной зоны (например, базальные клетки эпидермиса, сперматогонии). Камбиальные клетки представляют собой специализированные клетки-предшественницы, которые могут делиться, но уже проявляют начальные признаки дифференцировки. При делении они дают потомство, часть которого продолжает дифференцировку, а часть остается низкодифференцированным.

Коммитированные клетки-предшественники и дифференцированные клетки, вступив на путь дифференцировки или завершив его, могут делиться ограниченное число раз [11] и не в состоянии обеспечить регенерацию ткани на протяжении всего онтогенеза. Обновление тканей на протяжении такого длительного периода невозможно без участия специализированной системы, ответственной за регенерацию. Данная система представлена плюрипотентными стволовыми клетками, которые способны дифференцироваться во все типы соматических клеток и в линию половых клеток, а также обладают способностью к самообновлению на протяжении всей жизни организма. Популяция плюрипотентных стволовых клеток неоднородна: при преимущественной локализации плюрипотентных стволовых клеток в костном мозгу, клетки с подобными характеристиками обнаруживаются по данным ряда авторов [4, 12, 13] и в других производных мезодермы: в жировой ткани, в мышцах, в сердце и в коже. Возможно, такая пространственная организация системы позволяет ей наиболее эффективно обеспечивать процессы регенерации тканей, а также связана с возможностью взаимодополнения и взаимозамещения отдельных ее составляющих.

Данная структура имеет характерные для системы механизмы саморегуляции. Число плюрипотентных стволовых клеток и камбиальных клеток-предшественников, а также их соотношение с дифференцированными клетками регулируется макроорганизмом. Соотношение данных клеток определяется конкретными задачами репарации. В пролиферативном состоянии клетка содержит набор молекул, которые позволяют ей пройти точку рестрикции. Эти «разрешающие деление молекулы», определяющие пролиферативное состояние клетки, быстро разрушаются в период отсутствия сыворотки и значительно дольше синтезируются заново после ее добавления [11]. Данные факторы, обратимо управляющие пролиферацией и покоем, позволяют интегрировать клетку в целостный организм. Вне макроорганизма, без присутствия его постоянно меняющихся регуляторных факторов, плюрипотентные стволовые клетки подвержены гибели, что подтверждается значительными трудностями, возникающими при культивировании стволовых клеток «in vitro». С данных позиций создание постоянных линий эмбриональных стволовых клеток, не подверженных старению в культуре в отсутствие регулирующего влияния макроорганизма и утративших связь с ним, по-видимому, связано с определенными генетическими изменениями, приближающими данные клетки к злокачественным. Применение таких клеток в клинической практике может сопровождаться увеличением риска развития канцерогенеза. Более того, попытки получения плюрипотентных стволовых клеток из эмбриональных клеток, запрограммированных на выполнение программы развития, будут сопровождаться закономерным образованием тератом, что и подтверждается целым рядом исследователей [11]. Плюрипотентные стволовые клетки являются отдельной ветвью дифференцировки эмбриональных клеток, их формирование невозможно вне развивающегося эмбриона. Ввиду чрезвычайной сложности повторения последовательности действия регуляторных факторов программы развития любые попытки воспроизведения этих этапов «in vitro» для отдельно взятых эмбриональных клеток представляются мало перспективными.

В отдельных случаях тератомы развиваются при культивировании сперматогоний при получении у них признаков стволовых клеток [11, 14]. Спорадичность появления тератом, по-видимому, обусловлена трудностью изолированного выделения сперматогоний. Вероятно, состав культивируемых клеток гетерогенен и в нем нельзя исключить присутствия клеток, начавших мейотическое деление (сперматоцитов). Появление тератом свидетельствует о том, что программа развития запускается не с момента оплодотворения яйцеклетки, а с началом мейоза. Учитывая, что плюрипотентные стволовые клетки и сперматогонии представляют различные ветви дифференцировки клеток зародыша и предназначены для выполнения различных функций, получение полноценных стволовых клеток из сперматогоний маловероятно.

Базальная мембрана, подстилающая эпителиальный слой, не препятствует миграции через нее целого

Таблица
Результаты обследования пациентов через 1 год после трансплантации стволовых клеток периферической крови

Пациент	Диагноз	Трансплантат	Группа крови донора	Группа крови реципиента до трансплантации	Группа крови реципиента после трансплантации	Сравнение крови пациента и его матери по генетическим показателям	Генетическое исследование буккального соскоба
Б., женщина	Хрон. миелолейкоз	Стволовые клетки крови	A(II) Rh (+)	B (III) Rh (+)	A(II) Rh (+)	Родство исключено	Смесь образцов: 50% мужского и 50% женского
Х., мужчина	Хрон. миелолейкоз	Стволовые клетки крови	O(I) Rh (+)	AB(IV) Rh(+)	O(I) Rh (+)	Родство исключено	Образец: 100% мужской при сравнении с кровью матери родство исключено
Б., мужчина	Острый миелобластный лейкоз	Стволовые клетки периферической крови	A(II) Rh (+)	B (III) Rh (+)	A(II) Rh (+)	Родство исключено	Смесь образцов: 75% мужского и 25% мужского
Б., женщина	Острый миелобластный лейкоз	Стволовые клетки крови	O(I) Rh (+)	O(I) Rh (-)	O(I) Rh (+)	Родство исключено	Смесь образцов: 80% мужского и 20% женского
М., женщина	Миелодиспластический синдром	Стволовые клетки крови	A(II) Rh (+)	O(I) Rh (+)	A(II) Rh (+)	Родство исключено	Смесь образцов: 50% мужского и 50% женского
Ш., женщина	Хрон. миелолейкоз	Стволовые клетки крови	A(II) Rh (+)	A(II) Rh (+)	A(II) Rh (+)	Родство исключено	Смесь образцов: 50% мужского и 50% женского

ряда клеток, включая макрофаги и клетки, обеспечивающие регенерацию. Клетки, сохраняющие связь с базальной мембраной, сохраняют контакт с подлежащей соединительной тканью, осуществляющей контроль над дифференцировкой эпителиальных клеток.

Учитывая, что в эксперименте диссоциированные клетки легче агрегируются с аналогичными клетками, плюрипотентные стволовые клетки, по-видимому, в большей степени будут агрегироваться с низкодифференцированными клетками-предшественниками камбиальной зоны, пополняя их состав. Последующая дифференцировка клеток камбиальной зоны будет способствовать замене старых клеток.

Вероятно, процесс дифференцировки стволовых клеток регламентируется программой развития: соответствующая ее часть инициируется клеточным окружением при миграции стволовых клеток. Каждая клетка многоклеточного организма содержит определенный набор поверхностных рецепторов, дающий ей возможность специфическим образом реагировать на комплементарный набор сигнальных молекул, а также позволяющий ей связываться определенным образом с другими клетками и внеклеточным матриксом. Данный набор рецепторов представляет «морфогенетический код», который определяет организацию клеток в тканях [11]. Строгая последовательность появления экспрессии рецепторов к клеточным ростовым факторам и, возможно, такая же строгая регламентация образования (ауто- и паракринно) самих клеточных ростовых факторов на разных стадиях дифференцировки клеток подтверждает данный вывод. Примером может служить, представленное в монографии Roitt I. et al. [15], чередование экспрессии рецепторов к различным ростовым факторам при дифференцировке Т- и В-лимфоцитов.

Универсальность механизма регенерации, осуществляемого посредством плюрипотентных стволовых клеток, подтверждается постепенным замещением клеток реципиента клетками донора при трансплантации стволовых клеток периферической крови. Так, через один год после трансплантации, при сравнении образцов крови пациента и его ближайшего родственника (матери) материал был признан неродственным. Более того, при несовпадении группы крови у донора и реципиента до трансплантации через 1 год после трансплантации у всех реципиентов определялась группа крови донора. Аналогичные данные получены при исследовании быстро регенерирующего буккального эпителия. В 6 случаях у больных через 1 год после трансплантации стволовых клеток периферической крови в составе буккального эпителия были выявлены два вида клеток, имевших различный генотип. Из них в 5 случаях доля клеток буккального эпителия, принадлежащих противоположному реципиенту полу (полу донора) составляла 50–80%. А в одном случае 100% клеток буккального эпителия имели генотип индивидуума, не являющегося родственником матери реципиента [16] (таблица).

Формирование и регенерация тканей, осуществляемые путем миграции клеток, представляет собой более

сложный механизм по сравнению с делением и удержанием в эпителиальном слое потомков клеток-основательниц. Формирование и регенерация тканей, осуществляемые путем миграции клеток, широко распространены в природе, включая различные этапы онтогенеза человека. У ранних эмбрионов позвоночных все компоненты конечности (кроме эпидермиса) являются производными мигрирующих клеток. Прежде чем достигнуть места назначения и принять участие в формировании структур конечности эти клетки должны совершить длительное путешествие по эмбриональной соединительной ткани [11].

Реакции естественного иммунитета инициируются рядом химических структур, в том числе концевыми сахарами мембранных гликопротеинов содержащих концевую маннозу. В норме концевые сахара блокированы сиаловой кислотой, которая защищает клетки от фагоцитоза макрофагами. У старых клеток вследствие десалирования клеточной поверхности нарушается защита концевых углеводных остатков мембранных гликоконъюгатов — на их поверхности появляется свободная манноза. Данные клетки становятся доступными для распознавания. При контакте макрофагов со старыми клетками происходит их активация и включение первой линии иммунной защиты — реакций естественного иммунитета. В их основе лежит филогенетически более древний процесс — воспаление [17].

Элиминация макрофагами старых клеток может осуществляться как за счет фагоцитоза, так и посредством внеклеточного киллинга — контактной индукции апоптоза и передачей в клетки-мишени токсического материала. Некроз или апоптоз и последующий лизис клетки, сопровождаются развитием демаркационного воспаления. Некротические процессы (некроз, апоптоз) происходят на протяжении всего онтогенеза как проявление нормальной жизнедеятельности организма. В организме постоянно происходят гибель и разрушение старых клеток с последующей регенерацией, что и обеспечивает нормальную его жизнедеятельность [17, 18].

Некроз или апоптоз и последующий лизис клетки, сопровождаются развитием демаркационного воспаления. Некротические процессы (некроз, апоптоз) происходят на протяжении всего онтогенеза как проявление нормальной жизнедеятельности организма. В организме постоянно происходят гибель и разрушение старых клеток с последующей регенерацией, что и обеспечивает нормальную его жизнедеятельность [17, 18].

Продукты инкреции макрофагов, активированных Т-клеток, а также эпителиальных и эндотелиальных клеток, клеток стромы кроветворных и лимфоидных органов очень важны для регуляции развития воспаления. Особое значение имеет инкреция клеточных факторов роста, колониестимулирующих и хемотаксических факторов, а также интерлейкинов [17].

К наиболее известным клеточным факторам роста, регулирующим пролиферацию и дифференцировку клеток, относятся эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), инсулиноподобные факторы роста I и II (IGF-I, IGF-II), транс-

формирующий фактор роста- β (TGF β) и другие [11]. При некрозе (или апоптозе) специфическая комбинация клеточных ростовых факторов способствует пролиферации фибробластов, пролиферации и дифференцировке низкодифференцированных клеток-предшественниц, а также поступающих стволовых клеток, способствующих восстановлению дефекта ткани [17]. Специфичность регуляции дифференцировки, осуществляемой клеточным окружением, заключается в строгой последовательности местного образования клеточных ростовых факторов и такой же строгой регламентации последовательности экспрессии их рецепторов, определенных соответствующей частью программы развития. Инкреция клеточных ростовых факторов продолжается до полного восстановления поврежденной ткани.

Колониестимулирующие факторы служат мощными стимуляторами кроветворения, в том числе повышающими пролиферацию плюрипотентных стволовых клеток костного мозга с их ускоренным переходом в кровоток, а хемотаксические факторы обеспечивают их направленную миграцию для регенерации поврежденного участка ткани.

Активированные макрофаги и моноциты в области воспаления среди прочего выделяют IL-1 (α - и β -формы), фактор некроза опухолей- α (TNF α). Фактор некроза опухолей- α не только вызывает апоптоз клеток, но и способен активировать в клетках-мишенях липопротеиновую липазу, что может приводить к кахексии. В условиях воспаления эндотелиальные клетки выделяют IL-7, вызывающий экспрессию гена bcl-2. Экспрессия генов, повышающих устойчивость клеток к гибели по механизму апоптоза, позволяет клеткам сохраниться в условиях воздействия, высокоактивных продуктов, образующихся при воспалении [17].

Молекулы главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex) — МНС I класса связывают и представляют на поверхности клетки пептидные фрагменты эндогенных белков. Формирование комплекса антигенного пептида с молекулой МНС I класса является непрерывно протекающим процессом. Из презентуемых пептидов 90% являются общими для большинства различных клеток организма (ввиду множества общих для всех клеток биохимических процессов и, соответственно, большого числа общих одинаковых белков [11]) и 10% отличаются между ними [17]. По-видимому, большинство из отличающихся друг от друга пептидов различных клеток отражают ткане- и клеточноспецифичную информацию. Примечательно, что доля в их составе чужеродных пептидов очень незначительна (около 1%).

Основная часть указанных пептидов происходит из сигнальных участков белков и самих молекул МНС I класса. Регулируя состав представляемых антигенов при процессинге в эндосомах, клетка определяет характер взаимодействия с другими клетками, несущими комплементарные рецепторы. Данный механизм способствует интеграции каждой отдельно взятой клетки в целостный организм. Закономерно, что ряд хемоаттрактантов, являющихся молекулами МНС I класса

и обладающих ткане- и клеточноспецифичными свойствами, обеспечивают направленную миграцию стволовых клеток в строго определенные ткани, например, по данным I.Roitt, et al. [15], в тимус.

Направленная миграция плюрипотентных стволовых клеток невозможна без образования специфических хеморецепторов. Их появлению должны предшествовать ряд промежуточных этапов. Первоначально необходимо связывание и доставка антигенов в лимфатические узлы или иные лимфоидные органы антигенпрезентирующими клетками. Данный этап обусловлен появлением при десалировании у старых и интенсивно пролиферирующих клеток гликопротеинов, содержащих концевую маннозу. Антигенпрезентирующие клетки осуществляют эндоцитоз антигена. В эндосомах или лизосомах происходит расщепление белков до более мелких фрагментов (цельная молекула белка без процессинга вспомогательными клетками не может быть распознана Т-лимфоцитом). Эндосомы, содержащие пептидные антигены, сливаются с эндосомами, содержащими «пустые» (не содержащие антигенного пептида) молекулы МНС II класса. В составе мембран эндосом сформировавшиеся тримерные комплексы молекул МНС II класса и антигенных пептидов выносятся на поверхность клеток. При процессинге антигена антигенпрезентирующие клетки утрачивают способность связывать новые антигены; на их поверхности появляется экспрессия вспомогательных молекул CD 80/86, участвующих в представлении антигенного пептида Т-хелперам [17].

Во вторичных лимфоидных органах лимфоциты прикрепляются к эндотелиальным клеткам посткапиллярных венул, протискиваются между эндотелиальными клетками и попадают через лимфатический узел в лимфатические сосуды [11]. Такая постоянная циркуляция обеспечивает встречу лимфоцитов с антигенпрезентирующими клетками, а также при их посредничестве позволяет обеспечить контакты Т-хелперов с Т-киллерами и с плюрипотентными стволовыми клетками с формированием у них соответствующих рецепторов.

Число постоянно гибнущих собственных клеток значительно превосходит количество микроорганизмов, проникающих во внутреннюю среду организма. Примечательно, что молекулы МНС II класса преимущественно образуют комплексы с аутологичными пептидами (продуктами МНС I класса и другими белками): 90% из них являются общими для большинства различных клеток организма, 10% — отличаются между собой и только 1% из числа последних составляют чужеродные антигены. Презентация 99% аутологичных пептидов молекулами МНС II класса [11] свидетельствует о последующем формировании значительной доли комплементарных рецепторов именно к аутоантигенам.

Связывание Т-хелпера с комплексом антиген — молекула МНС II класса антиген-представляющей клетки при участии вспомогательных молекул приводит к активации Т-хелпера. Основой Т-клеточного распознавания является иммунодоминантность — зависи-

мость активации рецепторов Т-клеток от сродства антигенного пептида молекуле МНС II класса (степени отличия антигена от собственных молекул организма). Через этот механизм реализуется Ir-1 генный контроль характера и интенсивности иммунного ответа на антигены. Преобладание аутоантигенов при образовании комплексов с молекулами МНС II класса свидетельствует о том, что Т-клеткам чаще приходится заниматься распознаванием «измененного своего» и значительно реже распознаванием «чужого» [17].

По-видимому, распознавание Т-хелперами «измененного своего» может приводить к активированию не только Т-киллеров, но и плюрипотентных стволовых клеток (с образованием специфичных рецепторов для антигенов, представленных молекулами МНС I класса) для одновременной (с уничтожением измененных клеток) репарации поврежденного участка ткани. Соотношение видов активируемых клеток, возможно, определяется степенью отличия презентуемого антигена от собственных молекул.

Активация плюрипотентных стволовых клеток с образованием комплементарных рецепторов, по-видимому, также осуществляется через посредничество антигенпрезентирующих клеток. Вероятность встречи Т-хелперов и плюрипотентных стволовых клеток (при их постоянной циркуляции через вторичные лимфоидные органы) с антигенпрезентирующими клетками значительно выше, по сравнению с возможностью возникновения контакта между ними самими. По аналогии с процессом активации цитотоксических Т-клеток, следующим этапом должно быть оказание Т-хелперами (через Т-клеточный рецептор и молекулу МНС II класса с презентуемым антигеном при участии вспомогательных молекул и интерферона- γ) активирующего действия на антигенпрезентирующие клетки. Активированные антигенпрезентирующие клетки через молекулу МНС II класса с антигеном (по аналогии с взаимодействием с Т-клеточным рецептором цитотоксической Т-клетки) получают возможность связаться с рецепторами плюрипотентных стволовых клеток с последующим образованием тканеспецифических рецепторов на их поверхности. При этом цитотоксические клетки и, по-видимому, плюрипотентные стволовые клетки приобретают вспомогательные молекулы адгезии и межклеточного взаимодействия (экспрессия молекул адгезии CD 2, CD 58, интегриновых рецепторов ICAM-1 и других), обеспечивающих установление прочного контакта с клетками-мишенями. Появление тканеспецифичных «хоминг-рецепторов» определяет пути миграции лимфоцитов [17] и, возможно, стволовых клеток к местам воспаления, включая места гибели старых клеток. Т-супрессоры (Ts) могут регулировать данные процессы. Основными клетками-мишенями Т-супрессоров являются Т-хелперы.

Активирование Т-хелперами (Th1) (при посредничестве антигенпрезентирующих клеток) цитотоксических Т-клеток сопровождается пара- и аутокринным образованием IL-2. Среди прочих функций, IL-2 способен предохранять активированные клетки от апоптоза. Соответственно, у активированных Т-кил-

леров появляется экспрессия гена bcl-2 и некоторых других аналогичных генов.

Параллельно на Т-лимфоцитах и на антигенпрезентирующих клетках появляется экспрессия Fas-рецептора, через который в клетку поступает сигнал, индуцирующий апоптоз. Все перечисленные изменения в экспрессии мембранных молекул характерны для формирующихся Т-клеток памяти, представляющих собой разновидность эффекторных Т-клеток. Баланс экспрессии Bcl-2 и экспрессии Fas-рецептора определяет судьбу клеток: быструю гибель эффекторных клеток после выполнения их функций или продолжительный срок жизни клеток памяти. Существенно, что для поддержания экспрессии гена bcl-2 клеткам требуется повторный контакт со специфическим антигеном. Например, Т-клетки памяти быстро гибнут в среде, не содержащей соответствующий антиген [17].

