



"ЗДОРОВЬЕ . МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ . НАУКА"

Выпускается
ежеквартально
Издается с 2001 г.

ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

p-ISSN 2075-4108 (печ.)
e-ISSN 2311-9993 (электр.)
№ 2 (60) 2015 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ

ООО «Агентство Соланд»

ИЗДАТЕЛИ

Военно-морской клинический госпиталь ТОФ и НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения – ВФ ГУ ДНЦ СО РАМН

АДРЕС РЕДАКЦИИ

690105, г. Владивосток,
ул. Русская, 73 г,
НИИ МКВЛ – ВФ ГУ ДНЦ СО РАМН

АДРЕС ДЛЯ НАПРАВЛЕНИЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИЙ

690005, г. Владивосток,
ул. Ивановская, 4, ВМКГ ТОФ
Тел./факс: (423) 2467701
Тел.: (423) 2539443
E-mail: andrukov_bg@mail.ru
www.hmes-journal.com

Журнал индексируется
в электронной поисковой
системе данных РИНЦ
(Российский индекс
научного цитирования)

ИМПАКТ-ФАКТОР-0,493 (2014 г.)

Отпечатано в типографии

ИП Юрченко Л.В., г. Владивосток,
ул. Комсомольская, 3, оф. 311,
тел.: (423) 230-26-90, 248-01-84

Ответственный секретарь –
Андрюкова С.Б.

Сдано в набор 30.03.2015 г.
Подписано в печать 03.04.2015 г.
Выход в свет 06.04.2015 г.
Формат 60 x 84¹/₈.
Печать офсетная.
Усл. печ. л. 8,83.
Усл. кр.-отт. 8830.
Уч.-изд. л. 3,08.
Заказ 237.
Тираж 500.
Цена свободная.

© Здоровье. Медицинская экология.
Наука. 2015. № 2 (60).



МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

НАУКА И ПРАКТИКА

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЛЕКЦИЯ

ОБМЕН ОПЫТОМ

ВОЕННАЯ МЕДИЦИНА

ДИАГНОСТИКА

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

МИКРОБИОЛОГИЯ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Д.м.н. Андрюков Б.Г. (главный редактор)
Академик РАМН, д.м.н., проф. Беседнова Н.Н.
Член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Гельцер Б.И.
Д.м.н., проф. Кикун П.Ф.
Д.м.н. Гвозденко Т.А.
Д.м.н. Семенцов В.К. (Москва)
Д.м.н., проф. Сомова Л.М.
Соловьев А.П. (шеф-редактор)
Д.м.н., проф. Сулейманов С.Ш. (Хабаровск)
Д.м.н., проф. Христофорова Н.К.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Д.м.н., проф. Антонюк М.В.
Д.м.н. Мызников И.Л. (Санкт-Петербург)
Д.м.н. Калинин А.В.
Д.м.н. Калинин П.П.
Маслов Д.В.
К.м.н. Меджидова Х.М. (Петропавловск-Камчатский)
Д.б.н., проф. Новгородцева Т.П.
К.м.н. Половов С.Ф.
Д.м.н. Сейидов В.Г.

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

Б.Г. Андрюков, Т.А. Гвозденко, Н.Б. Демьяненко

ИЗБЫТОК ЙОДА В ОРГАНИЗМЕ – ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ?	6
---	---

НАУКА И ПРАКТИКА

Н.В. Бердникова

БИОМАРКЕРЫ АПОПТОЗА ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ	17
--	----

Г.В. Зачиняев, Б.Г. Андрюков

АЛЛОСТАТИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА КАК ОСНОВА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО СТРЕССА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ХОЛЕЦИСТИТОВ	24
--	----

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Л.М. Сомова, Н.Г. Плехова, Е.И. Дробот, И.Н. Ляпун

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ, РАЗВИВШЕЙСЯ НА ФОНЕ ТЕПЛОВОГО СТРЕССА	28
---	----

ЛЕКЦИЯ

Б.Г. Андрюков, Н.Ф. Тимченко

ДАННЫЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ КАК ОБЪЕКТ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА	33
--	----

ОБМЕН ОПЫТОМ

Е.В. Богатырева, Л.В. Горожина

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В РЕЗУЛЬТАТЕ КОМПЛЕКСНОГО САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ	40
---	----

Н.В. Жарова, Л.В. Горожина

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА, ПОЛУЧАЮЩИХ КОМПЛЕКСНОЕ БАЛЬНЕО-ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	43
--	----

Т.В. Карташова, Л.В. Горожина

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗОНИРОВАННОГО МАСЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В УСЛОВИЯХ ШМАКОВСКОГО ВОЕННОГО САНАТОРИЯ	46
--	----

ВОЕННАЯ МЕДИЦИНА

Ю.Ш. Халимов, Ю.Е. Рубцов, Р.В. Гусев, Ю.С. Чеховских, В.Г. Кузьмич, Е.В. Геращенко

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА	50
--	----

В.Т. Коваль, Б.Г. Андрюков, А.Е. Соловей, Г.А. Заяц

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ МОБИЛЬНЫХ СРЕДСТВ И МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ОПЕРАТОРОВ ЧЕЛОВЕКО-МАШИННЫХ СИСТЕМ В УСЛОВИЯХ МОРСКОГО ПОХОДА	54
--	----

CONTENTS**MEDICAL ECOLOGY***B.G. Andryukov, T.A. Gvozdenko, N.B. Dem'yanenko*

IODINE EXCESS AS AN ENVIRONMENTAL RISK FACTOR FOR AUTOIMMUNE THYROID DISEASE?	6
---	---

SCIENCE AND PRACTICE*N.V. Berdnikova*

APOPTOTIC FACTORS IN PROSTATE CANCER: ROLE IN PATHOGENESIS, DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE	17
--	----

G.V. Zachinjaev, B.G. Andryukov

ALLOSTATIC LOAD AS A BASIS FOR THE STUDY OF THE PERIOPERATIVE STRESS IN THE SURGICAL TREATMENT ACUTE AND CHRONIC CHOLECYSTITIS	24
--	----

EXPERIMENTAL RESEARCH*L.M. Somova, N.G. Plekhova, E.I. Drobot, I.N. Lyapun*

PATHOLOGICAL CHANGES IN EXPERIMENTAL PSEUDOTUBERCULOSIS INFECTION, DEVELOPED AGAINST HEAT STRESS	28
--	----

LECTURES*B.G. Andryukov, N.F. Timchenko*

DATA MICROBIOLOGICAL STUDIES AS AN OBJECT OF STATISTICAL ANALYSIS	33
--	----

EXCHANGE OF EXPERIENCE*E.V. Bogatyreva, L.V. Gorozhina*

DYNAMICS OF LIPID STATUS OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN RESULTS OF COMPLEX SANATORIUM TREATMENT	40
---	----

N.V. Zharova, L.V. Gorozhina

COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES, RECEIVE COMPREHENSIVE BALNEOCHEMICAL PHYSIOTHERAPY TREATMENT	43
--	----

T.V. Kartashova, L.V. Gorozhina

THE USE OF OZONIZED OIL IN THE TREATMENT OF GYNECOLOGICAL DISEASES IN SHMAKOVSKY MILITARY HEALTH	46
---	----

MILITARY MEDICINE*Yu.Sh. Halimov, Y.E. Rubtcov, R.V. Gusev, Y.S. Chekhovskih, V.G. Kuzmich, E.V. Gerashchenko*

COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA SEVERE: PATHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF THYROID STATUS	50
---	----

V.T. Koval, B.G. Andryukov, A.E. Nightingale, G.A. Zayats

MOBILE EQUIPMENT AND METHODS OF CONTROL HEALTH OPERATORS MAN-MACHINE SYSTEMS IN TERMS OF SEA VOYAGES	54
--	----

ДИАГНОСТИКА

В.Т. Коваль, Б.Г. Андрюков, Г.А. Заяц

ОСОБЕННОСТИ МОНИТОРИНГА ГЕМОДИНАМИКИ С ПОМОЩЬЮ ТЕХНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ИЗМЕРЕНИЯ: ПРЕИМУЩЕСТВА И ОГРАНИЧЕНИЯ	60
---	----