По-видимому, экспрессия гена bcl-2 также позволяет предотвратить развитие апоптоза у мигрирующих в область регенерации после опосредованного антигенпрезентирующими клетками контакта с Т-хелперами стволовых клеток. Дополнительное усиление экспрессии гена bcl-2 у коммитированных стволовых клеток происходит при их миграции в межклеточное пространство между эндотелиальными клетками, продуцирующими IL-7 (вызывающего экспрессию гена bcl-2). Экспрессия гена bcl-2 позволяет высокочувствительным к неблагоприятным условиям среды стволовым клеткам выжить в условиях воздействия высокоактивных продуктов (активные формы азота и кислорода, TNF α , INF γ и другие), образующихся, в частности, при гибели старых клеток и развитии сопутствующего воспаления.

В соответствии с теорией клональной селекции, каждая стволовая клетка, коммитированная к выработке одного определенного антиген-специфического хемо-рецептора, должна образовывать семейство или клон клеток, имеющих одинаковую антигенную специфичность, аналогично клеткам иммунологической памяти. Для плюрипотентных стволовых клеток это шаг к унипотенции. В данном случае даже одиночная антигенная детерминанта будет, как правило, активировать много клонов, каждый из которых будет иметь поверхностные рецепторы, обладающие своим особым, индивидуальным средством к данной детерминанте [11].

По-видимому, при применении препаратов, приготовленных из различных тканей животных, у человека присутствует хотя бы несколько клонов стволовых клеток, несущих комплементарные рецепторы к общим фрагментам тканеспецифичных пептидов ксеногенных препаратов. Связывание антигена с рецептором приводит к интенсивной пролиферации соответствующего клона стволовых клеток. Направленная миграция стволовых клеток в ткани, клетки которых содержат комплементарные их рецепторам тканеспецифичные пептиды в комплексе с молекулами МНС I класса, будет способствовать стимуляции регенерации данных тканей. Так, в опыте на крысах с перекрестным кровообращением повреждение печени у одной из них приводит к стимуляции процессов регенерации печени у обеих животных [11]; целый ряд ши-

роко применяемых препаратов из различных тканей животных (печени, предстательной железы, хряща, роговицы и других) стимулирует регенерацию соответствующих тканей у человека [19].

Образование хемоаттрактантов, в числе которых выступают антигены МНС I класса, и формирование у плюрипотентных стволовых клеток комплементарных им рецепторов (через представление аутоантигенов молекулами МНС II класса), представляется наиболее подходящим объяснением направленной миграции плюрипотентных стволовых клеток к определенным клеткам и тканям.

Участие плюрипотентных стволовых клеток и возможное посредничество антиген-представляющих клеток, Т-хелперов/Т-супрессоров в комплексе с молекулами МНС I класса/II класса позволяют предполагать, что именно иммунная система ответственна за регенерацию тканей организма. Значительное преобладание аутоантигенов (99%) среди пептидов, представляемых молекулами МНС II класса, а также существенное преобладание субпопуляции CD4⁺-лимфоцитов (хелперов) над CD8⁺-киллерами в крови и в лимфе показывает, что участие в процессах регенерации является важнейшей (а может быть и ведущей) функцией иммунной системы.

Вероятно, после трансплантации какого-либо аллогенного (или, теоретически, ксеногенного) органа начинается постепенное замещение донорских клеток стволовыми клетками реципиента с последующей их дифференцировкой. В данном случае клеточное окружение донорского органа осуществляет направление дифференцировки поступающих стволовых клеток. Возможно, что пересадка стромальной основы органа (аллогенного или ксеногенного) будет сопровождаться восстановлением его паренхимы за счет миграции стволовых клеток реципиента. Риск отторжения такого органа будет значительно ниже, а длительность иммуносупрессивной терапии будет определяться сроком жизни стромальных клеток и интенсивностью их замены клетками реципиента. Об интенсивности замещения клеток донорского органа клетками реципиента приблизительно можно судить по скорости обновления тканей в нормальных условиях. Например, скорость обновления костной ткани составляет около 10% в год [11]. Представленная модель может оказаться более простой по сравнению с попытками выращивания тканей «in vitro».

Заселение тимуса стволовыми клетками необходимо не только для последующего образования Т-клеток, но и для поддержания нормального функционального состояния эпителия тимуса — для формирования эпителиального ретикула и кортико-медуллярной структуры тимуса в онтогенезе [17].

Эпителиальные клетки тимуса составляют микроокружение развивающихся тимоцитов и служат источниками сигналов, генерируемых при прямых клеточных контактах. В основе этих контактов лежит взаимодействие молекул МНС II класса эпителиальных клеток и рецепторов Т-клеток, а так же участие вспомогательных молекул. Молекулы МНС II класса иг-

рают ведущую роль у эпителиальных клеток в процессе положительной селекции тимоцитов, а у макрофагов и дендритных клеток в отрицательной селекции тимоцитов [17]. В процессе данных контактов клетки микроокружения тимуса передают Т-лимфоцитам информацию об антигенах собственных тканей, а также, по-видимому, формируют у них тип ответных реакций на презентуемые антигены. Последнее имеет большое значение при отличии антигенов пораженной вирусом клетки или чужеродной ткани (с активацией в большей степени Т-киллеров) от аутоантигенов погибших старых клеток (с последующей активацией плюрипотентных стволовых клеток с образованием у них тканеспецифичных рецепторов для направленной миграции и восстановления тканей).

При трансплантации аллогенных плюрипотентных стволовых клеток эпителиальные клетки микроокружения тимуса будут формироваться, в том числе, и из трансплантируемых клеток. Соответственно, в процессе обучения Т-лимфоциты дополнительно начнут воспринимать в качестве «своих» антигены донора. Данная закономерность, по-видимому, определяет развитие иммунологической толерантности, развивающейся по данным ряда авторов [11], при трансплантации тканей или органов после предварительного переливании крови (или трансплантации плюрипотентных стволовых клеток/костного мозга) от единого донора, а также после предварительной трансплантации клеток зародыша в эксперименте.

Переливание крови (или трансплантация стволовых клеток/костного мозга, или клеток зародыша), по-видимому, приводит к формированию химерной особи. Данная особь, в частности, будет обладать двумя типами плюрипотентных стволовых клеток с двумя различными генотипами. Последующая миграция стволовых клеток двух видов в тимус и обновление его собственных клеток микроокружения приведет к формированию Т-лимфоцитов, воспринимающих антигены собственного организма и антигены донора как «свои». Отсутствие реакции отторжения у пациентов через 1 год после пересадки стволовых клеток периферической крови на клетки буккального эпителия, в 50% — 100% случаев имеющие генотип донора, подтверждает данное заключение [16]. Теоретически, химерному реципиенту могут быть пересажены от исходного донора любые ткани или органы без риска последующего отторжения.

Нарушение регенерации у людей старших возрастных групп и канцерогенез

Представление о бессмертии плюрипотентной стволовой клетки — ее способности к неограниченному числу делений является в определенной степени условным. Проллиферативное поведение клеток на протяжении онтогенеза управляется долговременными внутриклеточными программами. Взаимоотношения между долговременными и кратковременными механизмами контроля определяются, по-видимому, программой развития, реализуемой через клеточные

факторы роста, колониестимулирующие факторы, продукты, образованные при экспрессии протоонкогенов и другие механизмы. Так, различное сочетание колониестимулирующих факторов определяет скорость клеточного деления и число делений плюрипотентной стволовой клетки перед началом дифференцировки. Вероятность перехода в состояние покоя (G0) увеличивается с числом клеточных делений. У многоклеточных организмов клетки многих типов переходят в состояние G0 в результате окончательной дифференцировки, теряя способность делиться независимо от внешних стимулов [11]. С возрастом количество клеток, которые по данным маркирования могут быть отнесены к плюрипотентным стволовым клеткам, постепенно уменьшается [4]. Наличие долговременных внутриклеточных программ свидетельствует в пользу того, что программа развития не только приводит к формированию взрослой особи, но и определяет ее развитие на протяжении всего онтогенеза.

Для поддержания нормального состояния в организме каждую секунду должно образовываться несколько миллионов новых клеток [11]. Одновременно каждую секунду происходит некроз (или апоптоз) такого же количества старых клеток приводящий к множеству локальных участков воспаления. У лиц старших возрастных групп некротизированные старые клетки не возмещаются адекватным количеством низкодифференцированных клеток-предшественников (или стволовых клеток), что делает невозможным завершение процесса регенерации. Учитывая, что плотность клеточной популяции прямо пропорциональна концентрации факторов роста в среде, у данной категории лиц компенсаторно увеличивается образование клеточных ростовых факторов (для стимуляции пролиферации низкодифференцированных клеток камбиальных зон) и увеличивается образование колониестимулирующих факторов (для стимуляции пролиферации плюрипотентных стволовых клеток). Продукция данных факторов для оказания дополнительного стимулирующего воздействия на пролиферацию клеток усиливается. Соответственно у лиц старших возрастных групп отмечается повышение экспрессии факторов пролиферации (Ki67 и др.) в большинстве тканей [20], а также повышение доли коммитированных форм стволовых клеток костного мозга [4].

Повышенная продукция ростовых факторов у людей старших возрастных групп не приводит к образованию адекватного количества клеток-предшественников, обеспечивающих замену погибших старых клеток. Более того, с возрастом количество клеток камбиальных зон только уменьшается. Соответственно, данная стимуляция с увеличением возраста усиливается и становится постоянной.

Данные изменения, закономерно, сопровождаются развитием постоянно-повышенной экспрессии генов соответствующих ростовых факторов и их рецепторов; происходит трансформация протоонкогенов, ответственных в нормальных условиях за деление клеток в ответ на действие ростовых факторов, в онкогены. Например, онкоген *erbB* начинает кодировать урезанный ва-

риант рецептора эпидермального фактора роста (EGF). Данный рецептор теряет EGF-связывающий наружный домен, но сохраняет внутриклеточный домен с тирозин-специфической протеинкиназной активностью. Клетки с такими дефектными рецепторами ведут себя так, как будто на них постоянно действует сигнал эпидермального фактора роста к пролиферации [11].

Необходимо отметить, что компенсаторная трансформация протоонкогенов в онкогены при длительном отсутствии эффекта на регулирующий сигнал, является частным примером общей закономерности реагирования организма в подобных условиях. Так, при наличии в течение длительного периода стеноза почечной артерии происходит гипертрофия клеток юкстагломерулярного аппарата (с увеличением в них количества инкретирующих гранул), сопровождаемая максимальным нерегулируемым образованием ренина. О сопутствующих генетических изменениях свидетельствует сохранение высокой интенсивности продукции ренина трансформированными клетками после устранения стеноза [21].

Эпидермальный ростовой фактор (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), инсулиноподобные факторы роста I и II (IGF-I, IGF-II), а также ряд других клеточных ростовых факторов обладают выраженной митогенной активностью и являются промоторными факторами канцерогенеза [6]. Постоянно повышенные уровни клеточных ростовых факторов, стимулирующих пролиферацию камбиальных клеток, блокирование развития апоптоза (обусловленное экспрессией гена *bcl-2* у коммитированных после активации Т-хелперами стволовых клеток, а также у образующихся в процессе их дифференцировки клеток камбиальных зон), трансформация протоонкогенов в онкогены могут приводить к метаплазии (а в последующем и к малигнизации).

Метаплазия носит непрямой характер и начинается с размножения измененных под действием указанных факторов камбиальных клеток, дифференцирующихся в новый тип эпителия (например, в ороговевающий плоский, вместо призматического) [18]. Аналогично клональной селекции лимфоцитов каждая измененная недифференцированная камбиальная клетка образует семейство, дающее начало метаплазированным клеткам.

Увеличение дефицита плюрипотентных стволовых клеток и соответствующее уменьшение числа камбиальных клеток тканей у лиц старших возрастных групп сопровождается повышением интенсивности образования клеточных ростовых факторов и развитием экспрессии все большего числа онкогенов, приводящих к появлению новых, в большей степени измененных, недифференцированных камбиальных клеток. Ввиду масштабности указанных изменений, развивающихся в подавляющем числе тканей, с возрастом риск канцерогенеза повышается. В данных условиях развитие злокачественной опухоли — предопределенный процесс. Конкретная локализация опухоли и время ее появления будут определяться отдельными иницирующими факторами и особенностями индивидуума.

Представленное заключение подтверждается данными А.И.Струкова и В.В.Серова [18] о возможности возникновения опухоли в любой ткани и в любом органе.

Таким образом, злокачественный рост эпителия обусловлен длительной повышенной стимуляцией митотической активности недифференцированных клеток камбиальных зон вследствие недостаточности количества последних. Несмотря на увеличение компенсаторной стимуляции, недостаточность камбиальных клеток с увеличением возраста прогрессирует.

Вероятно, одного деления злокачественных клеток недостаточно для обеспечения прогрессирования роста опухоли. Стволовые клетки, постоянно пополняющие клеточный состав камбиальной зоны, по-видимому, продолжают поступать в зону с измененными камбиальными клетками (метаплазированными или раковыми), трансформируясь в них под влиянием клеточного окружения. Данные ряда авторов [11, 18] о начале интенсивного роста опухоли после наступления ее васкуляризации, позволяющей значительно увеличить поступление в данную область стволовых клеток, а также выявление среди клеток злокачественных опухолей стволовых клеток и клеток-предшественников подтверждают данное заключение. Возможно, с этим связана меньшая интенсивность роста некоторых опухолей у лиц старческого возраста (в связи со значительным сокращением у них пула плюрипотентных стволовых клеток).

Злокачественная трансформация камбиальных клеток, повышающая число их делений направлена на компенсацию хронической недостаточности камбиальных клеток и плюрипотентных стволовых клеток у лиц старших возрастных групп. Подтверждает данное заключение появление сходства злокачественных клеток со стволовыми клетками, например, появление у них эмбриональных антигенов [18] и маркеров стволовых клеток.

Рассмотренные факторы, образующиеся при гибели старых клеток и развивающемся при этом воспалении, по-видимому, не только приводят к злокачественной трансформации клеток, но и определяют дальнейший рост опухоли. Так, по периферии опухоли сохраняется зона перифокального (демаркационного) воспаления. В числе прочих клеток в этой зоне располагаются макрофаги, выполняющие роль местных регуляторов воспаления [18, 22]. Аналогично остеокластам (образующихся из моноцитов и являющихся разновидностью макрофагов), разрушающих костный матрикс при обновлении костной ткани [11], макрофаги зоны перифокального воспаления, выделяя гидролитические ферменты, лизируют окружающие ткани (разрушают эндотелий, базальные мембраны, фибронектин, коллаген, эластин, костный матрикс и другие структуры), освобождая место для опухолевых клеток. Накопление цитокинов, обладающих ростовой активностью в отношении клеток эндотелия (сосудистый ростовой фактор и другие, выделяемые макрофагами), обуславливает их пролиферацию и формирование новых сосудов — ангиогенез. В свою очередь эндотелий в условиях воспаления продуцирует IL-1, фак-

тор роста фибробластов и тромбоцитарный фактор роста, усиливающие пролиферацию, а также IL-7, вызывающий экспрессию гена bcl-2. Экспрессия гена bcl-2 повышая устойчивость клеток к гибели по механизму апоптоза [17], экранирует эндотелий и мигрирующие стволовые клетки от высокоактивных продуктов, образующихся при воспалении.

Важным компонентом воспаления является некроз, развивающийся вследствие тромбоза сосудов вокруг воспаленного участка тканей. Адаптивные изменения эндотелия в области воспаления сопровождаются внутри- и внесосудистым свертыванием фибриногена и образованием тромбоцитарного тромба. На поверхности активированного эндотелия, тромбоцитов и лейкоцитов экспрессируются и адгезируют факторы свертывания, приводящие к образованию фибрина [11, 22]. Соответственно, опухоли часто подвержены некрозу и изъязвлению [18]. Ввиду незавершенности процесса регенерации при некрозе старых клеток и наличия сопутствующих локальных участков воспаления в подавляющем числе тканей у лиц старших возрастных групп с возрастом риск тромбообразования повышается.

Во время митоза клетки округляются и утрачивают прочную связь друг с другом (за счет уменьшения клеточной адгезивности и потере фокальных контактов), что серьезно нарушает целостность ткани, состоящей из таких клеток [11]. По данной причине метастазирование быстрее наступает у опухолей с наибольшей интенсивностью деления злокачественных клеток. Направленность метастазирования злокачественных клеток [18] определяется соответствующими тканеспецифичными рецепторами на их поверхности. Данное положение свидетельствует в пользу того, что злокачественные клетки, восполняя дефицит плюрипотентных стволовых и камбиальных клеток, приобретая сходство с плюрипотентными стволовыми клетками, при метастазировании повторяют путь и механизмы миграции стволовых клеток. Образованию специфических рецепторов на поверхности опухолевых клеток должны предшествовать связывание Т-хелперов с комплексами антиген (продукты МНС I класса и другие пептиды погибших клеток) — молекула МНС II класса на поверхности антигенпрезентирующих клеток во вторичных лимфоидных органах, активация Т-хелперов, и последующее (при посредничестве антигенпрезентирующих клеток) взаимодействие Т-хелперов с опухолевыми клетками.

По-видимому, активирование Т-хелперами злокачественных клеток с образованием тканеспецифичных рецепторов на их поверхности (комплементарных специфичным антигенам молекул МНС I класса старых и погибших клеток) сопровождается началом распознавания их как «своих» при одновременном (с помощью Т-супрессоров) подавлении ответа цитотоксических клеток на опухолевые антигены. Данные процессы могут приводить к развитию несостоятельности иммунного ответа при опухолях.

Появление «хоминг-рецепторов», определяет пути миграции злокачественных клеток в определенную

зону воспаления на месте гибели старых клеток. Преобладание гибели старых клеток над процессами регенерации в большинстве тканей лиц старших возрастных групп, и соответствующее появление тканеспецифичных хемоаттрактантов (в качестве которых выступают молекулы МНС I класса) определяют потенциальные области метастазирования. В соответствии с теорией клональной селекции каждая злокачественная клетка, коммитированная к выработке одного определенного антиген-специфического хеморецептора, должна образовывать семейство или клон клеток, имеющих одинаковую антигенную специфичность.

Для контакта злокачественных клеток с Т-хелперами необходима их постоянная циркуляция через вторичные лимфоидные органы. Опухолевые клетки прикрепляются к эндотелиальным клеткам посткапиллярных венул, протискиваются между ними и попадают через лимфатический узел в лимфатические сосуды и далее через соответствующие группы лимфатических узлов и сосудов в грудной проток, по которому возвращаются в кровь. По-видимому, данная циркуляция, происходит постоянно, приводя к диссеминации опухоли.

Блокирование остеокластов (макрофагов) при применении бифосфонатов нарушает процесс представления антигенов погибших старых клеток костной ткани для образования соответствующих рецепторов у стволовых и опухолевых клеток. Таким образом, эффект бифосфонатов достигается за счет блокирования миграции стволовых и опухолевых клеток в костную ткань. Соответственно, нарушение обновления костной ткани сопровождается образованием секвестров, состоящих из нефагоцитированных конгломератов погибших старых клеток.

Аналогичным образом, длительно протекающий воспалительный процесс может привести к злокачественной трансформации тканей. Длительное действие факторов альтерации, гибель большого числа клеток, ответная стимуляция пролиферации камбиальных клеток за счет повышения образования клеточных ростовых факторов, а также блокирование развития апоптоза становятся основными патогенетическими факторами злокачественной трансформации. Злокачественное перерождение хронических язв желудка, слизистой полости рта (при хроническом прикусе) и другие примеры [1] подтверждают данное заключение.

В условиях преобладания гибели старых клеток над процессами регенерации у лиц старших возрастных групп, по-видимому, стимулируется образование, как плюрипотентных стволовых клеток костного мозга, так и образование стволовых клеток жировой и некоторых других видов тканей. Возможно, что появление липом в ряде органов, в норме не содержащих адипоциты (например, образование липом почек) обусловлено компенсаторной миграцией стловых клеток, а также их коммитированных форм, из жировой ткани. Трансформация в адипоциты родственных им фибробластов [11], по-видимому, привела бы к жировому перерождению тканей (как, например, при метаболическом синдроме). Вовлечение жи-

ровой ткани в процессы компенсации приводит к увеличению ее массы [23].