Т.Н. Теренецкая

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ В УСЛОВИЯХ ПОЛИКЛИНИКИ: ВОЗМОЖНОСТИ И ЗНАЧЕНИЕ	63
--	----

А.Г. Петров

ПИЩЕВОД БАРРЕТТА: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ	67
---	----

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

А.В. Миронова, О.А. Коршукова

ФАКТОРЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ ЭНТЕРОКОККОВ	73
--	----

О.В. Овчинникова, Е.К. Сиротинская

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МАРКЕРОВ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С СРЕДИ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА МНОГОПРОФИЛЬНОГО ЛЕЧЕБНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ	78
--	----

МИКРОБИОЛОГИЯ

Е.К. Псарева, Б.Г. Андрюков, Н.Ф. Тимченко

ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЕ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ БИОГЕННЫХ АМИНОВ НА РОСТ <i>YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS</i>	83
--	----

*Н.А. Терентьева, Н.Ф. Тимченко, Л.А. Балабанова, В.А. Голотин, А.А. Белик,
И.Ю. Бакунина, Л.В. Диденко, В.А. Рассказов*

ВЛИЯНИЕ ФЕРМЕНТОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЕНОК	86
---	----

Н.Ф. Тимченко, А.Ф. Попов, Б.Г. Андрюков

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МИКРОБИОЛОГИИ, КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОЙ СКАРЛАТИНОПОДОБНОЙ ЛИХОРАДКИ, ВЫЗВАННОЙ <i>YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS</i>	94
--	----

DIAGNOSTIC*V.T. Koval, B.G. Andryukov, G.A. Zayats*

FEATURES HEMODYNAMIC MONITORING BY TECHNICAL MEANS OF MEASUREMENT: ADVANTAGES AND LIMITATIONS	60
--	----

T.N. Terenetskaya

ENDOSCOPIC RESEARCH IN THE DIAGNOSIS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN OUTPATIENT: OPPORTUNITIES AND IMPLICATIONS	63
--	----

A.G. Petrov

BARRETT'S ESOPHAGUS: MODERN TECHNOLOGIES ENDOSCOPIC DIAGNOSIS AND TREATMENT	67
--	----

EPIDEMIOLOGY*A.V. Mironova, O.A. Korshukova*

VIRULENCE FACTORS OF ENTEROCOCCI	73
--	----

O.V. Ovchinnikova, E.K. Sirotinskaya

PREVALENCE OF MARKERS OF VIRAL HEPATITIS B AND C AMONG THE STAFF OF THE MULTIDISCIPLINARY MEDICAL HOSPITAL	78
---	----

MICROBIOLOGY*E.K. Psareva, B.G. Andryukov, N.F. Timchenko*

THE CHARACTERISTIC OF INFLUENCE OF BIOGENIC AMINES ON GROWTH <i>YERSINIA PSEUDOTUBERCULUSIS</i>	83
--	----

*N.A. Terentieva, N.F. Timchenko, L.A. Balabanova, B.A. Golotin, A.A. Belik,
I.Yu Bakunina, L.V. Didenko, V.A. Rasskazov*

THE INFLUENCE OF ENZYMES ON THE FORMATION OF BACTERIAL BIOFILMS	86
---	----

N.F. Timchenko, A.F. Popov, B.G. Andryukov

CURRENT ISSUES MICROBIOLOGY, CLINIC AND DIAGNOSTICS FAR EAST SCARLET-LIKE FEVER CAUSED BY <i>YERSINIA PS EUDOTUBERCULOSIS</i>	94
---	----

Б.Г. Андрюков^{1,3}, Т.А. Гвозденко², Н.Б. Демьяненко³

ИЗБЫТОК ЙОДА В ОРГАНИЗМЕ – ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ?

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» г. Владивосток;

Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток;

Федеральное государственное казначейское учреждение «1477 Военно-морской клинический госпиталь» МО РФ, г. Владивосток.