При повреждении клеточные факторы роста, действуя в различных комбинациях, избирательно регулируют пролиферацию и дифференцировку каждого из многочисленных типов клеток высших животных [11]. В условиях недостаточности количества плюрипотентных стволовых клеток и, соответственно, камбиальных клеток в области некроза (или апоптоза) и невозможности завершения регенерации данного участка ткани уровни клеточных ростовых факторов будут возрастать, вызывая интенсивную пролиферацию фибробластов. В данных условиях количество фибробластов будет значительно преобладать над количеством камбиальных клеток, приводя к образованию рубца. Соотношение камбиальных клеток и фибробластов определяет выраженность образования рубцовой ткани. При миграции адекватного числа стволовых клеток и формировании достаточного количества камбиальных клеток, по-видимому, участок некроза (или апоптоза) может полностью восстановиться без развития фиброзной ткани.

Данное заключение подтверждают ранее полученные данные. У лиц старших возрастных групп, вследствие нарушения процесса регенерации наблюдалось достоверное снижение толщины сосочкового и сетчатого слоев дермы, уменьшение размеров волосяных фолликулов, среднего количества камбиальных эпителиальных клеток матрикса волосяной луковицы и эндотелиальных клеток кровеносных капилляров. Ввиду интенсивной стимуляции клеточными ростовыми факторами среднее количество фибробластов у лиц старших возрастных групп было повышенным, а часть волосяных фолликулов была замещена рубцовой тканью [16].

Системность происходящих у лиц старших возрастных групп изменений подтверждается развитием атрофии и фиброзных изменений в других тканях и органах. В частности у мужчин отмечается атрофия яичек, проявляющаяся в развитии фиброза базальной мембраны канальцев, уменьшением количества клеток Лейдига и другими изменениями. Атрофия развивается и в других эндокринных органах, например, отмечается уменьшение размеров гипофиза [24]. Изменения стареющей почки выражаются в снижении ее массы и объема, прогрессировании накопления соединительнотканых компонентов. После 40 лет в течение каждого последующего десятилетия происходит склерозирование около 10% нефронов (1% в год) [21]. Примерно одинаковая скорость снижения численности пула плюрипотентных стволовых клеток с возрастом определяет одинаковую интенсивность склерозирования большинства тканей у людей старших возрастных групп. Данным значениям интенсивности склерозирования тканей соответствует скорость снижения уровня общего тестостерона у стареющих мужчин, составляющая, по данным И.И. Дедова и С.Ю. Калинченко [24], 0,4–2,8% в год.

Возрастная инволюция тимуса сопровождается снижением его массы, а также замещением эпителиального компартмента соединительной тканью и производны-

ми фибробластов — адипоцитами. После 50–60 лет отмечается снижение количества в крови и в органах Т-клеток (в большей степени Т-хелперов). Возрастное снижение Т-хелперов может негативно отразиться на формировании тканеспецифичных рецепторов плюрипотентных стволовых клеток и, соответственно, на процессе регенерации. Среди популяций тимоцитов наиболее сильно убывает численность незрелых кортикальных CD4+CD8+. Тем не менее, в тимусе продолжают постоянно поступать костномозговые предшественники, и из тимуса продолжают эмигрировать зрелые Т-клетки, хотя интенсивность этого процесса снижается [17]. Возрастное снижение плюрипотентных стволовых клеток негативно сказывается не только на заселении тимуса лимфоидными элементами, но и на поддержании нормального функционального состояния эпителия тимуса — на формировании эпителиального ретикулума и кортико-медулярной структуры тимуса.

Нервная ткань имеет ряд особенностей. В отличие от нейронов, которые после дифференцировки делиться не могут, большая часть глиальных клеток сохраняют эту способность на протяжении всей жизни [11]. Как дифференцированные клетки они имеют ограниченное число делений и, соответственно, нуждаются в пополнении своего состава на протяжении онтогенеза. По-видимому, возрастное снижение плюрипотентных стволовых клеток также будет приводить к нарушению процесса обновления данных клеток с активизацией макрофагов (микроглии).

В период эмбрионального развития незрелые нейроны не образовавшие аксона и дендритов мигрируют из места своего рождения по радиальным глиальным клеткам. В коре головного мозга нейроны располагаются слоями в соответствии с последовательностью их миграции. Клетки, образовавшиеся позднее, мигрируют дальше клеток, образовавшихся раньше. Радиальные глиальные клетки направляют миграцию нейронов и сохраняются в большинстве областей головного и спинного мозга до конца периода развития. После закладки основных нервных структур они исчезают и в зрелой нервной системе почти нигде не определяются [11].

Масса и объем головного мозга у человека после рождения до окончательного формирования увеличивается в несколько раз. В частности толщина коры к моменту рождения составляет всего 20% от толщины коры окончательно сформированного головного мозга [25]. По-видимому, постнатальное развитие центральной нервной системы также связано с миграцией стволовых клеток. Возможно, в целях обновления структур центральной нервной системы миграция стволовых клеток сохраняется на протяжении всего онтогенеза. В этом случае фрагменты погибших нейронов (несущие, в частности, специфичные для определенной клетки молекулы МНС I типа) могут стать хемоаттрактантами, позволяющими мигрировавшим и начавшим дифференцировку стволовым клеткам восстановить прежние связи погибших нейронов. Принимая во внимание общность злокачественных и плюрипотентных стволовых клеток косвен-

ным подтверждением обновления структур центральной нервной системы за счет миграции стволовых клеток служит метастазирование в головной мозг злокачественных опухолей других локализаций.

Необходимо отметить, что возрастные изменения головного мозга во многом аналогичны возрастным изменениям других органов. Старческое (предстарческое) слабоумие связано с прогрессирующей атрофией мозга. Заболевание обусловлено церебральным амилоидозом, выявляемым в 100% случаев. Заболевание часто сопровождается атеросклерозом и диабетом II типа, в значительной степени инициируемых возрастным снижением продукции половых гормонов [8, 23]. Как и в описанных примерах возрастных изменений ведущая роль в патогенезе амилоидоза принадлежит активации макрофагов, которые в свою очередь активируют целый ряд клеток, включая фибробласты и эндотелиоциты. Активация перечисленных клеток сопровождается продукцией белка фибрилл амилоида. Рассасывание амилоида (амилоидоклазия) встречается крайне редко (ввиду отсутствия методов, способных вызвать обратное развитие процессов, которые привели к заболеванию) при локальных формах амилоидоза и обусловлено фагоцитарной активностью макрофагов [18].

Уменьшение интенсивности процессов обновления тканей эндокринных органов, негативно отражается на их функции. Наблюдается снижение уровня ряда инкретируемых гормонов (тестостерона, соматотропного гормона и других) [24]. Снижение продукции тестостерона приводит к появлению так называемого частичного возрастного андрогенного дефицита (PADAM) и в значительной степени инициирует развитие метаболического синдрома (X-синдрома) [8, 23]. В то же время высокие компенсаторные возможности центральной нервной системы обеспечивают сохранение стереотипных реакций его структур. Так увеличение уровня соматотропного гормона при повышении образования эстрогенов [26], сохраняется у лиц старших возрастных групп, несмотря на уменьшение размеров гипофиза. После проведения орхиэктомии у мужчин по поводу рака предстательной железы сопутствующее повышение эстрогена сопровождается увеличением уровня соматотропного гормона [8].

Возрастное снижение продукции тестостерона оказывает существенное влияние на факторы внеклеточной среды, регулирующие клеточное старение. У клеток нормальных мышечных эмбрионов (способных в соответствующих условиях делиться без признаков старения) при добавлении сыворотки крови пожилой особи развивается апоптоз [11]. К ведущим индукторам апоптоза относятся глюкокортикоиды и фактор некроза опухоли- α (TNF α), [17]; их уровни повышаются при PADAM [8, 23].

Ca⁺⁺ участвует в активации фагоцитирующих клеток, в перфорин-зависимом механизме цитолиза, в образовании оксида азота (в значительной степени определяющего бактерицидную активность фагоцитов). Mg⁺⁺ участвует в альтернативной активации комплемента [17]. Повышение уровней Ca⁺⁺ и Mg⁺⁺ в сыворотке крови у больных с PADAM можно рас-

сматривать как составную часть ответа иммунной системы на повышение пролиферативной активности [8, 23] и на увеличение числа старых клеток.

Ca⁺⁺ и Mg⁺⁺ принимают участие в дифференцировке клеток и пространственной организации тканей, влияя на механизмы межклеточной адгезии [11], что важно в условиях повышенной стимуляции клеток камбиальных зон у людей старших возрастных групп.

PADAM нарушает развитие клеток, имеющих андрогенные рецепторы. Для восполнения недостаточности митогенного действия тестостерона формируется комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, затрагивающих эндокринный, паракринный и аутокринный уровни [5, 6, 8]. Компенсаторные изменения выражаются в усилении инкреции клеточных факторов роста (β FGF, IGF-I, EGF и других), повышении ароматазной, 5 α -редуктазной активности, увеличении уровня эндокринных активаторов деления (соматотропный гормон, инсулин, витамин D) [8] и других факторов. Повышение активности 5 α -редуктазы и ароматазы повышает синтез 5 α -дигидротестостерона и эстрогенов [7, 8]. Эстрогены индуцируют интенсивный митогенез в тканях, содержащих специфические рецепторы [27]. 5 α -дигидротестостерон и тестостерон, связываясь с одним и тем же внутриклеточным рецептором [26], стимулируют пролиферативную активность клеток [28].

Компенсаторно-приспособительные реакции при снижении продукции тестостерона, направлены на повышение митотической активности клеток и подавление апоптоза, а их выраженность пропорциональна степени снижения уровня тестостерона [7, 8, 20].

При возрастном снижении продукции тестостерона в наиболее неблагоприятной ситуации оказываются андрогензависимые клетки: повышение уровня промоторных факторов канцерогенеза, сопровождающее гибель старых клеток, дополняют нарушения развития клеток при прохождении андрогензависимого этапа [20]. Соответственно, доля рака предстательной железы составляет значительную часть от всех онкологических заболеваний у мужчин старших возрастных групп [29]. По этой же причине у больных раком предстательной железы при первичном обследовании чаще выявляется андрогензависимая опухоль [30], образованная из клеток, злокачественная трансформация которых наступила на андрогензависимом этапе.

При частичном возрастном андрогенном дефиците нарушения развития андрогензависимых клеток, морфологически проявляются атрофией данных клеток [6, 10, 20, 31, 32]. Ранее проведенное исследование выявило андрогенные рецепторы в коже теменной области у мужчин (в эпидермисе, в дерме (у фибробластов), в волосяном фолликуле и в потовых железах) [16]. Соответственно, у обследованных лиц старших возрастных групп были выявлены изменения в развитии андрогензависимых тканей и отдельных клеток: уменьшение толщины сосочкового и сетчатого слоев дермы, среднего количества камбиальных эпителиальных клеток матрикса волосяной луковицы, размеров волосяных фолликулов и большей части фиброб-

ластов сосочка волоса, появление деформированных и гиперхромных ядер у фибробластов (свидетельствующие о дегенеративных изменениях клеток) [16]. У мужчин старших возрастных групп также было меньше включений меланина в андрогензависимых клетках базального слоя. Полученные данные позволяют утверждать, что возрастное уменьшение пула плюрипотентных стволовых клеток и последующие снижение образования половых гормонов являются основными причинами развития возрастных изменений кожи, а также алопеции и седины.

Исследование стволовых клеток периферической крови у мужчин выявило андрогенные рецепторы и, соответственно, андрогенную зависимость. Возрастное снижение продукции половых гормонов негативно сказывается на развитии и пролиферации зависимых от их уровня плюрипотентных стволовых клеток, что является дополнительным негативным фактором, способствующим уменьшению их количества. Последующее нарушение регенерации тканей гонад (яичек у мужчин с уменьшением клеток Лейдига, инкретирующих тестостерон) свидетельствует о формировании порочного круга с феноменом взаимного отягощения.

Рецепторный аппарат, воспринимающий сигнал, и инкретирующие, клетки и ткани представляют единую взаимозависимую систему [33]. Распад рецепторов и замена их новыми происходит непрерывно. При отсутствии лиганда или при снижении его содержания время полужизни соответствующего рецептора увеличивается [11]. Закономерно, у лиц старших возрастных групп по сравнению с контрольной группой было выявлено увеличение экспрессии андрогенных рецепторов эпидермиса, дермы (фибробластов), волосяных фолликулов и потовых желез, подтверждающие наличие у них андрогенного дефицита [16]. Повышение экспрессии андрогенных рецепторов дополняет эффект компенсаторного увеличения 5 α -редуктазной и ароматазной активности, наблюдаемые при снижении уровня тестостерона [7, 8].

Фибробласты принимают участие в формировании специализированной архитектоники соединительной ткани, соответствующей ее локальным функциям. За счет деятельности фибробластов образуется межклеточный матрикс, содержащий коллаген I типа и III типа. Из этих типов коллагена состоит большинство видов соединительной ткани. По мере созревания соединительной ткани соотношение меняется в сторону I типа. Основу незрелых аргирофильных коллагеновых волокон составляет коллаген III типа [22]. Соответственно, у лиц старших возрастных групп при увеличении уровня клеточных ростовых факторов и, соответственно, повышении стимуляции пролиферации фибробластов в большинстве видов соединительной ткани начинает преобладать коллаген III типа. Превалирование коллагена III типа Этингер А.П. и соавт. [34] выявили при исследовании кожи у пациентов старших возрастных групп с послеоперационными вентральными грыжами.

Распад и замещение коллагена, других макромолекул внеклеточного матрикса в нормальных условиях

происходят непрерывно. Коллагены расщепляются специфическими внеклеточными ферментами — коллагеназами [11]. У людей старших возрастных групп нарушается обновление фибробластов за счет миграции недостаточного количества стволовых клеток, а также снижается активность ряда ферментов, участвующих в расщеплении структур соединительной ткани (например, эластазы [23]).

Избыточная стимуляция фибробластов клеточными ростовыми факторами и, соответственно, увеличение доли незрелых аргирофильных коллагеновых волокон, повышение уровней TNF α , продуктов дыхательного взрыва и перекисления, а также снижение продукции тестостерона, негативно влияющее на развитии андрогензависимых фибробластов, вызывающее развитие дегенеративных изменений в виде уменьшения их размеров и появления деформированных и гиперхромных ядер, приводят к нарушению структуры соединительной ткани у лиц старших возрастных групп.

Соответственно, у обследованных лиц старших возрастных групп по сравнению с контрольной группой коллагеновые и эластические волокна имели более тонкий и разветвленный вид: наблюдалось уменьшение толщины и увеличение количества их косых и косо-поперечных сечений [16]. Снижение прочностных характеристик соединительной ткани способствует развитию грыж различных локализаций, аневризм сосудов и других заболеваний. Изменение структуры межклеточного матрикса нарушает процессы передачи сигнала и условия для миграции клеток.

Сделанные выводы подтверждаются течением ряда известных заболеваний. Сокращение числа делений клеток у больных с синдромом преждевременного старения — синдромом Вернера, выявляемое при культивировании, по-видимому, приводит к недостаточности камбиальных и плюрипотентных стволовых клеток. В ответ на отсутствие образования адекватного количества плюрипотентных стволовых и камбиальных клеток для восполнения некротизированных старых клеток компенсаторно увеличивается образование целого ряда клеточных факторов роста, включая фактор роста фибробластов. Показательно, что фибробласты, взятые у больных с синдромом Вернера, оказываются нечувствительны к фактору роста фибробластов и некоторым другим ростовым факторам [11]. Ввиду того, что десенситизация соответствующих рецепторов клеток-мишеней развивается при длительном воздействии соответствующего стимула, десенситизация рецепторов фактора роста фибробластов является следствием повышения его уровня в течение длительного периода.

Соответственно у больных с синдромом Вернера нарушения регенерации тканей носят системный характер. Атрофические изменения ряда эндокринных желез, сопровождаются развитием их недостаточности (гипогонадизм и другая патология). Гипогонадизм способствует развитию остеопороза [23], а атрофия хрящевой ткани приводит к развитию артритов. В результате у больных наблюдается ограничение подвижности суставов. Повышение промоторных факторов канцерогенеза, гормональный дисбаланс сопровожда-

ются высоким риском развития онкологических заболеваний. Снижение количества камбиальных клеток волосяных фолликулов, усугубляется гипогонадизмом. Уменьшение образования тестостерона негативно отражается на развитии андрогензависимых клеток кожи, включая клетки волосяных фолликулов. Нарушается синтез пигмента клетками волосяных луковиц. У больных появляются преждевременное поседение и диффузная алопеция. Атрофические изменения кожи являются характерным проявлением данного синдрома. Недостаточность стероидных гормонов сопровождается повышением образования их предшественника — холестерина. Активизация факторов клеточного иммунитета в ответ на повышение митотической активности способствует прогрессированию атеросклероза [23]. Данные патологические процессы характерны для клинического течения синдрома Вернера [35].

Избирательное поражение Т-хелперов при СПИДе, по-видимому, препятствует образованию специфических рецепторов у плюрипотентных стволовых клеток. Информация антигенпрезентирующих клеток, несущих комплекс антиген (в том числе пептиды погибших клеток) — молекула МНС II класса не считается и не преобразуется в соответствующий рецептор плюрипотентных стволовых клеток к хемоаттрактанту, представленному компонентами молекул МНС I класса. Вероятно, в данных условиях большая часть плюрипотентных стволовых клеток, не имея тканеспецифичных рецепторов, остается невостребованной и в последующем погибает. Аналогично лицам старших возрастных групп у больных СПИДом нарушается процесс пополнения клеточного состава камбиальных зон, что вносит дополнительный негативный вклад в развитие истощения, деменции и опухолей.

Перспективные подходы к восстановлению обновления тканей у лиц старших возрастных групп

Восстановление пула плюрипотентных стволовых клеток у лиц старших возрастных групп будет способствовать достаточному их поступлению в камбиальные зоны с последующим возмещением старых некротизированных клеток адекватным количеством коммитированных клеток. По-видимому, за этим последует обратное развитие описанных патологических процессов. Положительная клиническая динамика у онкологических больных при трансплантации культивированных собственных плюрипотентных стволовых клеток или при проведении терапии с использованием колониестимулирующих факторов подтверждает данное заключение [36].

Для обеспечения непрерывно происходящего процесса обновления тканей у лиц старших возрастных групп требуется постоянное поддержание нормальной численности пула плюрипотентных стволовых клеток.

Культивирование собственных плюрипотентных стволовых клеток пациента с последующей их трансплантацией мало перспективно. При данном способе трансплантируемые клетки не обладают пролифера-

тивным преимуществом перед остальными плюрипотентными стволовыми клетками пациента (они все соответствуют одному и тому же возрастному этапу программы развития). Использование данного метода ограничивается сложностью выполнения (затрудняющее его многократное применение), а также временным характером увеличения количества плюрипотентных стволовых клеток периферической крови после трансплантации. Более того, применение клеток, культивированных вне макроорганизма (без участия его регуляторных механизмов), может увеличить риск развития онкологических заболеваний.

Применение аутологичных стволовых клеток оправдано только при их заблаговременной заготовке в более молодом возрасте (в 18–25 лет). Указанный метод ограничивается стоимостью специализированного хранения стволовых клеток, его эффективность обратно пропорциональна возрасту в котором производится их забор.

Использование фармакологических препаратов колониестимулирующих факторов, а также препаратов, стимулирующих образование колониестимулирующих факторов макрофагами (препараты, содержащие микробные липополисахариды, аутогемотерапия, применение банок и др.) целесообразно только при постоянном их применении. Назначение данной терапии отдельными курсами не сможет обеспечить постоянства нормальной численности пула плюрипотентных стволовых клеток. Плюрипотентные стволовые клетки у лиц старших возрастных групп постоянно испытывают повышенную стимуляцию за счет избыточного образования макрофагами колониестимулирующих факторов. Дополнительная стимуляция пролиферации ускорит истощение их пула, что потребует увеличения дозы применяемых препаратов в процессе терапии. На определенном этапе данная терапия станет неэффективной.

Также малоперспективным представляется искусственная трансформация клеток (относящихся к другим направлениям дифференцировки) в плюрипотентные стволовые клетки. Данные клетки образуются, минуя многостадийный путь дифференцировки от клеток зародыша до плюрипотентных стволовых клеток, строго определенной программой развития. По данной причине они не могут быть полноценной альтернативой плюрипотентным стволовым клеткам.

Потенциальная возможность обновления эпителиальных клеток тимуса (осуществляющих обучение Т-лимфоцитов) трансплантированными аллогенными стволовыми клетками с последующим восприятием их тканеспецифичных антигенов иммунной системой реципиента как «свое», позволяет считать трансплантацию аллогенных плюрипотентных стволовых клеток наиболее перспективным способом поддержания нормальной численности пула плюрипотентных стволовых клеток у лиц старших возрастных групп. После трансплантации плюрипотентные стволовые клетки образуют свой пул, который принимает участие в обновлении подавляющего числа тканей организма. Индивидуум станет химерой.

Химеризм широко распространен в живой природе: благодаря чему стало возможным возникновение многоклеточных организмов путем объединения одноклеточных форм. Захват эукариотической клеткой прокариотической клетки привел к появлению митохондрий — органелл эукариотических клеток, имеющих собственную ДНК [11]. Возникновение резус-конфликта при рождении Rh⁺ ребенка у Rh⁻ матери [15] свидетельствует о попадании клеток крови ребенка в кровь матери при родах. По-видимому, кроме эритроцитов в кровь матери попадают все компоненты крови ребенка, включая плюрипотентные стволовые клетки, что будет приводить к химеризму матери. Ввиду распространенности химеризма в естественных условиях, искусственное формирование химерной особи может быть использовано для решения целого ряда практических задач, стоящих перед медициной.

Эффективность трансплантации аллогенных плюрипотентных стволовых клеток лицам старших возрастных групп будет зависеть от разницы между возрастом донора и возрастом реципиента. В данном случае принципиальное значение имеет этап долгосрочной внутриклеточной программы, на котором находятся клетки донора и клетки реципиента. Наличие долгосрочных внутриклеточных программ плюрипотентных стволовых клеток, определяющих их пролиферативный потенциал (их способность поддерживать необходимую численность собственного пула), существенно отличает плюрипотентные стволовые клетки лиц молодого возраста от соответствующих клеток лиц старших возрастных групп.

Для трансплантации плюрипотентных стволовых клеток, по-видимому, может использоваться костный мозг, стволовые клетки периферической крови или цельная кровь (в которой всегда находится определенное количество плюрипотентных стволовых клеток). Учитывая развитие в последующем иммунологической толерантности трансплантация данных сред может быть выполнена многократно до получения нормализации численности пула плюрипотентных стволовых клеток.

С данных позиций переливание донорской пуповинной крови, в клетках которой подавлена экспрессия всех обычных антигенов МНС I класса, за исключением HLA-G (что позволяет предотвратить опасность отторжения плаценты и плода, обладающих генами отца) [15], дает мало преимуществ. Более того, количество пуповинной крови одного донора, как правило, недостаточно для формирования необходимого по численности пула плюрипотентных стволовых клеток у реципиента. Проведение последующих трансплантаций костного мозга (или плюрипотентных стволовых клеток, или цельной крови) от данного лица не представляется возможным ввиду этических и юридических ограничений, связанных с его возрастом.

При существенной разнице в возрасте между донором и реципиентом пролиферативный потенциал плюрипотентных стволовых клеток донора будет существенно превосходить аналогичный показатель реципиента. Это приведет к доминированию пула плю-

рипотентных стволовых клеток донора в ответ на образование колониестимулирующих факторов реципиента, а также к постепенному обновлению за счет него подавляющего числа клеток тканей реципиента. Соответственно, в данных условиях оптимальным является использование для трансплантации плюрипотентных стволовых клеток от одного донора (или, что менее желательно, от ограниченного числа доноров).

Участие трансплантированных плюрипотентных стволовых клеток в обновлении подавляющего числа тканей организма, включая ткани эндокринных органов, требует учета целого ряда дополнительных факторов. Трансплантация костного мозга или стволовых клеток периферической крови, или цельной крови от донора одного пола реципиенту другого пола может оказать негативное влияние на регуляцию половых гормонов. При увеличении образования гормонов противоположного пола повышается риск развития различных сердечно-сосудистых заболеваний. Соседство клеток от индивидуумов разных полов в одной ткани, вероятно, также будет сопровождаться различными реакциями несовместимости. Аналогичные реакции несовместимости, по-видимому, могут возникнуть при трансплантации костного мозга или стволовых клеток периферической крови от донора реципиенту, имеющих различные группы крови (вследствие формирования из трансплантированных стволовых клеток эритроидного ростка с последующим поступлением в кровяной ток эритроцитов, несущих антигены донора).

Различия, связанные с полом и группами крови появились на ранних этапах эволюции. Формирование всех регуляторных систем организма человека в процессе филогенеза происходило с учетом данных факторов. Так, антигены системы OAB присутствуют не только на эритроцитах, но и на многих других клетках человека, а также экспрессируются большим числом микроорганизмов. Антигены системы OAB локализованы в углеводной части гликопротеинов. Структура этих углеводов, как и углеводов, определяющих близкую систему групп крови — Льюис, зависит от экспрессии генов, определяющих активность ферментов, транспортирующих терминальные сахара при синтезе олигосахаридных молекул [15]. По этой причине трансплантация плюрипотентных стволовых клеток в составе стволовых клеток периферической крови или костного мозга, или цельной крови, должна осуществляться от донора реципиенту одного пола, имеющих одинаковую группу крови.

Нарушение процесса обновления эндокринных органов приводит к развитию гормонального дисбаланса, оказывающего существенное влияние на факторы внеклеточной среды, регулирующие клеточное старение. Для повышения эффективности трансплантации плюрипотентных стволовых клеток пациенты нуждаются в соответствующей коррекции. В частности, при возрастном снижении продукции тестостерона, приводящего к увеличению уровней таких индукторов апоптоза, как глюкокортикоиды, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), активные формы кислорода

и азота [8, 23], показано предварительное назначение пациентам андроген-заместительной терапии.

Возможно, формирование химерного индивидуума через трансплантацию ему костного мозга или стволовых клеток периферической крови, или цельной крови с последующим развитием у него иммунологической толерантности позволит пересаживать ему любые ткани или органы от первичного донора.

Трансплантация аллогенных органов или тканей без предварительного формирования химеризма у реципиента будет сопровождаться постепенным замещением клеток донорского органа стволовыми клетками реципиента с последующей их дифференцировкой. Исключить параллельное вовлечение в процесс дифференцировки камбиальных клеток трансплантируемого донорского органа, можно предварительным применением цитостатических препаратов. Ускорению процесса замещения клеток донорского органа стволовыми клетками реципиента будет способствовать проведение курсов с использованием препаратов колониестимулирующих факторов, а также, применение препаратов, содержащих ксеногенные хемоаттрактанты пересаженных органов или тканей (для обеспечения направленности их миграции). Для улучшения миграции стволовых клеток перспективно использование препаратов гиалуроновой кислоты. Гиалуроновая кислота представляет одну из групп гикозамингликанов. Притягивая воду, и тем самым, вызывая набухание межклеточного матрикса, гиалуроновая кислота облегчает миграцию клеток, способствуя регенерации [11].

При повреждении ткани, по-видимому, одного прекращения действия повреждающего агента и удаления некротизированных клеток (например, за счет применения протеолитических ферментов) недостаточно. Существенно улучшить регенерацию и уменьшить выраженность рубцевания поврежденной ткани можно за счет стимуляции образования дополнительного количества плюрипотентных стволовых клеток при использовании колониестимулирующих факторов или применения препаратов, инициирующих образование колониестимулирующих факторов макрофагами (лекарственные средства, содержащие микробные липополисахариды, аутогемотерапия (применение банок). Данный эффект может быть дополнен использованием препаратов, обеспечивающих направленную миграцию стволовых клеток в область повреждения (препараты, содержащие ксеногенные хемоаттрактанты поврежденного органа или ткани), а также назначе-

нием гиалуроновой кислоты, улучшающей миграцию стволовых клеток по межклеточному пространству.

По-видимому, перспективным способом лечения больных с различными наследственными заболеваниями, включая синдром Вернера, могла бы стать трансплантация им костного мозга или стволовых клеток периферической крови, или цельной крови от здоровых доноров одного с реципиентами пола, имеющих одинаковую с ними группу крови после предварительного проведенного кондиционирования.

Тропность возбудителей инфекционных болезней в значительной степени определяется наличием у клеток-мишеней соответствующих рецепторов. Мутации данных рецепторов, наблюдающиеся у определенной части популяции, определяют устойчивость к инфицированию. Так, мутация гена, кодирующего рецептор CCR5, обозначаемая как $\Delta 32$, приводит у гомозигот к устойчивости к инфицированию вирусом иммунодефицита человека (HIV). Мутантный аллель CCR5 $\Delta 32$ у лиц европеоидной расы встречается в 12–18% в гетерозиготном состоянии и в 1% в гомозиготном состоянии [37]. Трансплантация плюрипотентных стволовых клеток от устойчивых к инфицированию лиц больным людям приведет к появлению у них клеток и тканей, невосприимчивых к соответствующему возбудителю.

Заключение

Таким образом, плюрипотентные стволовые клетки являются универсальным механизмом регенерации, сформированным в процессе эволюции. Возрастное снижение количества плюрипотентных стволовых клеток нарушает процессы обновления тканей, включая ткани эндокринных органов. Развивающийся гормональный дисбаланс усугубляет происходящие изменения. Взаимное отягощение развивающихся патологических процессов приводит к формированию порочного круга. Соответственно, у людей старших возрастных групп повышается риск развития онкологических заболеваний, прогрессируют атрофические и склеротические процессы в подавляющем числе тканей, нарастают деструктивные изменения соединительной ткани (с уменьшением ее прочностных характеристик). Перспективным способом обратного развития данных патологических процессов может стать трансплантация аллогенных плюрипотентных стволовых клеток.

Литература:

1. *Напалков Н.П.* 1989. Общая онкология. Л.: Медицина. 647 с.
2. *Bremner W.J., Vitiello M.V., Prinz P.N.* 1983. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *Clin. Endocrin. Metab.* 56: 1278–1281.
3. *Gray A., Feldman H.A., McKinlay J.B., Longcope C.* 1991. Age, disease, and changing sex-hormone levels in middle-aged men: Results of the Massachusetts male aging study. *Clin. Endocrinol.* 73 (2): 1016–1025.
4. *Тепляшин А.С., Коржикова С.В., Шарифуллина С.З. и др.* 2005. Характеристика мезенхимальных стволовых клеток человека, выделенных из костного мозга и жировой ткани. *Цитология.* 47 (2): 130–135.
5. *Васильев Ю.М.* 1997. Социальное поведение нормальных клеток и антисоциальное поведение опухолевых клеток. *Сорос, образовательный журнал.* 4: 17–22.

6. Берштейн Л.М. 2000. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука. 200 с.
7. Pechersky A.V., Semiglazov V.F., Mazurov V.I., Karpischenko A.I., Mikhailichenko V.V., Udintsev A.V. 2002. Androgen administration in middle-aged and ageing men: effects of oral testosterone undecanoate on dihydrotestosterone, estradiol and prostate volume. *International Journal of Andrology*. 25: 119–125.
8. Печерский А.В., Семиглазов В.Ф., Лоран В.Ф. и др. 2003. Изменение уровня цитокинов у пациентов с раком предстательной железы после орхидэктомии. *TERRA MEDICA nova*, специальный выпуск «Лабораторная диагностика». 2: 26–30.
9. Fernandez E., La Vecchia C., D'Avanzo B., Franceschi S., Parazzini F. 1996. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer. *Brit. J. Cancer*. 73: 1431–1435.
10. Лопаткин Н.А. 1998. Руководство по урологии. М.: Медицина. Т. 3. 672 с.
11. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж. 1994. Молекулярная биология клетки. М.: Мир. (1) 517 р., (2) 539 р., (3) 504 р.
12. Toma J.G., Akhavan M., Fernandes K.J. et al. 2001. Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. *Nat. Cell Biol.* 3: 778–784.
13. Zuk P.A., Zhu M., Ashjian P. et al. 2002. Human adipose tissue is source of multipotent stem cells. *Mol. Biol. Cell*. 13: 4279–4295.
14. Крылова Т.А., Зенин В.В., Михайлова Н.А. и др. 2005. Постоянные линии эмбриональных стволовых клеток человека. *Цитология*. 47(2): 121–129.
15. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. 2000. Иммунология. М.: Мир. 582 р.
16. Печерский А.В., Печерский В.И., Асеев М.В., Дробленков А.В., Семиглазов В.Ф. 2008. Некоторые аспекты процесса регенерации, осуществляемой посредством плюрипотентных стволовых клеток. *Цитология*. 50 (6): 511–520.
17. Ярилин А.А. 1999. Основы иммунологии. М.: Медицина. 608 с.
18. Струков А.И., Серов В.В. 1993. Патологическая анатомия. М.: Медицина. 688 с.
19. Машковский М.Д. 2002. Лекарственные средства. М.: Новая волна. Т. 2. 608 с.
20. Печерский А.В., Семиглазов В.Ф., Комяков Б.К. и др. 2005. Изменение экспрессии рецепторов стероидных гормонов при развитии частичного возрастного андрогенного дефицита (PADAM). *Цитология*. 47(4): 311–317.
21. Тареева И.Е. 1995. Нефрология. М.: Медицина. (1). 496 с.
22. Серов В.В., Пауков В.С. 1995. Воспаление. М.: Медицина. 640 с.
23. Печерский А.В., Семиглазов В.Ф., Мазуров В.И. и др. 2006. Влияние частичного возрастного андрогенного дефицита на развитие метаболического синдрома. *Лабораторная диагностика*. 4: 12–19.
24. Дедов И.И., Калинин С.Ю. 2006. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина. 240 с.
25. Клосовский Б.Н., Кононова Е.П., Филимонов И.Н. и др. 1977. Головной мозг. Большая медицинская энциклопедия. М.: Советская энциклопедия. Т. 6. 632 с.
26. Лавин Н. 1999. Эндокринология. М.: Практика. 1128 р.
27. Virroges H., Horning E. 1952. Oestrogens and neoplasia. Springfield, Illinois.: Charles C. Thomas Publ. 189 р.
28. Зазеров В.Г., Северин Е.С. 1998. Молекулярные механизмы онкогенеза предстательной железы. *Вестник РАМН*. 5: 29–35.
29. Пушкарь Д.Ю. 2004. Радикальная простатэктомия. — М.: Медпресс-информ, 168 с.
30. Моисеенко В.М., Урманчеева А.Ф., Хансон К.П. 2004. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. СПб.: Издательство Н–Л. 704 с.
31. Ryde C. M., Nicholls J. E., Dowsett M. 1992. Steroid and growth factor modulation of aromatase activity in MCF7 and T 47D breast carcinoma cell lines. *Cancer Res*. 52: 1411–1415.
32. Sporn M.B. 1996. The war on cancer. *Lancet*. 347: 1377–1381.
33. Кеттайл В.М., Арки Р.А. 2001. Патофизиология эндокринной системы. СПб.: Невский Диалект. 336 с.
34. Эттингер А.П., Ступин В.А., Нестеренко Ю.А. и др. 2006. Состояние соединительной ткани у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами. *Герниология*. 2006; 3(11): 51.
35. Кряжева С.С. 1976. Вернера синдром. Большая медицинская энциклопедия. М.: Советская энциклопедия. Т. 4. 576 с.
36. Константинова М.М. 2004. Принципы и методы оценки эффективности лекарственной терапии и качества жизни больных злокачественными опухолями; под ред. В.М.Моисеенко, А.Ф.Урманчеевой, К.П.Хансона. СПб.: Издательство Н–Л. 704 с.
37. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. 2006. ВИЧ инфекция. Элиста: АПП «Джангар». 224 с.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН (Обзор литературы)

С.А.Бобров

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

CONTEMPORARY VIEW ON THE FERRUM DEFICIENCY PATHOGENESIS IN PREGNANCY (review)

S.A.Bobrov

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate studies, Russia

© С.А.Бобров, 2009 г.

Резюме. Представлен обзор научных публикаций отечественных и зарубежных авторов за последние годы, посвященный проблеме патогенеза анемического синдрома у беременных женщин, показана роль ферритина, гепсидина, провоспалительных цитокинов в развитии нарушений эритропоэза при беременности и анемии хронических заболеваний. Рассмотрена эффективность основных лабораторных показателей оценки обмена железа.

Ключевые слова: дефицит железа у беременных, анемия хронических заболеваний, сывороточный ферритин, гепсидин, эритропоэтин.

Summary. The article presents an overview of scientific publications by Russian as well as foreign authors in the recent years, which cover the problem of pathogenesis of anaemic syndrome in pregnancy. The article demonstrates the role of ferritin, hepcidin, anti-inflammatory cytokines in the development of erythropoiesis disorders in pregnancy and anaemia of chronic diseases. The article also deals with the efficiency of the main laboratory indicators for estimating iron metabolism.

Key words: ferrum deficiency in pregnancy, anaemia of chronic disease, serum ferritin, hepcidin, erythropoietin.

Введение. Анемический синдром во всем мире остается серьезной проблемой экстрагенитальной патологии в акушерстве, несмотря на достаточно широкий выбор препаратов железа на мировом фармацевтическом рынке и обилие методов лабораторной диагностики. Технические и финансовые трудности, препятствующие оценке метаболизма железа в больших популяциях, не позволяют получить точные статистические данные о распространенности дефицита железа. Уместно предположить, что распространенность дефицита железа намного выше, чем анемии. Это означает, что даже в странах с развитой экономикой у большинства женщин к началу беременности запасы железа могут не удовлетворять возросшей потребности, связанной с увеличением глобулярного объема в материнском организме и с развитием плодово-плацентарного комплекса [1, 2].

Даже в экономически стабильных странах, имеющих благоприятные социально экономические условия, изобилие продуктов питания и доступную медицинскую помощь, распространенность железодефицитной анемии (ЖДА) у беременных составляет 22,7%. В развивающихся странах этот показатель доходит до 52%, а в России занимает промежуточное положение — 43% [3]. В Санкт-Петербурге диагноз ЖДА беременных в женских консультациях выставляют у 37–38% беременных женщин.

Высокая частота анемии у беременных женщин и возможные осложнения (повышение перинатальной смертности, задержка развития плода, внутриутробная гипоксия, неонатальная асфиксия и слабость родовой деятельности) делают данную проблему чрезвычайно актуальной и требуют углубленного изучения патогенеза анемического синдрома, а также совершенствования ме-

тодов лабораторной диагностики, направленных на современную профилактику и лечение анемии беременных.

Обмен железа и роль ферритина. Железо в организме представлено тремя основными пулами. Функциональный пул представляет собой активные метаболические формы железа в виде гемоглобина, миоглобина, цитохромов и других гемовых ферментов. Из общего количества железа (3–4 г) на долю данного пула приходится около 70%, то есть 2,1–2,8 г [4]. Транспортный пул железа представлен трансферрином — негемовым белком плазмы, относящимся к гликопротеинам, который связывает ионы железа в плазме и переносит его к клеткам различных органов и систем. Железо, связанное с трансферрином, составляет 3–4 мг (0,1% от общего количества железа в организме) [55]. Интенсивность синтеза трансферрина регулируется содержанием железа в организме в обратно пропорциональной зависимости от содержания ферритина [5]. Период полураспада трансферрина составляет 7–10 дней, а связанного с железом — от 90 до 120 минут [4, 6].