Важным итогом глобальных усилий йодной профилактики стали впечатляющие успехи в ликвидации йоддефицитных заболеваний во многих странах мира. Однако одним из последствий йодной профилактики стало увеличение уровня аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (АИЗ ЩЖ). Общепринято, что в патогенезе АИЗ ЩЖ взаимодействуют генетические и экологические факторы. Роль экологических факторов внешней среды в распространении аутоиммунных тиреопатий (АИТ) состоит в индуцировании аутоиммунного процесса у генетически предрасположенных людей. В последние годы установлено, что одним из экологических факторов риска возникновения АИТ является избыток йода. Экспериментальными и клиническими исследованиями доказана связь между длительным избыточным поступлением йода и индукцией АИТ у человека и животных. Целью обзора является обобщение современных данных об источниках поступления йода из окружающей среды и основных механизмах триггерного влияния избытка йода на формирование АИТ.

Ключевые слова: избыток йода; щитовидная железа (ЩЖ); антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ); антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО); аутоиммунные тиреопатии (АИТ); аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АИЗ ЩЖ); иммунная система; окислительный стресс; апоптоз тироцитов.

Цитировать: Андрюков Б.Г., Гвозденко Т.А., Демьяненко Н.Б. Избыток йода в организме – экологический фактор риска развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы? // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. №2(60). С. 6-16. URL: https://yadi.sk/i/F_LDxilOfPrxk.

1. Введение

1.1. Значение йода для щитовидной железы

В организме взрослого человека содержится 20–50 мг йода, большая часть которого сконцентрирована в щитовидной железе (ЩЖ). Этот важнейший микроэлемент играет ключевую роль в тиреоидном гормонотропизме, обеспечивая жизненно важные функции ЩЖ для обеспечения большинства метаболических процессов в организме человека и животных [1, 5, 22].

Основными путями попадания в организм йода являются пищевая и водная. Большая часть молекул йода через базальную поверхность мембраны клетки фолликула ЩЖ попадает из внеклеточного пространства в цитоплазму посредством активного транспорта при участии йодидного насоса. Далее в фолликулах происходит окисление йода при участии тиреопероксидазы (ТПО), и окисленный йод связывается с молекулой тирозина. Йодированный остаток тирозина является составной частью тиреоглобулина (ТГ) – белка, состоящего из многочисленных остатков тирозина, готового к йодированию. В дальнейшем йодированные участки тирозина конъюгируют с образованием тироксина (содержащего 4 атома йода) и трийодтиронина (три атома йода) – гормонов тиреоидной системы организма. В зависимости от степени

изменений в работе ЩЖ, вызывающих метаболические нарушения и клинические проявления, выделяют гипер- и гипofункции. Указанные нарушения в значительной степени могут быть обусловлены АИЗ ЩЖ (тиреоидитом Хашимото – при гипofункции ЩЖ и болезнью Грейвса – при гиперфункции) [2, 4].

1.2. Глобальные усилия по устранению дефицита йода

Основной причиной снижения функции ЩЖ является дефицит йода в биосфере и связанные с ним йоддефицитные заболевания (ЙДЗ), которые являются серьезной медико-биологической проблемой здравоохранения мира. Основным проявлением ЙДЗ является эндемический зоб, медико-социальные последствия которого носят непреходящий характер в большинстве стран мира [6, 39].

Глобальные усилия, предпринятые в последние десятилетия XX в. под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и детского Фонда Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) в виде повсеместного проведения программ йодной профилактики, изменили географию ЙДЗ. Благодаря широкому регулярному использованию в пищу йодированной соли, являющимся базовым спосо-

бом профилактики йоддефицита, ряд стран мира добились полного преодоления йодного дефицита или находятся на пути его преодоления. За последние десятилетия число так называемых «йоддефицитных стран» снизилось с 54 до 30; количество стран с достаточным употреблением йода увеличилось с 67 до 112 и примерно 70% населения мира имеют возможность употребления йодированной соли, но недостаточно ее используют [6].

В России йоддефицит также представляет серьезную национальную проблему, актуальную для всех регионов страны. После впечатляющих успехов государственной программы по ликвидации ЙДЗ в стране, проведенной в 50–70-х годах прошлого века, эта проблема стала вновь актуальной в конце XX в. В наши дни, несмотря на отсутствие единой государственной программы по профилактике ЙДЗ, системности и регулярности проводимых мероприятий, для населения большинства регионов РФ помимо йодированной соли и йод-содержащих продуктов доступны биологически активные добавки (БАД) и морепродукты, особенно для жителей приморских территорий [1, 2, 5].