Третий пул железа представлен резервными формами в виде ферритина и гемосидерина. Ферритин представляет собой ферропротеин с молекулярной массой 40 кДа, состоящий из атомов железа и белка сферической формы апоферритина, четвертичная структура которого включает 24 субъединицы. Одна молекула апоферритина способна запастись до 4500 атомов железа.

В условиях избытка железа железосодержащее ядро ферритина трансформируется в полукристаллический гемосидерин, который представляет собой нерастворимую в воде фракцию ферритина [13].

На долю резервного пула приходится около 1 г железа: 0,6 г запасается в виде ферритина, 0,4 г предста-

влено гемосидерином. В отличие от ферритина, гемосидерин трудно мобилизуется для нужд организма матери и плода.

По данным C.Roy et al. (2000), абсорбция железа в кишечнике регулируется сывороточным ферритином и трансферрином. Железо из просвета кишечника с помощью белков переносчиков проникает в плазму крови. Ферритин, содержащийся в энтероците, конкурирует в процессе перехода железа из клетки слизистой оболочки кишечника в плазму, и эффективность этой конкуренции определяется количеством ферритина, находящегося в энтероците. При высоком содержании железа в энтероците биосинтез ферритина усиливается, последний откладывается в цитоплазме, в результате пул ферритина в энтероците увеличивается. В процессе слущивания клеток слизистой оболочки кишечника, содержащийся в них ферритин теряется. При дефиците железа синтез ферритина угнетен и, в результате большая часть железа, поступающего энтерально, попадает в кровь [7].

Кроме клеточного барьера слизистой оболочки кишечника, в организме нет других эффективных экскреторных систем и поэтому железо, попадая в кровь и распределяясь в различных органах и тканях, теряется только при потере крови и, в очень небольшом количестве, — с эпителием кожи и волосами [4, 53].

M.Cazzolla (2004) высказал предположение о существовании эритропоэтической регуляции абсорбции железа в условиях неэффективного эритропоэза, говоря о растворимом компоненте плазмы, который передает сигналы от эритроидных клеток костного мозга клеткам слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [8].

Эритропоэз при беременности. Концентрация эритропоэтина в материнской крови является предметом систематического изучения. Полагают, что уровень эритропоэтина в организме матери за период беременности существенно повышается и ко времени родов превышает таковой небеременной женщины, не имеющей дефицита железа, в 2–4 раза. Менее понятно, в какие сроки беременности начинается увеличение концентрации эритропоэтина. R.Ireland et al. считают, что количество эритропоэтина увеличивается с ранних сроков беременности, тогда как исследования T.Narstad et al. свидетельствуют в пользу второй половины беременности [9, 10]. Не определены и механизмы, запускающие этот процесс. Такие известные стимулы, как гипоксия тканей, анемия или снижение перфузии тканей или почек, не характерны для условий нормально протекающей беременности. В качестве наиболее вероятных стимулов могут рассматриваться гормоны, в особенности плацентарный лактоген и хорионический гонадотропин человека [11]. Таким образом, выраженная обратная корреляция между концентрацией эритропоэтина и уровнем гемоглобина, существующая вне беременности, на фоне беременности или отсутствует или выражена очень слабо [35].

Тем не менее, можно однозначно сказать, что в отсутствие анемии у беременной женщины наблюдается гиперпролиферативный эритропоэз, направленный на увеличение объема эритроцитарной массы во II и III

триместрах. В случаях ЖДА наблюдается неэффективный эритропоэз, то есть при достаточном биосинтезе эритропоэтина наблюдается недостаток железа и в результате происходит созревание гипохромных эритроцитов с укороченным периодом жизни. Ряд авторов наблюдали подавление продукции эритропоэтина при анемии беременных, что связано с наличием у них инфекционного процесса или тяжелой соматической патологии [51]. В этом случае можно говорить о наличии у беременных с анемическим синдромом третьего варианта эритропоэза, носящего гипопролиферативный характер.

Патогенез анемии беременных. В последние годы в зарубежной [12, 50, 51] и отечественной [13, 14] литературе интенсивно обсуждают вопросы патогенеза анемического синдрома у беременных. Так, ряд авторов полагают, что резистентные к ферротерапии формы анемии беременных протекают по типу анемии хронических заболеваний. Патогенез таких форм малокровия у беременных женщин сходен с патогенезом анемического синдрома у больных хронической почечной недостаточностью. Характерной чертой анемии, связанной с хроническими заболеваниями, является нарушение метаболизма железа, выражающееся в его перераспределении из сосудистого русла в места депонирования в ретикулоэндотелиальной системе [54]. Следствием данного процесса является снижение количества железа, доступного для эритропоэза, который в результате приобретает гипопролиферативный характер и продукция эритроцитов происходит в условиях относительного дефицита железа.

Следует учитывать, что липополисахариды, γ -интерферон и ФНО- α стимулируют экспрессию специального трансмембранного белка DMT-1, ответственного за однонаправленный перенос ионов железа в клетку, в результате чего возрастает интенсивность поступления железа в активированные макрофаги. Указанные провоспалительные агенты также способствуют удержанию железа в макрофагах путем угнетения экспрессии ферропортина, белка, участвующего в однонаправленном транспорте ионов железа из клетки, блокируя, таким образом, высвобождение железа из клеток ретикулоэндотелиальной системы [17]. В результате происходит усиленное депонирование железа в клетках в виде ферритина.

В развитие анемии вносят вклад и провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-10, путем стимуляции захвата железа макрофагами, опосредованного трансферрином и с помощью повышения синтеза ферритина [48].

Установлено, что вследствие угнетающего влияния α -, β -, γ -интерферонов, ФНО- α и интерлейкина-1 нарушаются процессы пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников эритропоэза — бурстобразующих единиц и более зрелых колониеобразующих клеток костного мозга [18, 25]. Интенсивность поступления эритропоэтина в кровотоки находится в обратной зависимости от уровня тканевой оксигенации и концентрации гемоглобина. Отмечена полулогарифмическая зависимость между высвобождением эритропоэтина (логарифмическая) и степенью анемии (линейная). Интенсивность продукции

эритропоэтина при анемии, связанной с хроническими заболеваниями, не соответствует степени выраженности анемии на фоне большинства лежащих в ее основе патологических состояний [19, 20].

Отмечено угнетение воспалительными цитокинами процесса действия эритропоэтина на эритроидную клетку-предшественницу путем ингибиции фосфорилирования тирозинкиназы [21].

Провоспалительные цитокины угнетают пролиферацию клеток-предшественников эритропоэза, одновременно снижая чувствительность рецепторов к эритропоэтину и ограничивая доступ железа к синтезу эритроцитов и гемоглобина. В результате происходит дальнейшее уменьшение чувствительности к эритропоэтину. Усиление фагоцитоза эритроцитов при воспалении и непосредственное повреждающее воздействие, оказываемое цитокинами и свободными радикалами на красные клетки крови, сокращают период жизни эритроцитов [22].

Выяснению взаимоотношений между влиянием иммунной системы на обмен железа и развитием анемии, связанной с хроническими заболеваниями, способствовало открытие белка острой фазы воспаления гепсидина, состоящего из 25 аминокислот и участвующего в регуляции метаболизма железа. Синтез гепсидина клетками печени стимулируют липополисахариды и интерлейкины 1 и 6 [23], а угнетает ФНО- α . Наследственное либо конституциональное повышение экспрессии гепсидина приводит к развитию тяжелой железодефицитной анемии [26]. В экспериментах на мышах было показано, что при дефиците гепсидина воспалительный процесс не сопровождается гипоферемией, что позволяет предположить его основную роль в нарушении распределения железа путем снижения абсорбции в 12-перстной кишке и препятствия высвобождению железа из макрофагов [27].

Ферропортин служит своего рода рецептором для гепсидина, при их взаимодействии происходит блокада транспорта ионов железа в клетку за счет интерканализации и последующего разрушения ферропортина [25, 26, 28]. D.A.Weinstein et al. (2002) определили, что рефрактерные к лечению препаратами железа формы анемии связаны с чрезмерной продукцией гепсидина и напоминают по патогенезу анемию хронических болезней [29].

Таким образом, можно сказать, что на сегодняшний день гепсидин является наиболее вероятным кандидатом на роль гормона, регулирующего обмен железа.

Для уточнения роли гепсидина при анемии K.Schulze et al. (2008) обследовали 149 беременных женщин, исследуя у них уровень гепсидина, гемоглобина, эритропоэтина, С-реактивного белка, сывороточного ферритина и других показателей обмена железа. В результате была установлена прочная связь между концентрацией гепсидина и сывороточного ферритина у беременных женщин с анемическим синдромом и отсутствие связи между уровнями гепсидина, гемоглобина, С-реактивного белка и эритропоэтина [30]. Предполагается, что усиленная продукция гепсидина у беременных женщин может быть связана с хронической инфекцией, аутоиммунными заболеваниями и курением [31].

Таким образом, гепсидин, вырабатываемый в избытке, снижает абсорбцию железа и способствует его задержке в макрофагальной системе («ловушка для железа») за счет нарушения работы ферропортина. И наоборот, пониженный уровень гепсидина благоприятно влияет на абсорбцию железа и сокращение его задержки (уменьшение запасов) в макрофагах [25].

Исходя из сказанного, можно выделить несколько патогенетических форм анемического синдрома у беременных женщин: 1) классическая ЖДА беременных, 2) анемия беременных, связанная с перераспределением железа в форме ферритина в клетки ретикулоэндотелиальной системы с подавлением эритропоэза на фоне воспаления или хронической соматической патологии. Очевидно, что последний вариант малокровия будет устойчив к лечению препаратами железа, так как при этой форме имеется не истинный, а относительный дефицит железа, обусловленный его усиленным депонированием внутри клеток. Эти данные необходимо учитывать при выборе тактики лечения анемии и назначении препаратов железа, чтобы избежать развития синдрома перегрузки железом у пациенток с относительным дефицитом железа.

Диагностика анемического синдрома. Диагностика анемического синдрома у беременных женщин складывается из данных анамнеза, физикального обследования и клинико-лабораторных показателей. Учитывая появление клинической картины анемического синдрома лишь при средней степени тяжести анемии, очевидна ведущая роль оценки лабораторных показателей обмена железа и гемограммы для раннего скрининга дефицита железа и диагностики анемии беременных.

На первом этапе в диагноз включают определение следующих классических параметров: концентрация гемоглобина, концентрация гематокрита, среднее количество гемоглобина в эритроците (МСН), средний объем эритроцитов (MCV), количество эритроцитов, в некоторых случаях — количество ретикулоцитов. Следует отметить, что и уровень гемоглобина, и такие параметры эритроцитов как MCV и МСН, обладают низкой чувствительностью и низкой специфичностью при железодефицитных состояниях. По данным многих авторов, эти показатели претерпевают значительные изменения только в случае длительной, клинически выраженной недостаточности железа [50–52, 55, 56]. В неясных случаях для диагностики необходимо использовать более специфичные и чувствительные тесты, особенно, когда задача состоит в раннем выявлении железодефицитного состояния и предотвращении развития железодефицитной анемии.

В этих случаях ведущую роль отводят таким специфическим параметрам метаболизма железа, как концентрация сывороточного ферритина, доля гипохромных эритроцитов и содержание гемоглобина в ретикулоцитах (СНг), железо сыворотки крови, общая железосвязывающая способность сыворотки, трансферрин, насыщение трансферрина, сывороточные рецепторы к трансферрину.

Определение концентрации сывороточного железа и уровня насыщения трансферрина не патогномичны

для анемического синдрома как у беременных, так и у небеременных женщин [35]. Сывороточное железо подвержено значительным суточным колебаниям, снижается после 12 ч, достигает самого низкого уровня около 21 ч, а максимально высокие концентрации сывороточного железа наблюдаются между 7 и 10 часами [32]. Кроме того, к достоверному снижению сывороточной концентрации железа приводит взятие крови во время менструации или во время острого или хронического воспалительного процесса. Повышению сывороточного железа способствует прием витаминов и препаратов железа. В свою очередь, определение уровня насыщения трансферрина во многом зависит от концентрации железа в плазме крови. Однако сниженная концентрация сывороточного железа при нормальных показателях насыщения трансферрина позволяет заподозрить у беременной женщины анемию хронических болезней [52].

Современные гематологические анализаторы позволяют подсчитать и сгруппировать эритроциты в соответствии с размером и содержанием в них гемоглобина с помощью флуцитометрии, а также измерить процентное отношение каждой категории клеток к общему количеству эритроцитов и определить долю гипохромных эритроцитов. По данным ряда авторов, в период неосложненной беременности количество гипохромных эритроцитов составляет менее 5% от общего числа эритроцитов, а концентрация гемоглобина в ретикулоцитах находится в пределах 27,7–35,0 пкг [33, 34]. Однако популяция гипохромных эритроцитов может превышать 50% в случае клинически выраженной железодефицитной анемии или вследствие развития так называемого функционального дефицита железа, при котором для синтеза гемоглобина в пересчете на каждый эритроцит доступно слишком малое количество железа. Методы подсчета количества гипохромных эритроцитов и содержания гемоглобина в ретикулоцитах достаточно точны и легко воспроизводимы. Оба эти показателя подходят как для выявления железодефицитных состояний, так и для оценки эффективности лечения, поскольку доля гипохромных эритроцитов быстро уменьшается на фоне эффективной терапии [25, 34].

Данные, подтвержденные многочисленными исследованиями о том, что уровень ферритина в крови очень точно отражает запасы железа в организме, сделали этот показатель «золотым стандартом» для оценки количества депонированного железа в организме [35, 57]. Каждый микрограмм ферритина соответствует примерно 8 мг депонированного железа.

Нормальные концентрации сывороточного ферритина у детей и подростков от 4 мес. до 16 лет составляют 50–150 нг/мл (или мкг/л); у мужчин 30–400 нг/мл, у женщин в менопаузе нормальный уровень ферритина становится сходным с мужским [36].

Однако в литературе имеются достаточно различные представления относительно норм ферритина в сыворотке крови у беременных женщин и женщин репродуктивного возраста. Большинство авторов считают нормальной концентрацией сывороточного ферритина для беременных и женщин репродуктивного возраста

15–150 нг/мл [37–39], другие авторы придерживаются норм в пределах 15–50 нг/мл [35, 36]. Т.В.Казюкова и соавт. (2000) считают, что уровень сывороточного ферритина менее 12–15 мкг/л свидетельствует о явном дефиците железа в депо [40]. J.Pitkin et al. (2003) считают нормальными концентрации ферритина у беременных женщин в пределах 10–68 нг/мл [14, 41].

Такое различие, по-видимому, объясняется влиянием на уровень сывороточного ферритина различных факторов — воспалительные и аутоиммунные процессы (ревматоидный артрит), злокачественные образования.

Обобщая эти данные, можно полагать, что уровень ферритина 15 нг/л и ниже во время беременности свидетельствует об истощении депо железа, что отражается на показателях гемограммы (снижение гемоглобина) и показателях обмена железа (сывороточное железо, ОЖСС и др.). При уровне ферритина выше 50 нг/л следует считать запасы женщины достаточными, а развитие анемии во время беременности — маловероятным.

При скрытом дефиците железа и анемии увеличивается количество рецепторов к сывороточному трансферрину, а наличие инфекционного процесса у беременной мало влияет на этот показатель обмена железа [42]. Определение концентрации рецепторов к сывороточному трансферрину и уровня сывороточного ферритина наиболее точно отражает объем депонированного железа в организме [43, 49].

Тем не менее, было установлено, что концентрация сывороточных трансферриновых рецепторов (сТФР) не только является маркером дефицита железа, но и отражает активность эритропоэза, возрастая после 12–15 недель, что соответствует физиологическому пику эритропоэтической активности при нормально протекающей беременности. Таким образом, определение концентрации сТФР для диагностики анемии у беременных женщин можно рекомендовать лишь на ранних сроках беременности, еще до развития выраженной гемодилуции и повышения активности эритропоэза [14, 44, 45].

Заключение. По современным представлениям о патогенезе анемического синдрома у беременных можно говорить, что ЖДА беременных представляет собой сложную группу анемий смешанного генеза, включающую как истинный дефицит железа, так и относительный, обусловленный внутриклеточным накоплением ферритина и переходом гиперпролиферативного или неэффективного эритропоэза в гипопролиферативный, связанный с подавлением синтеза эритропоэтина в костном мозге провоспалительными цитокинами [46, 47, 51]. Полипептидный гормон гепсидин является одним из главных регуляторов содержания железа в организме, однако его роль в контроле энтероцитарного, плацентарного и макрофагального метаболизма железа при акушерской патологии предстоит выяснить в будущих исследованиях.

Подходящая комбинация лабораторных тестов позволит своевременно выявить дефицит железа у беременной или верифицировать правильный патогенетический вариант анемического синдрома.

Литература:

1. *Serum transferrin receptor for the detection of iron deficiency in pregnancy* / Carriaga M.T., Skikne B.S., Finley B. et al. // *Am. J. Clin. Nutr.*— 1991.— Vol. 54, № 6.— P. 1077–1081.
2. *Iron status in Danish women, 1984–1994: a cohort comparison of changes in iron stores and the prevalence of iron deficiency and iron overload* / Milman N., Byg K.E., Ovesen L. [et al.] // *Eur. J. Haematol.*— 2003.— Vol. 71, № 1.— P. 51–61.
3. *Reducing risks, promoting healthy life* / World Health Organization: report.— Geneva: WHO, 2002.— P. 1–248.
4. *Алексеев Н.А. Анемии* / Алексеев Н.А.— СПб.: Гиппократ, 2004.— 512 с.
5. *Lejeune C. Instability also has perinatal consequences: pediatricians can and must act* / Lejeune C. // *Arch. Pediatr.*— 1998.— Vol. 5, № 3.— P. 251–254.
6. *Гуревич К.Я. Человеческий рекомбинантный эритропоэтин (Эпокрин®) в лечении анемии: практ. рук.* / Гуревич К.Я.— СПб.: Фолиант, 2001.— 80 с.
7. *Interactions of the ectodomain of HFE with the transferrin receptor are critical for iron homeostasis in cells* / Roy C.N., Carlson E.J., Anderson E.L. et al. // *FEBS letters.*— 2000.— Vol. 484, № 3.— P. 271–274.
8. *Cazzola M. Erythropoietin pathophysiology and erythropoietin deficiency anemia.* / Cazzola M. // *The hematology journal: the official journal of the European Haematology Association.*— 2004.— Vol. 5, № 3.— P. 100–103.
9. *Fetal and maternal erythropoietin levels in normal pregnancy* / Ireland R., Abbas A., Thilaganathan B. et al. // *Fetal diagnosis and therapy.*— 1992.— Vol. 7, № 1.— P. 21–25.
10. *Harstad T.W. Serum erythropoietin quantitation in pregnancy using an enzyme-linked immunoassay* / Harstad T.W., Mason R.A., Cox S.M. // *American journal of perinatology.*— 1992.— Vol. 9, № 4.— P. 233–235.
11. *Carretti N. Maternal serum levels of human chorionic somatotropin correlates with transferrin and erythropoietin in pregnancy* / Carretti N., la Marca A. // *Gynecologic and obstetric investigation.*— 2002.— Vol. 53, № 1.— P. 28–31.
12. *Alper B.S. Using ferritin levels to determine iron-deficiency anemia in pregnancy* / Alper B.S., Kimber R., Reddy A.K. // *The Journal of family practice.*— 2000.— Vol. 49, № 9.— P. 829–832.
13. *Репина М.А. Анемия беременных (подходы к диагнозу и лечению)* / М. А.Репина, Г.Ф.Сумская. // *Методические рекомендации* — СПб.: ООО «НЕВА-ЛЮКС», 2001.— 24 с.
14. *Демихов В.Г. Анемия беременных: дифференциальная диагностика и патогенетическое обоснование терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук.*— Рязань, 2003.
15. *Alvarez-Hernández X. Induction of hypoferremia and modulation of macrophage iron metabolism by tumor necrosis factor* / Alvarez-Hernández X., Licéaga J., McKay I.C., Brock J.H. // *Laboratory investigation.*— 1989.— Vol. 61, № 3.— P. 319–322.
16. *Andrews N.C. Iron transport across biologic membranes* / Andrews N.C., Fleming M.D., Gunshin H. // *Nutrition review. Mother and child.*— 1999.— Vol. 57, № 4.— P. 114–123.
17. *Ludwiczek S. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells* / Ludwiczek S., Aigner E., Theurl I., Weiss G. // *Blood.*— 2003.— Vol. 101, № 10.— P. 4148–4154.
18. *Means R.T. Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease* / Means R.T. Jr. // *Curr. Hematol. Rep.*— 2003.— Vol. 2, № 2.— P. 116–121.
19. *Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer* / Miller C.B., Jones R.J., Piantadosi S. et al. // *N.Engl. J. Med.*— 1990.— Vol. 322, № 2.— P. 1689–1692.
20. *Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis* / Cazzola M., Ponchio L., de Benedetti F. et al. // *Blood.*— 1996.— Vol. 87, № 11.— P. 4824–4830.
21. *A novel SHP-1/Grb2-dependent mechanism of negative regulation of cytokine-receptor signaling: contribution of SHP-1 C-terminal tyrosines in cytokine signaling* / Minoo P., Zadeh M.M., Rottapel R. et al. // *Blood.*— 2004.— Vol. 103, № 4.— P. 1398–1407.
22. *Spivak J.L. Iron and the anemia of chronic disease.* / Spivak J.L. // *Oncology (Williston Park).*— 2002.— Vol. 16, № 10.— P. 25–33.
23. *Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein* / Nemeth E., Valore E.V., Territo M. et al. // *Blood.*— 2003.— Vol. 101, № 7.— P. 2461–2463.
24. *Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6* / Lee P., Peng. H., Gelbart T. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2005.— Vol. 102, № 6.— P. 1906–1910.
25. *Muñoz M. An update on iron physiology.* / Muñoz M., Villar I., Garcí`a-Erce J.A. // *World J. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 15, № 37.— P. 4617–4626.
26. *Hepcidin regulates iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization* / Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J. et al. // *Science.*— 2004.— Vol. 306.— P. 2090–2093.
27. *Effect of hepcidin on intestinal iron absorption in mice* / Laftah A.H., Ramesh B., Simpson R.J. et al. // *Blood.*— 2004.— Vol. 103, № 10.— P. 3940–3944.
28. *Franchini M. Platelet count increase following phlebotomy in iron overloaded patients with liver cirrhosis* / Franchini M. // *Hematology.*— 2003.— Vol. 8, № 4.— P. 259–262.
29. *Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: Implications for the anemia of chronic disease* / Weinstein D.A., Roy C.N., Fleming M.D. et al. // *Blood.*— 2002.— Vol. 100, № 10.— P. 3776–3781.

30. *Hepcidin* and iron status among pregnant women in Bangladesh / Schulze K.J., Christian P., Ruczinski I. et al. // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*— 2008.— Vol.17, № 3.— P. 451–456.
31. *The effect* of tobacco smoking during pregnancy on concentration of pro-hepcidin and some parameters of iron metabolism in matched-maternal cord pairs / Chéchowska M., Lewandowski L., Ambroszkiewicz J. et al. // *Przegl. Lek.*— 2008.— Vol. 65, № 10.— P. 474–478.
32. *Dale J.C.* Diurnal variation of serum iron, iron-binding capacity, transferrin saturation, and ferritin levels / Dale J.C., Burritt M.F., Zinsmeister A.R. // *Am. J. Clin. Pathol.*— 2002.— Vol. 117, № 5.— P. 802–808.
33. *Intravenous* iron sucrose in two pregnant women with inflammatory bowel disease and severe iron deficiency anemia / Krafft A., Breymann C., Huch R. et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*— 2000.— Vol. 79.— P. 720–722.
34. *Thomas C.* Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency / Thomas C., Thomas L. // *Clin. Chem.*— 2002.— Vol. 48, № 7.— P. 1066–1076.
35. *Huch R.* Anaemia in pregnancy and the puerperium / Huch R., Breymann C.— 2nd ed.— Bremen: Uni-Med, 2005.— 96 p.
36. *Breymann C.* Iron deficiency and anaemia in pregnancy: modern aspects of diagnosis and therapy / Breymann C. // *Blood Cells. Mol. Dis.*— 2002.— Vol. 29, № 3.— P. 506–521.
37. *Mehta A.* Haematology at a Glance / Mehta A., Hoffbrand V.— 3rd ed.— N.-Y.: Wiley–Blackwell, 2009.— 128 p.
38. *ABC of Clinical Haematology* / eds. Provan D.— 3rd ed.— London: BMJ Books, 2007.— 112 p.
39. *Lewis S.M.* Dacie and Lewis Practical Haematology / Lewis S.M., Bain B. J., Bates I.— 10th ed.— Philadelphia: Churchill Livingstone, 2006.— 736 p.
40. *Новые возможности* ферротерапии железодефицитной анемии / Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Калашникова Г.В. и др. // *Клинич. фармакол. и терапия.*— 2000.— № 2 — С. 88–91.
41. *Pitkin J.* Obstetrics and Gynecology / Pitkin J., Peattie A., Magowan B. A.— 1st. ed.— Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003.— 172 p.
42. *Krafft A.* Impact of parturition on iron status in nonanaemic iron deficiency / Krafft A., Huch R., Breymann C. // *Eur. J. Clin. Invest.*— 2003.— Vol. 10.— P. 919–923.
43. *Beutler E.* Iron deficiency and overload. / Beutler E., Hoffbrand A.V., Cook J.D. // *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program.)*— 2003.— Vol. 40.— P. 40–61.
44. *Haram K.* Foetal growth retardation / Haram K., Gjelland K. // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.*— 2007.— Vol. 127, № 20.— P. 2665–2669.
45. *Serum* levels of erythropoietin and soluble transferrin receptor in the course of pregnancy in non beta thalassaemic and beta thalassaemic women / Bianco I., Mastropietro F., D'Asero C., [et al.] // *Haematologica.*— 2000.— Vol. 85, № 9.— P. 902–907.
46. *Демихов В.Г.* Уровни сывороточного эритропоэтина при различных видах анемий у беременных / Демихов В.Г., Камушкина О.Н., Павлов А.Д. // *Тезисы докладов X Российского национального конгресса «Человек и лекарство».*— М., 2003.— С. 169.
47. *Анемия* хронических заболеваний. / Козловская Л., Рамеев В., Чеботарева Н. [и др.] // *Врач.*— 2006.— № 4.— С. 17–20.
48. *Tilg H.* Role of IL-10 for induction of anemia during inflammation / Tilg H., Ulmer H., Kaser A., Weiss G. // *J. Immunol.*— 2002.— Vol. 169, № 4.— P. 2204–2209.
49. *Cook J.D.* The quantitative assessment of body iron / Cook J.D., Flowers C.H., Skikne B.S. // *Blood.*— 2003.— Vol. 101, № 9.— P. 3359–3364.
50. *Dale J.C., Ruby S.G.* Specimen collection volumes for laboratory tests / Dale J.C., Ruby S.G. // *Arch. Pathol. Lab. Med.*— 2003.— Vol. 127, № 2.— P. 162–168.
51. *Breymann C.* Anaemia in pregnancy and the puerperium / Breymann C., Huch R.— 3rd ed.— Bremen: Uni-Med, 2008.— 96 p.
52. *Williams* hematology / Lichtman M.A., Williams W.J., Beutler E. et al. 7th ed.— N.-Y.: McGraw-Hill Professional, 2005.— 1856 p.
53. *Normal* iron metabolism and the pathophysiology of iron overload disorders / Siah C.W., Ombiga J., Adams L.A. et al. // *Clin. Biochem. Rev.*— 2006.— Vol. 27, № 1.— P. 5–16.
54. *Nemeth E.* Heparin and iron-loading anemias / Nemeth E., Ganz T. // *Haematologica.*— 2006.— Vol. 91, № 6.— P. 727–732.
55. *Iron* therapy with special emphasis on intravenous administration / Robert R., Crichton R.R., Danielson B.G. et al. — 4th ed.— Bremen: Uni-Med Verlag AG, 2008.— 128 p.
56. *Beutler E.* The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? / Beutler E., Waalen J. // *Blood.*— 2006.— Vol. 107, № 5.— P. 1747–1750.
57. *Cook J.D.* Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia / Cook J.D. // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*— 2005.— Vol. 18, № 2.— P. 319–332.

В редакцию журнала поступила критическая рецензия коллектива авторов на статью С.Л.Плавинского и С.И.Плавинской: «Потребление алкоголя и смертность мужчин в длительном проспективном исследовании», которую мы предлагаем вниманию читателей.

ПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ И СМЕРТНОСТЬ МУЖЧИН В ДЛИТЕЛЬНОМ ПРОСПЕКТИВНОМ ИССЛЕДОВАНИИ С.Л.ПЛАВИНСКОГО И С.И.ПЛАВИНСКОЙ: ОТСУТСТВИЕ ОШИБКИ В КОЛИЧЕСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ, НО ПРОБЛЕМЫ В ИХ ИНТЕРПРЕТАЦИИ

В.М.Школьников, Д.А.Леон, Е.М.Андреев, А.Ю.Гиль, О.А.Поликина, М.МакКи

ESTIMATING ALCOHOL CONTRIBUTION TO MEN MORTALITY IN PROSPECTIVE INVESTIGATION BY S.L.PLAVINSKI, S.I.PLAVINSKAYA: THE PROBLEMS IN RESULTS INTERPRETATION

V.M.Shkolnikov, D.A.Leon, E.M.Andreev, A.Yu.Gil. O.A.Polikina. M.McKee

Недавно опубликованное исследование С.Л.Плавинского и С.И.Плавинской «Потребление алкоголя и смертность мужчин в длительном проспективном исследовании» было направлено на оценку роли алкоголя в смертности российских мужчин. Значимость этой темы очевидна, учитывая крайне высокий уровень смертности в России с одной стороны и многочисленные исследования, демонстрирующие, что алкоголь является одним из ведущих факторов избыточной смертности в России, — с другой.

В этом кратком письме мы хотели бы обратить внимание читателей Вестника МАПО на определенное методологическое противоречие, имеющееся в выше-названном исследовании. Оно заключается в том, что хотя количественные расчеты, проведенные в этом исследовании, возможно, являются верными, основные выводы, сделанные авторами, в действительности не могут быть получены на основании этих расчетов.

Статья С.Л.Плавинского и С.И.Плавинской начинается со ссылок на две наши работы (Leon et al., 2007 and Chenet et al., 1998), а также на исследование Немцова (2002). Было верно отмечено, что все эти исследования пришли к выводу о том, что «алкоголь является одной из ведущих причин смерти» в России. Затем авторы представляют собственные данные и анализ, который показывает весьма умеренное влияние алкоголя на смертность среди мужчин в Санкт-Петербурге. В заключение авторы признают умеренное влияние употребления больших количеств алкоголя на несколько причин смерти, таких как насильственные причины, несчастные случаи и рак (но не на сердечно-сосудистые причины).

Методологически, проведенное С.Л.Плавинским и С.И.Плавинской исследование является классическим когортным исследованием, в котором мужчины в возрасте от 40 до 59 лет были проинтервьюированы (включая вопросы по употреблению алкоголя) в 1975–1979 гг., и на протяжении последующих трех десятилетий вплоть до 2000 года происходило наблюдение за их смертностью. Такой дизайн исследования не подходит для оценки алкогольных потерь среди российских мужчин. Исследования Немцова (2002), а также ряд других исследований (Mesle, Vallin, et al., 1996, Leon et al., 1997, Shkolnikov, Cornia et al., 1998,

Mesle, 2004 и многие другие) четко показали, что, начиная с антиалкогольной кампании М.С.Горбачева, в России наблюдались большие по размаху колебания показателей смертности в течение коротких интервалов времени, связанные в основном с изменениями смертности в трудоспособных возрастах от 15 до 60 лет. В связи с этим можно отметить следующие важные слабости дизайна исследования С.Л.Плавинского и С.И.Плавинской.

Во-первых, на момент первоначального интервью самым молодым участникам исследования было уже 40 лет. Это означает, что к началу наиболее значимого роста смертности в середине 1990-х годов, возраст практически всех участников исследования превышал 60 лет, причем большинству из них было 70 и более лет. Что, в свою очередь, означает, что в анализ не попала та самая смертность мужчин трудоспособного возраста, которая увеличилась в наибольшей степени и достигла самых высоких значений в 1990-х и 2000-х годах.

Во-вторых, когортный дизайн в основном предназначен для изучения влияния на смертность со стороны относительно стабильных паттернов риска. При этом считается, что фактор риска воздействует длительно и накапливается постепенно с течением времени. Это накопление, в конце концов, приводит к смерти. Такой дизайн исследования оптимален для изучения влияния на смертность курения. Алкогольная же смертность в России в основном связана с сильным эпизодическим воздействием фактора риска (ударных доз алкоголя), который существенно повышает риск смерти в течение коротких промежутков времени. Индивидуальный паттерн употребления алкоголя может значительно изменяться в течение короткого промежутка времени. Предполагается, что резкое увеличение российской смертности в 1990-х годах могло быть связано с быстрым и массовым распространением употребления алкоголя в больших дозах в течение короткого периода времени — порядка 2–3 лет. При рассмотрении кратковременных воздействий на смертность со стороны резко изменяющихся поведенческих паттернов базовая информация о потреблении алкоголя, собранная много лет назад — в 1970-х годах, — теряет свою ценность по мере увеличения времени, прошедшего с момента сбора первоначальных данных.

В-третьих, в 1970-х годах мужчины, включенные в исследование С.Л.Плавинского и С.И.Плавинской, были приглашены для интервьюирования и медицинского обследования в больницу. Такой метод формирования выборки всегда приводит к определенной селективности, так как представители популяционных групп, подверженных особенно высокому риску как злоупотребления алкоголем, так и ранней смерти, редко соглашаются принять участие в каком-либо эпидемиологическом исследовании. Показано, что лица, имеющие проблемы с алкоголем имеют очень низкие шансы оказаться в числе обследованных (Gmel и Rehm, 2004).

В-четвертых, использованные С.И.Плавинской и С.Л.Плавинским стандартные вопросы по частоте/количеству выпиваемых алкогольных напитков не выявляют наиболее опасные формы потребления алкоголя, имеющие распространение в России. Этот недостаток можно устранить, лишь дополнив стандартный набор вопросов о частоте и количестве потребляемого алкоголя более специфическими вопросами, направленными на такие проявления явного злоупотребления алкоголем, как запой или состояние тяжелого опьянения.

Четыре вышеперечисленных недостатка говорят о том, что в силу своего дизайна исследование С.Л.Плавинского и С.И.Плавинской не способно в полной мере оценить вклад алкоголя в смертность. Достаточно низкие показатели относительного риска со значениями 1,2–1,4, приводимые в результатах исследования, вероятно, отражают лишь часть совокупного риска, связанного с алкоголем, в то время как большая часть этого риска остается невидимой. В этом отношении исследование похоже на более ранние публикации Деева и соавторов (1998) и Деева и Школьников (2000), основанных на аналогичных данных Московской LRC когорты. Таким образом, результаты исследования С.Л.Плавинского и С.И.Плавинской корректно соответствуют когортным данным, но в ходе интерпретации этих результатов авторы не учли серьезные методологические ограничения, которые накладывают характер данных, и которые не позволяют сравнивать результаты этого исследования с исследованиями, предназначенными специально для оценки рисков, связанных с алкоголем.

В частности, в нашем исследовании, опубликованном в журнале «The Lancet» в 2007 г. (его русская версия была опубликована в журнале «Наркология» (Андреев и соавт., 2008) и более популярная версия может быть найдена на сайте Demoscope.ru по адресу <http://demoscope.ru/weekly/2007/0301/index.php>), результаты которого С.Л.Плавинский и С.И.Плавинская оспаривают, был использован совсем другой тип данных. Исследование было основано на данных Ижевского исследования семей, дизайн которого был специально предназначен для оценки взаимосвязи между опасными паттернами употребления алкоголя и смертностью среди мужчин в возрасте от 25 до 59 лет. Детальное

описание исследования приведено в статье Tomkins и соавт. (2007). Здесь мы лишь вкратце скажем, что это было популяционное исследование типа «случай-контроль». Случаи были отобраны случайным образом из генеральной совокупности всех смертей, которые произошли среди мужчин в возрасте от 25 до 59 лет в городе Ижевске. Интервью на предмет характеристик и особенностей поведения умерших проводились в течение 12–18 месяцев с момента смерти. Информаторы были близкие родственники случаев (в основном, — жены). В качестве контрольной группы были взяты мужчины того же возраста, случайным образом отобранные из населения города. Интервьюировались близкие родственники (жены) контролей.

Вопросник, использованный в Ижевском исследовании, имел множество вопросов по алкоголю, включая стандартные вопросы, а также вопросы о наиболее опасных формах употребления алкоголя, таких как запой, употребление спиртосодержащих жидкостей, не предназначенных для употребления в качестве спиртных напитков (непитьевого алкоголя), нахождение в состоянии сильного опьянения/алкогольной интоксикации, частый абстинентный синдром, засыпание в одежде из-за алкогольного опьянения и т.д. Такие виды поведения расценивались как проблемное употребление алкоголя.

Анализ собранных данных Ижевского исследования «случай-контроль» дал несколько важных результатов. В частности, было показано, что непьющие мужчины имели несколько увеличенный риск, равный 1,3, по сравнению с умеренно пьющими. Это указывает на то, что взаимосвязь между алкоголем и смертностью в нашем исследовании не являлась линейной (как это утверждают С.Л.Плавинский и С.И.Плавинская). Однако наиболее важным является то, что мы выявили очень высокие шести-девятикратные относительные риски, связанные с проблемными формами потребления алкоголя, в особенности с потреблением непитьевого алкоголя.

Такие высокие риски, наряду с распространенностью проблемного поведения, позволили нам прийти к выводу, что до 43% всех мужских смертей в возрасте от 25 до 54 лет может быть связано с алкоголем.

Стоит отметить, что недавно опубликованное исследование, проведенное Заридзе и соавторами (2009), которые применили сходный дизайн исследования типа «случай-контроль» на данных о 48 тысячах смертей в нескольких регионах России, привело к еще более высокой оценке алкогольной смертности.

Мы хотели бы закончить тем, что алкоголь является одним из серьезнейших вопросов в области российского общественного здоровья. Мы приветствуем тот факт, что больше и больше ученых в России и других странах уделяют внимание этой важной теме. Однако важно осознавать что сильные и слабые стороны применяемых методов исследования определяют те содержательные выводы, которые могут или не могут быть сделаны в каждом конкретном исследовании.

Литература

1. Leon D.A., Saburova L., Tomkins S., Andreev E., Kiryanov N., McKee M., Shkolnikov V.M. 2007. Hazardous Alcohol Drinking and Premature Mortality in Russia: a Population Based Case-Control Study. *The Lancet*. 2007. 369. P. 2001–2009.
2. Chenet L., McKee M., Leon D., Shkolnikov V., Vassin S. 1998: Alcohol and cardiovascular mortality in Moscow; new evidence of a causal association. *J Epidemiol. Community Health*. 52:772–74.
3. Nemtsov A.V. 1998: Alcohol-related human losses in Russia in the 1980s and 1990s. *Addiction*. 97:1413–25.
4. Mesle F., Shkolnikov V. M., Hertrich V., Vallin J. Tendences recentes de la mortalite par cause en Russie 1965–1994. Serie: Donees Statistiques, 2, INED, Paris, 1996, 140 p.
5. Leon D.A., Chenet L., Shkolnikov V., Zakharov S. et al. 1997: Huge variation in Russian mortality rates 1984–1994. Artefact, alcohol or what? *Lancet*, 350, p. 383–388.
6. Shkolnikov V. M., Cornia G. A., Leon D. A., Mesle F. 1998: Causes of the Russian Mortality Crisis: Evidence and Interpretations, *World Development*, 26, p. 1995–2011.
7. Mesle F. 2004. Mortality in Central and Eastern Europe: long-term trends and recent upturns, *Demographic Research*, Special Collection 2, Article 3. www.demographic-research.org.
8. Gmel G., Rehm J. 2004: Measuring alcohol consumption. *Contemporary Drug Problems*, 31: p. 467–540.
9. Deev A., Shestov D., Abernathy J., Kapustina A., Munina N., Irving S. Association of Alcohol Consumption to Mortality in Middle-Aged U.S. and Russian Men and Women. *AEP* 1998. — Vol. No. 3: p. 147–153.
10. Деев А. Школьников В. Неоднородность смертности: анализ индивидуальных данных. В кн.: Неравенство и смертность в России. Под ред. Школьников В., Андреева Е., Малеевой Т. Московский Центр Карнеги. 2000.
11. Андреев Е.М., Курьянов Н.А., Леон Д., Макки М., Томкинс С., Школьников В.М. 2008. Злоупотребление алкоголем и преждевременная смертность в России на примере Ижевска. *Наркология*. № 7 (79). С. 38–52.
12. Tomkins S., Shkolnikov V. M., Andreev E. M., Kiryanov N., D. A., McKee M., Saburova L. Identifying the determinants of premature mortality in Russia: overcoming a methodological challenge *BMC Public Health* 2007. 7:343.
13. Zaridze D., Brennan P., Boreham J., Boroda A., Karpov R., Lazarev A., Konobeevskaya I., Vladimir Igitov, Terechova V., Boffetta P., Peto R. 2009: Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48 557 adult deaths *Lancet* 2009; 373: 2201–2214.

На письмо В.М.Школьников и соавт. С.Л.Плавинский и С.И.Плавинская подготовили ответ.
Предлагаем его нашим читателям.

ОЦЕНКА ВКЛАДА ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ В СМЕРТНОСТЬ И МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ (Ответ В.М.Школьникову и соавторам)

¹С.Л.Плавинский, ²С.И.Плавинская

¹Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,

²НИИ экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург, Россия

ESTIMATING ALCOHOL CONTRIBUTION TO MORTALITY AND METHODOLOGICAL QUALITY OF STUDIES

(Reply to V.M. Shkolnikov et al.)

¹S.L.Plavinski, ²S.I.Plavinskaya

¹Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies

²Research Institute of Experimental Medicine, Ministry of Health and Social Development, Russia

© С.Л.Плавинский, С.И.Плавинская, 2009 г.

Мы с интересом ознакомились с письмом В.М.Школьников и соавт., в ответ на нашу работу, опубликованную в Вестнике СПбМАПО [1]. Авторы письма абсолютно справедливо указывают на наличие методологических проблем, которые характерны для когортных исследований, как, впрочем, и для всех обсервационных исследований, но по странному стечению обстоятельств, они игнорируют основной вопрос, поставленный в нашей статье — достаточно ли имеется данных для утверждения, что в популяции Российской Федерации связь между алкоголем и смертностью принципиально отличается от выявленной в других странах — от Соединенных Штатов Америки до Японии. Как отмечено в нашей статье, данные исследования в Санкт-Петербурге однозначно совпадают с данными метаанализа 34 проспективных когортных исследований, охвативших более одного миллиона человек, и суммарно наблюдавших почти 100 тысяч смертей (94 533), причем результаты совпадают вплоть до точки перегиба — уровня потребления алкоголя, при котором наблюдается минимальная смертность [10]. Авторы письма, соответственно, предполагают, что ситуация в Российской Федерации принципиально отличается от таковой в других странах, где проводились аналогичные исследования, и делают этот вывод, указывая на методологические сложности, свойственные когортным исследованиям, и предлагая опираться вместо них на исследования по типу случай-контроль с использованием прокси-респондентов (информаторов). Далее мы попытаемся объяснить, почему, с нашей точки зрения, этот подход не может быть признан адекватным, и должна сохраняться иерархия доказательности исследований, в которой когортные исследования стоят выше исследований по типу случай-контроль.

Для начала попробуем прокомментировать «важные слабости дизайна» исследования, благодаря которым, как считают В.М.Школьников и соавт., исследование «не способно в полной мере оценить вклад алкоголя в смертность».

1. «На момент первоначального интервью самым молодым участникам исследования было уже 40 лет. Это означает, что к началу наиболее значимого роста смертности в середине 1990-х годов, возраст практически всех участников исследования превышал 60 лет. Что, в свою очередь, означает, что в анализ не попала та самая смертность мужчин трудоспособного возраста, которая увеличилась в наибольшей степени и достигла самых высоких значений в 1990-х и 2000-х годах». Действительно, исследование (данный анализ¹) включало мужчин в возрасте 40–59 лет и не включало более молодых лиц. При этом следует отметить, что, согласно данным Росстата, более 85%² всех случаев смерти мужчин в Российской Федерации наблюдается среди лиц старше 40 лет, а если исключить смертность детей до 15 лет, то на анализируемую возрастную группу приходится 87% смертей или практически девять из каждых десяти [4]. Соответственно, на «неохваченную» группу 15–39 лет приходится около 12% всех смертей среди мужчин. Соответственно, исследование изучало как раз те группы, которые отличаются более высокой смертностью. К сожалению, далее авторы предъявляют претензии к дизайну исследования на основании ошибочного смешения относительного и абсолютного роста смертности в 1990-х годах. По данным Росстата [5] в середине 90-х годов рост смертности наблюдался во всех возрастах, и, например, среди мужчин старше 70 лет смертность выросла с 103,7 до 112,7 на 1000 человек, а в возрасте 65–69 лет — с 46,6 до 60,6 на 1000 чело-

¹ Программа липидных клиник в Санкт-Петербурге включала несколько групп обследованных — мужчины 40–59 лет, мужчины 20–39 и 60–69 лет, женщины 20–69 лет и вторую группу мужчин 20–59 лет (обследованных спустя десять лет после первой).

² 85,0% в 2005, 85,2% в 2004 и 85,6% в 2003 годах.

век. Несколько меньший, но, тем не менее, рост, наблюдался у женщин — от 22 до 26 на 1000 человек в возрасте 65–69 и от 77,9 до 85,6 на 1000 в возрасте старше 70 лет. При этом рост смертности в возрасте 35–39 лет у мужчин составил от 5,6 до 10,1 на 1000 человек, то есть, 4,5 на 1000 лиц данного возраста, что значительно меньше, чем в возрасте 65–69 лет (14 человек на 1000) и в возрасте старше 70 лет (9 человек на 1000 лиц соответствующего возраста). Относительный рост был наибольшим в младших возрастах, но абсолютный — в старших. По абсолютным числам прирост смертности среди пожилых женщин в середине 1990-х годов был равен приросту смертности среди молодых мужчин, а вот у пожилых мужчин он был значительно — в 2–3 раза — больше, чем у молодых мужчин¹. Соответственно, больше пострадали именно те возрастные группы, которые изучались в описанном нами исследовании и именно в тот период, когда отмечался подъем смертности.

2. «Когортный дизайн, в основном, предназначен для изучения влияния на смертность со стороны относительно стабильных паттернов риска». Ключевым в данном случае является определение термина «стабильный». Очевидно, если фактор риска резко меняется от одного временного периода к другому, оценить его влияние на смертность крайне сложно. Что же происходит, если уровни фактора риска меняются? Со временем те лица, которые были классифицированы, как лица высокого риска, будут мигрировать в группу среднего риска и то же самое будет происходить с лицами низкого риска, то есть будет наблюдаться хорошо известный статистический феномен «регрессии к среднему». Результатом регрессии к среднему будет являться потеря значимости факторами риска — смещение результата к нулевому. Чтобы это произошло — в случае потребления алкоголя — потребление в данном году не должно зависеть от потребления в предшествующем, грубо говоря, в каждый случайным образом выбранный год пациент имеет одинаковую вероятность оказаться как среди сильно пьющих, так и среди трезвенников и то, как он пил в прошлом году, не влияет на потребление в году текущем. Если это предположение справедливо, то алкоголь не вызывает зависимости, что противоречит нашим знаниям о нем. Если алкоголь является аддиктивным, то потребление в прошлые периоды определяет потребление в настоящий период, то есть «паттерн риска» является стабильным. Другое дело, что абсолютное потребление может меняться², но это уже не играет значимой роли, поскольку риск для сильно пьющих все равно должен оставаться большим, чем для непьющих или мало пьющих. Более того, регрессия к среднему не может объяснить появления U-образной зависимости между потреблением и смертностью. Можно отметить, что метаанализ Di Castelnuovo и соавт. [10] пока-

зал, что снижение смертности при умеренном потреблении алкоголя в сравнении с отсутствием потребления было больше выражено в коротких исследованиях (длительность наблюдения до 10 лет), а негативное действие потребления значительных количеств алкоголя в российской части программы липидных клиник было найдено только при анализе наблюдения за пациентами в течение 21,5 года [3], тогда как при 13-летнем наблюдении влияния алкоголя на смертность найти не удалось [12]. Если бы базовая информация теряла свою ценность по мере увеличения времени, прошедшего с момента сбора данных, как утверждают В.М.Школьников и соавт., наблюдалась бы прямо противоположная картина.

3. Далее В.М.Школьников и соавт. утверждают, что «алкогольная ... смертность в России в основном связана с сильным эпизодическим воздействием фактора риска (ударных доз алкоголя), который существенно повышает риск смерти в течение коротких промежутков времени. Индивидуальный паттерн употребления алкоголя может значительно изменяться в течение короткого промежутка времени. Предполагается, что резкое увеличение смертности в России в 1990-х годах могло быть связано с быстрым и массовым распространением употребления алкоголя в больших дозах в течение короткого периода времени — порядка 2–3 лет». У читателя может сложиться впечатление, что авторы письма говорят о четко установленном факте, именно поэтому они позволяют себе оставить это крайне важное утверждение без подтверждения ссылками на исследования. Однако нам не известны исследования, которые бы доказывали это положение. Корреляции между различными, зачастую сильно отличающимися друг от друга, см, например табл. 1 в [18], оценками потребления и смертностью не могут быть приняты как доказательства причинности, поскольку у роста смертности и потребления могут быть одни и те же социально-экономические причины.

Распространенность потребления алкоголя в 1990-х годах действительно повысилась. Согласно данным исследования в Новосибирске частое потребление алкоголя наблюдалось у 27% мужчин в 1985–1986 годах (разгар антиалкогольной кампании³) и поднялось до 38% в 1994–1995 [8]. Смертность среди трудоспособных мужчин в 1990–1995 годах повысилась в 1,68 раза [5]. Интересен тот факт, что отмеченным ростом распространенности потребления алкоголя просто нельзя объяснить такой рост смертности. Если бы алкоголь повышал риск смерти в 7 раз, то, чтобы объяснить наблюдавшиеся колебания смертности в трудоспособных возрастах, частота потребления должна была бы вырасти до 58%. При этом сила алкоголя как фактора риска должна была бы превышать значимость артериальной гипертензии и других факторов риска вместе взятых. Оче-

¹ В расчете на группу лиц одинаковой численности.

² На что указывают авторы письма.

³ очевидно, что ранее количество лиц, часто потреблявших алкоголь должно было быть больше, поэтому исследование в Новосибирске несколько завышает реальный прирост частоты частого употребления алкоголя.

видно, что столь сильный фактор риска было бы сложно пропустить и в когортных исследованиях, организованных в различных странах.

Вместе с тем существует ряд конкурирующих гипотез, в частности гипотеза психосоциального стресса, которая обсуждалась нами ранее [2, 20]¹ и была частично подтверждена в шведско-литовском исследовании LiViCordia [16]. Однако если истинной причиной роста смертности является психосоциальный стресс, то, что произойдет, если будет организовано ретроспективное исследование, измеряющее потребление алкоголя и смертность? Если среди умерших большее число лиц с высоким уровнем психосоциального стресса, который они пытались устранить потреблением алкоголя [19], то будет найдена связь между алкоголем и смертностью. Но причиной смерти будет являться не алкоголь, а другие патофизиологические изменения, ассоциированные с психосоциальным стрессом, например, ускоренное развитие атеросклероза вследствие снижения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности [22]. Ретроспективное исследование не сможет выявить подобную зависимость и даст ошибочное заключение, что между алкоголем и смертностью имеется связь. Если, с другой стороны, будет организовано проспективное исследование, то чем больше времени будет проходить между моментом измерения и наступлением исхода, тем слабее будет «ситуационная» ассоциация и сильнее будет влияние «стабильных паттернов», то есть причинно-следственных связей. Соответственно, если алкоголь является очень сильным фактором риска, это бы было замечено в проспективных исследованиях на малых сроках наблюдения, а если он не очень сильный фактор, то ретроспективные исследования могут ошибочно повысить его значимость. С этой точки зрения проспективные когортные исследования предпочтительнее, чем ретроспективные (случай-контроль).

4. «Мужчины, включенные в исследование, были приглашены для интервьюирования и медицинского обследования в больницу. Такой метод формирования выборки всегда приводит к определенной селективности, так как представители популяционных групп, подверженных особенно высокому риску как злоупотребления алкоголем, так и ранней смерти, редко соглашаются принять участие в каком-либо эпидемиологическом исследовании.» Для начала приходится выразить сожаление, что авторы письма, в особенности ведущий автор, который также был соавтором другой публикации, использовавшей результаты исследований программы липидных клиник², демонст-

рируют слабое знакомство с протоколом программы, но, тем не менее, считают для себя возможным указывать на его недостатки³. Пациентов не приглашали в больницу. В Санкт-Петербурге их приглашали для обследования в специально созданную для этого исследования лабораторию популяционного изучения атеросклероза отдела биохимии института экспериментальной медицины РАМН⁴. Приглашения на исследование первоначально рассылали, при отсутствии ответа (после двух писем), пытались осуществить контакт по телефону, а затем, при необходимости, посещали участников на дому, приглашая принять участие в исследовании, причем визиты зачастую были неоднократными. Именно поэтому в программе липидных клиник удалось добиться высокой частоты отклика, когда участие в исследовании приняли 78,1% сформированной выборки. Авторы письма умалчивают, что в цитируемых ими исследованиях случай-контроль, на основании которых они считают возможным принять решение о принципиальном отличии российских данных от мировых, отклик был значительно меньше, в случае исследования в Ижевске, например, он составил 62% в группе случаев и 57% в группе контролей [14].

5. «Использованные ... стандартные вопросы по частоте/количеству выпиваемых алкогольных напитков не выявляют наиболее опасные формы потребления алкоголя, имеющие распространение в России». По всей вероятности, В.М.Школьников и соавт. имеют в виду, что стандартный опрос, включавший выяснение обычного потребления алкоголя и потребления в последнюю неделю не акцентирует внимание на возможность ударного потребления алкоголя («binge drinking»⁵). Авторы письма не цитируют литературу, подтверждающую их убежденность в том, что наиболее опасные формы потребления алкоголя не коррелируют с общим потреблением алкоголя, хотя известны данные, противоречащие их точке зрения. Так, когортное исследование в Новосибирске, анализировавшее значимость ударного потребления алкоголя [21], выявило всего лишь пятипроцентное увеличение риска смерти в течение 9,5 лет у лиц с ударным потреблением, которое не достигало принятого уровня значимости (в сравнении с 60% ростом риска при частом потреблении алкоголя). Общенациональное исследование с большим размером выборки (13 500 человек) не выявило принципиально иной силы связи ударного потребления со смертностью (рост на 9% у мужчин), но показало, что рост достигает принятого уровня статистической значимости [9]. Несколько больше был эффект от еженедельного ударного потребления

¹ В этих работах показано, что значительный рост смертности в середине 90х годов был отмечен только у лиц с низким уровнем образования, и его не могли объяснить различия в потреблении алкоголя и не было отмечено признаков «алкогольного» генеза роста смертности, таких как рост смертности в выходные дни.

² Но не входивший в оригинальную группу исследователей.

³ Другим примером досадной небрежности авторов письма является утверждение, что исследование продолжалось до 2000 г., тогда как описываемые в статье результаты основаны на наблюдении вплоть до 2006 г.

⁴ Фактически, — амбулаторно-поликлиническое отделение.

⁵ Потребление значительных количеств алкоголя за раз, иногда неправильно переводится как «запойное» потребление.

алкоголя (рост смертности в 2,5 раза [13]¹, однако подобное потребление уже не сможет быть классифицировано как незначительное, и, соответственно, оценка среднего потребления за неделю будет являться, как минимумом аппроксимацией такого опасного потребления алкоголя как еженедельное ударное.

В целом приведенные данные, как нам кажется, должны показать, что имеющиеся методологические особенности когортных исследований не являются столь критичными и, в противоположность утверждению В.М.Школьников и соавт., эти исследования способны в достаточной мере оценить вклад алкоголя в смертность².

Теперь можно обратиться к самому важному вопросу, — какова альтернатива использованию данных крупных когортных исследований для изучения влияния алкоголя на смертность в Российской Федерации. В.М.Школьников и соавт. считают, что такой альтернативой являются исследования по типу случай-контроль с использованием прокси-респондентов, а именно исследование в Ижевске [14] и недавно опубликованное исследование в Бийске, Барнауле и Томске [7].

В принципе известно, что исследования по типу случай-контроль обладают большим числом методологических проблем, чем когортные исследования, поскольку в них выше вероятность возникновения ошибок отбора, измерений и вмешивающихся факторов [6]. Теоретически исследования по типу случай-контроль вообще могут привести к ошибочному признанию протективных факторов факторами риска. Можно представить ситуацию, при которой фактор А частично защищает от смерти (отсрочивает ее) при неблагоприятном сочетании факторов риска. Тогда, если исследование проводится, спустя, скажем 8 лет после начала действия этого неблагоприятного сочетания факторов риска, в живых останутся только те лица, у кого эти факторы сочетались с фактором А (и те, у кого этих факторов вообще не было). Соответственно, в группе умерших уже будут только лица с фактором А (ибо все с неблагоприятным спектром факторов риска умерли), а в группе контроля будут как лица с фактором А, так и без него (с благоприятным спектром факторов риска). Общий вывод будет таков, что фактор А является фактором риска, а не защитным фактором, каковым он является фактически. На самом деле фактор А просто позволил лицам с неблагоприятным спектром факторов риска дожить до времени проведения исследования. Проспективное исследование такой ошибки не допускает. Кроме того, в исследованиях по типу случай-контроль, ввиду их «мгновенности» и плохого учета вмешивающихся факторов, выше вероятность недооценки роли этиологических факторов. Представим крайне теоретиче-

скую ситуацию, что есть группа из X пациентов с фактором А и Y — без него. Фактор А укорачивает продолжительность жизни на один день. Все пациенты родились в один день и четверть из них (с дополнительным, этиологическим фактором Z) умрут в день t, если фактор А присутствует, и еще четверть — в день t+1, если он отсутствует. Если исследование по типу случай-контроль попадет на день t, оно признает А сильным фактором риска, если на день t+1. то фактор А будет признан протективным. В исследовании же проспективном, за счет анализа выживаемости будет показано, что до времени t кривые выживаемости во всех случаях одинаковы, а если исследование будет продолжаться дольше, чем время t+1, то и различия в один день будут четко установлены. Эти возможности реализуются не в каждом исследовании, но они являются трудно устранимой угрозой достоверности результатов исследований по типу случай-контроль.

Если перейти от теории к анализу упомянутых выше и цитируемых В.М.Школьниковым и соавт. статей, то надо обратить внимание на три основных методологических проблемы — отклик включенных в исследование, измерение потребления алкоголя, и адекватность подбора контрольных групп.

Отклик. В.М.Школьников и соавт. подробно описывают методологию исследования в Ижевске, однако, они не акцентируют внимание читателей, что из 2835 умерших в возрасте 25–54 года интервью с респондентами удалось провести только у 1750, а информация о потреблении алкоголя была получена лишь у 1638 человек [14]. Иными словами, в группе случаев (умершие молодые мужчины) данные о потреблении алкоголя отсутствовали у 42,3% лиц, первоначально включенных в выборку исследования, то есть в исследование вошел только один из двух мужчин данного возраста, умерший в Ижевске в период с 20 октября 2003 г. по 3 октября 2005 г. Каким было потребление алкоголя среди тех, для кого информантов не нашлось, — неизвестно, оно могло быть большим, а могло быть и меньшим. В зависимости от того, каким оно было, результат мог оказаться как завышенным, так и заниженным.

Далее, к умершим исследователи подобрали группу контроля (по возрасту) и получили информацию о потреблении алкоголя у этих лиц путем опроса их родственников (прокси-респондентов), проживавших вместе с ними. Отклик составил 57%, если анализировать согласие на интервью и 55,1%, если учитывать случаи, когда удалось получить информацию о потреблении алкоголя. Таким образом, обобщение результатов ижевского исследования вряд ли возможно, если в нем приняло участие лишь около половины намеченного числа респондентов.

¹ Лица, потребляющие более полбутылки водки еженедельно, в нашем исследовании также явно не оказывались в группе мало пьющих.

² Настоящий момент опубликованы данные когортных исследований программ липидных клиник (Москва и Санкт-Петербург), программы ВОЗ MONICA (Новосибирск) и общенациональной выборки, сформированной на основе Российского мониторинга здоровья и экономического положения населения (RLMS), охватившие около 40 тыс. человек и давшие примерно сходные результаты.

Еще меньшая доля от числа возможных случаев была включена в исследование в Бийске, Томске и Барнауле. От общего числа в 200 000 умерших в период с 1991 по 2001 год были отобраны 60 146 адресов, а интервью были проведены у 48 557 человек, то есть анализ основан на данных 24% случаев, которые явно не являются случайной выборкой и, соответственно, не могут быть использованы для описания всей популяции.

Оценка потребления. В.М.Школьников и соавт., особо отмечают, что дизайн ижевского исследования был «специально предназначен для оценки взаимосвязи между опасными паттернами употребления алкоголя и смертью», однако основным новшеством в методологии было использование опроса родственников (супруги, родители) относительно потребления алкоголя. Авторы считают, что это крайне эффективная методика, однако теоретически она сталкивается с очень серьезными проблемами.

Во-первых, очевидно, что родственники вряд ли могут точно измерить количество выпитого человеком, даже если он потребляет спиртные напитки только дома¹. Каждый, кто хоть раз сталкивался с особенностями потребления алкоголя в России знает, что очень часто алкоголь потребляется на пути с работы домой, в компании друзей, а в некоторых случаях — и на рабочем месте. Опрос прокси-респондентов никак не может принять во внимание тот факт, что мужчина работоспособного возраста проводит большую часть времени бодрствования вне дома и, соответственно, потребление алкоголя в этот период времени родственники определить не могут.

Во-вторых, как и во всех исследованиях по типу случай-контроль, опрос полагается на память респондента и возможны ошибки воспоминаний. В данном случае невозможно исключить вероятность того, что родственники умерших в случаях, если смерть была связана с алкоголем, завышали потребление². Тогда связь между потреблением алкоголя и смертностью могла искусственно возрастать. На то, что память респондентов не была чрезвычайно хорошей, указывают данные самого исследования, согласно которым уровень согласованности (измеренный при помощи коэффициента капша

Коэна³) для расчетной переменной, характеризующей общее количество алкоголя, потребляемого в форме алкогольных напитков, составил 0,51⁴. Коэффициент капша показывает, насколько два оценщика сходятся в своих точках зрения с учетом вероятности случайного совпадения результата [11]. Соответственно, можно утверждать, что согласие двух родственников по характеристике общего потребления алкоголя человеком достигается лишь в половине случаев (и это притом, что оценка и так была довольно грубой).

В исследовании в Бийске, Барнауле и Томске [7] родственники опрашивали о потреблении алкоголя лицами, многие из которых умерли более десяти лет назад. Поскольку в данном случае авторы исследования не проводили валидации оценок потребления, можно только предложить читателям вспомнить, сколько и какого алкоголя потреблял их родственник десять лет назад, чтобы понять, насколько точный измерительный инструмент использовался в этом исследовании.

Подбор контролей. В исследовании в Ижевске контроли подбирали к умершим пациентам на основании случайного отбора из избирательных списков с учетом возраста. Методология, таким образом, соответствовала той, что используется для формирования выборки в когортных исследованиях, исключая значительно более низкий отклик и все описанные выше проблемы, связанные с использованием прокси-респондентов. Несмотря на усилия по обеспечению сопоставимости случаев и контролей, для случаев (то есть умерших) жена (или сожительница) значительно реже была источником информации (59,2% случаев против 84,9% контролей), чем другие родственники (в первую очередь, матери), что указывает на значительно меньшую социальную адаптацию случаев в сравнении с контролями⁵. Более того, на учете в наркологическом диспансере находились 17% умерших и только 4% контролей (<http://demoscope.ru/weekly/2007/0301/tema03.php>). Даже эти данные позволяют усомниться в том, что в исследовании в Ижевске группы случаев и контролей были абсолютно одинаковы и, соответственно, вмешивающиеся факторы не могли оказать серьезного влияния на связь между потреблением алкоголя и смертностью⁶.

¹ Вопросы о состоянии интоксикации, абстинентном синдроме и засыпании в одежде вообще измеряют не потребление алкоголя, а соотношение между потреблением, толерантностью к алкоголю и типом потребляемых напитков.

² Авторы исследования в Ижевске использовали для проверки адекватности своего подхода корреляцию между показателями потребления, сообщенными родственниками, и фактом учета в наркологическом диспансере [15], однако вряд ли можно считать, что это свидетельствует о достоверности метода, поскольку родственники чаще всего знают, что человек состоит на учете, и, соответственно, будут допускать, что он потребляет алкоголь, генерируя корреляцию даже тогда, когда в реальности ее нет.

³ В 200 случаях, когда были опрошены два прокси-респондента.

⁴ <http://demoscope.ru/weekly/2007/0301/index.php>. Уровень согласия по потреблению непитьевого алкоголя был выше (0,86), но значительно выше он был по курению (0,96 у «случаев» и 0,87 у «контролей» [15]), что показывает, что потребление алкоголя измеряется значительно сложнее, чем курение.

⁵ интересно, что авторы ижевского исследования не учитывали уровень образования и состояние в браке контролей, хотя эта информация была бы ключевой для коррекции возможных различий между группами. Авторы ижевского исследования попытались сделать анализ для группы, где информантами были только жены/сожительницы, но это не решает основную проблему несопоставимости случаев и контролей.

⁶ Не стоит также забывать, что город Ижевск достаточно сильно отличается от других промышленных городов по национальному составу. 30% населения Ижевска составляют удмурты (<http://www.myizh.ru/cache/population.php>), представи-

Методологически еще более проблематично создание контрольной группы в исследовании в Бийске, Барнауле и Томске, на которое ссылаются В.М.Школьников и соавт. Случаями в этом исследовании считались те умершие, кто погиб от причин, по мнению авторов исследования, связанных с потреблением алкоголя или табака (отравления, несчастные случаи, неопределенные причины смерти, туберкулез, заболевания дыхательной системы, сердечно-сосудистые заболевания, болезни пищевода, желудка, печени и поджелудочной железы, за исключением сахарного диабета; злокачественные новообразования трахеи и бронхов, желудка, печени, мочевого пузыря и молочной железы).

Контролем являлись умершие от других злокачественных новообразований, доброкачественных опухолей, сахарного диабета, заболеваний нервной системы, психических заболеваний, не связанных с алкоголем, болезней почек и инфекционных и паразитарных болезней, кроме туберкулеза, гепатитов и пневмонии [7]. Иными словами это исследование не измеряло риск смерти в зависимости от потребления алкоголя, поскольку для общественного здоровья важно, сколько проживет человек, а не то, какой диагноз будет стоять в свидетельстве о смерти. Адекватное описание результатов должно было бы указывать, что в случае более высокого потребления алкоголя человек умрет, скорее, от ИБС, а не от диабета, и, учитывая, что умерший от ИБС мог быть старше умершего от диабета¹, этот вывод является абсолютно бессмысленным для оценки ситуации в Российской Федерации. По непонятным причинам авторы исследования не стали учитывать возраст смерти (частично лишь используется деление на умерших в возрасте до 54 лет и старше) и не учитывали социально-экономические показатели. Более того, поскольку контролями были также умершие, невозможно даже примерно оценить распространенность поведения риска (на основании данных исследования), и соответственно, оценить вклад алкоголя в смертность². Учитывая методологию данного исследования, на него вряд ли стоит ссылаться, как на доказательство того, что оно «привело к еще более высокой оценке алкогольной смертности».

К другим серьезным методологическим проблемам упомянутых исследований относится полное отсутствие учета других факторов риска, таких как уровни липидов, артериального давления, данные антропо-

метрических измерений и др., которые очевидно влияют на вероятность смерти пациента и могут быть связаны с потреблением алкоголя. Дизайн исследований случай-контроль с прокси-респондентами не позволяет оценить биологические факторы риска и поэтому влияние вмешивающихся факторов остается без коррекции, что крайне нежелательно в наблюдательных исследованиях. К сожалению, авторы письма полностью игнорировали этот фактор, очевидно свидетельствующий в пользу когортных исследований³.

Вернемся к вопросу, заданному в начале, действительно ли В.М.Школьников и соавт. приводят достаточно доказательств того, что жители России принципиально отличаются от жителей других стран с точки зрения влияния алкоголя на смертность; доказательств, которые требовали бы отказаться принимать во внимание данные когортных исследований, выполненных в России? Нам кажется, что приведенные выше аргументы позволяют сделать однозначный вывод — таких данных нет. Все опубликованные по алкогольной смертности исследования страдают от методологических проблем и в упомянутых В.М.Школьниковым и соавт. исследованиях по типу случай-контроль их не меньше, а скорее, больше, чем в когортных. На стороне когортных исследований стоит их совпадение с мировыми данными, возможность коррекции различий по широкому спектру факторов риска и тот факт, что они проведены в разных городах (Москва, Санкт-Петербург, Новосибирск) и даже на общенациональной выборке (RLMS) и показали сходные результаты.

Ижевское исследование стоит особняком⁴ и, хотя оно показало высокую значимость потребления алкоголя для смертности, в особенности потребления непитьевого алкоголя, в той части, в которой оно не совпадает с данными когортных исследований, оно не может представить доказательств, что эти различия не вызваны свойственными дизайну методологическими проблемами. Поэтому можно однозначно согласиться с выводом В.М.Школьникова и соавт, что «важно осознавать, что сильные и слабые стороны применяемых методов исследования определяют те содержательные выводы, которые могут или не могут быть сделаны в каждом конкретном исследовании». Только методологическое качество разных работ надо анализировать, используя одни и те же стандарты, а не менять их в зависимости от полученного в исследовании результата.

тели финно-угорской группы. Русские, составляющие подавляющее большинство населения в Санкт-Петербурге или Москве, в Ижевске составляют лишь 58,9% (данные 2002 г.). Этому факту в цитируемых исследованиях внимания также не уделялось.

¹ Например, если умеренное потребление алкоголя снижает вероятность смерти от ССЗ [17].

² Невозможно удержаться, чтобы не вспомнить, что из того, что все умершие ели огурцы, не следует, что огурцы являются причиной смерти, надо знать, сколько живых ели огурцы.

³ Более того, как указано ранее, необходимость визита в медицинский центр рассматривалась как методологический недостаток, а не достоинство исследования, без учета сравнительного влияния необходимости этого визита на отклик.

⁴ Исследования, в которых не было оценки индивидуального потребления ввиду еще большего количества методологических проблем, мы сейчас не упоминаем.

Литература:

1. Плавинский С., Плавинская С. Потребление алкоголя и смертность мужчин в длительном проспективном исследовании // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.— 2009.— т. 1, № 1.— с. 69–73.
2. Плавинский С., Плавинская С., Климов А. Социальные факторы и рост смертности в России в 90-х годах XX века // Международный журнал медицинской практики.— 2005.— № 1.— с. 42–45.
3. Потребление алкоголя и его связь со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний мужчин 40–59 лет (данные проспективного наблюдения за 21,5 года) / А.Александров, В.Константинов, А.Деев. // Терапевтический Архив.— 2003.— т. 75.— с. 8–12.
4. Федеральная служба государственной статистики. Демографический ежегодник России. 2006.— Москва: Росстат, 2007.— 562 с.
5. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России. 2007 / под ред. А.Суринова.— Москва: Росстат, 2007.— 355 с.
6. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. пер. с англ.— Москва: Медиа Сфера, 1998.— 347 с.
7. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48,557 adult deaths / D. Zaridze, P. Brennan, J. Boreham et al. // Lancet.— 2009.— Vol. 373.— P. 2201–2214.
8. Alcohol consumption and binge drinking in Novosibirsk, Russia, 1985–95 / S.Malyutina, M.Bobak, S.Kurilovitch et al. // Addiction.— 2001.— Vol. 96.— P. 987–995.
9. Alcohol consumption and increased mortality in Russian men and women: a cohort study based on the mortality of relatives / A.Nicholson, M. Bobak, M. Murphy et al. // Bull. World Health Organ.— 2005.— Vol. 83.— P. 812–819.
10. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies / A.DiCastelnuovo, S.Costanzo, V.Bagnardi et al. // Arch. Intern. Med.— 2006.— Vol. 166.— P. 2437–2445.
11. Armitage P., Berry G., Matthews J. Statistical Methods in Medical Research.— Oxford: Blackwell Science, 2002.— 817 p.
12. Association of alcohol consumption to morality in middle-aged U.S. and Russian men and women / A.Deev, D.Shestov, J. Abernathy et al. // Ann Epidemiol.— 1998.— Vol. 8.— P. 147–153.
13. Determinants of adult mortality in Russia: estimates from sibling data / M.Bobak, M.Murphy, R.Rose, M.Marmot // Epidemiology.— 2003.— Vol. 14.— P. 603–611.
14. Hazardous alcohol drinking and premature mortality in Russia: a population based case-control study / D.A.Leon, L.Saburova, S.Tomkins et al. // Lancet.— 2007.— Vol. 369.— P. 2001–2009.
15. Identifying the determinants of premature mortality in Russia: overcoming a methodological challenge / S.Tomkins, V. Shkolnikov, E. Andreev et al. // BMC Public Health.— 2007.— Vol. 7.— P. 343.
16. Increased psychosocial strain in Lithuanian versus Swedish men: the LiVicordia study / M.Kristenson, Z.Kucinskiene, B.Bergdahl et al. // Psychosom Med.— 1998.— Vol. 60.— P. 277–282.
17. Kloner R.A., Rezkalla S.H. To drink or not to drink? That is the question // Circulation.— 2007.— Vol. 116.— P. 1306–1317.
18. Nemtsov A.V. Alcohol-related human losses in Russia in the 1980s and 1990s // Addiction.— 2002.— Vol. 97.— P. 1413–1425.
19. Palosuo H. Health-related lifestyles and alienation in Moscow and Helsinki // Soc Sci Med.— 2000.— Vol. 51.— P. 1325–1341.
20. Plavinski S., Plavinskaya S., Klimov A. Social factors and increase in mortality in Russia in the 1990s: prospective cohort study // British Medical Journal.— 2003.— Vol. 326, no. 7401.— P. 1240–1242.
21. Relation between heavy and binge drinking and all-cause and cardiovascular mortality in Novosibirsk, Russia: a prospective cohort study / S.Malyutina, M.Bobak, S.Kurilovitch et al. // Lancet.— 2002.— Vol. 360.— P. 1448–1454.
22. The total and HDL-cholesterol levels in populations of St. Petersburg (Russia) and Leipzig (Germany) / S.L.Plavinski, S.I.Plavinskaya, V.Richter et al. // Nutr Metab Cardiovasc Dis.— 1999.— Vol. 9.— P. 184–191.

Редакция журнала приглашает читателей к дискуссии по данной проблеме.

**Правила оформления статей,
направляемых в Вестник СПбМАПО**

Уважаемые авторы!

Предлагаемые для публикации статьи должны соответствовать многопрофильной тематике журнала и способствовать повышению квалификации врачей.

Статьи следует представлять на электронных и бумажных носителях. При затруднениях с пересылкой по почте, статью можно прислать в электронном виде на адрес редакции *vestnik@spbmapo.ru*.

В электронном варианте статья должна быть выполнена в редакторе Microsoft Word 95, 97, 2000, Me или XP, набрана шрифтом Times New Roman кегль 12, через 1 или 1,5 интервала с полями (левое — 3 см, правое — 1,5 см, верхнее — 2,5 см, нижнее — 3 см). Статья на бумажном носителе прилагается в одном экземпляре.

Объем обзора, лекции не должен превышать 15 стр., статьи — 7 стр., оригинального научного исследования — 6 стр., случая из практики — 4 стр., рецензий, хроники — 2 стр.

Статья должна иметь следующие разделы: название статьи прописными буквами, инициалы и фамилии авторов, наименование учреждения; реферат (не более 200 слов), отражающий цель, основные методы исследования, важнейшие результаты; основной текст.

Основной текст включает следующие разделы;

- 1) введение;
- 2) материалы и методы исследования;
- 3) результаты и их обсуждение;
- 4) выводы;
- 5) список литературы.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь номер, название и ссылку в тексте. Таблицы выполняют в редакторе Word с помощью команды «Таблицы».

Рисунки. Рисунки должны иметь подрисовочные подписи без сокращений и быть выполнены в дискетном и бумажном вариантах. Рисунки следует представлять в форматах с расширениями eps, wmf, tiff, jpeg (разрешение 300 dpi). Рисунки в текстовом редакторе Word публиковаться не будут.

Схемы выполняют в редакторе Word с помощью команды «Рисование» и снабжают подписью под схемой.

Список литературы оформляют в соответствии с действующим ГОСТом. Библиографическое описание источников располагают в порядке упоминания их в тексте статьи и нумеруют арабскими цифрами. В лекции можно давать список рекомендуемой литературы, и тогда в тексте ссылаться на источники не обязательно. Ссылки на цитируемые работы в тексте лучше давать в виде порядковых номеров, заключенных в квадратные скобки.

Заглавные статьи, резюме и ключевые слова следует представить и в переводе на английский язык.

Примеры:

Ананьев В.А. Введение в психологию здоровья.— СПб.: СПбМАПО, 1998.— 146 с.

Остапенко В.А. К патогенезу синдрома эндогенной интоксикации // Эндогенные интоксикации: Тезисы международного симпозиума 14–16 июня 1994 г.— СПб., 1994.— С. 43.

Актуальные вопросы диагностики и лечения остеопороза (методическое пособие для врачей) / Под. ред. В.И.Мазурова, Е.Г.Зоткина.— СПб.: СПбМАПО, 1998.— 17 с.

Александров А.А., Розанов В.Б. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с детства: подходы, успехи, трудности // Кардиология.— 1995.— № 1.— С. 4–8.

Икоева Г.А. Ранняя диагностика и варианты течения гидроцефалии у детей (клинико-сонографическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб., 1999.— С. 20.

Саччи И., Савельева К.С. Вопросы планирования семьи — неотъемлемый компонент улучшения репродуктивного здоровья женщин. Интегрированный подход проекта «Мать и дитя».— <http://www.consilium-medicum.com/media/gynecology/03-04/136.shtml>.— Последний визит на сайт 29.12.03.

В конце статьи приводят **адрес для контакта**, номер телефона, а также имя, отчество и фамилию контактного лица.

Все термины, употребляемые в статье, должны строго соответствовать действующим номенклатурам (анатомической, гистологической и др.), названия лекарственных средств — Государственной фармакопее, единицы физических величин — системе единиц СИ.