Однако проводимые в большинстве стран мира, и в том числе в РФ, профилактические программы не в полной мере соответствуют международным рекомендациям, согласно которым обеспеченность йодом населения страны (региона) должна тщательно контролироваться для обеспечения его адекватного потребления и предотвращения избыточного поступления в организм. Данные ВОЗ показывают, что избыточное потребление йода наблюдается более чем в 30 странах мира [6]. При исследовании этих фактов были выявлены многочисленные причины, в том числе связанные с высоким уровнем йодирования соли, а также чрезмерного ежедневного потребления особо богатых йодом морепродуктов [40, 41, 47, 54, 57].

Риски тиреоидных дисфункций, связанные с избытком йода, такие как гипотиреоз, гипертиреоз, связываются с возникновением предпосылок для возникновения аутоиммунных тиреопатий (АИТ) и злокачественных заболеваний ЩЖ, что стало не меньшей проблемой для глобального здравоохранения, так как избыток йода становится все более частым явлением [4, 59, 60]. Кроме того, без организованного мониторинга содержания йода в организме сам химический элемент все чаще рассматривается как легкодоступный токсикант окружающей среды [10, 11, 49, 61].

1.3. Эпидемиология аутоиммунных заболеваний щитовидной железы

По данным ВОЗ в начале XXI в. среди шести наиболее частых аутоиммунных нозологий в мире, которые затрагивают более 5% популяции населения планеты, преобладали АИЗ ЩЖ [6, 16]. В структуре тиреоидной патологии АИЗ ЩЖ занимают одно из ведущих мест [6, 27, 37]. Вместе с тем, ряд отече-

ственных и зарубежных авторов отмечают, что на структуру тиреоидной патологии большое влияние оказывает уровень йодной обеспеченности. В странах с йоддефицитом в структуре заболеваний ЩЖ преобладают ЙДЗ, а в регионах с нормальной обеспеченностью йодом или легким йоддефицитом наблюдается рост аутоиммунной патологии ЩЖ. Отсюда вывод – существует значительный разброс данных как об уровне заболеваемости, так и различные мнения авторов в отношении влияния йодной профилактики на рост АИЗ ЩЖ. Концепция связи между потреблением йода с пищей и тиреоидными аутоиммунными заболеваниями была исходно сформулирована в результате длительных эпидемиологических наблюдений, которые позволили выявить наличие большего их количества в йододостаточных регионах по сравнению с йододефицитными (89,5% и 34,2%, соответственно) [37, 49]. Эти выводы были сделаны в основном на базе имеющихся свидетельств о более высокой распространенности носительства антител к компонентам ткани ЩЖ на территориях с адекватным йодным обеспечением. Данные, касающиеся распространенности самих АИЗ ЩЖ, в литературе достаточно противоречивы [5, 6, 16, 37, 61].

Так было отмечено, что среди детей с диффузным нетоксическим зобом, АИТ встречается у 1,4%–89,5% пациентов [6, 16, 28]. Возникновение АИЗ ЩЖ у детей возможно уже с дошкольного возраста. Общая распространенность аутоиммунных тиреопатий среди детей и подростков в мире по данным разных авторов составляет от 0,2 до 4% [9, 20, 21, 36]. Среди детей и подростков европейской части России и Приморского края, имеющих диффузный зоб, аутоиммунный генез был установлен в 10–34% случаев [1, 2, 4, 5]. Частота встречаемости данной патологии у женщин в 10 раз выше, чем у мужчин, и к 50 годам его частота превышает 30%. Отмечено, что АИЗ ЩЖ являются причиной примерно 70–80% всех случаев первичного приобретенного гипотиреоза [5, 6, 16].

Очень наглядной выглядит картина с эпидемиологией аутоиммунных тиреопатий в Приморском крае. В структуре тиреоидной заболеваемости жителей Приморского края России в 2007–2012 гг. АИЗ ЩЖ наряду с ЙДЗ делят первое место. Однако анализ заболеваемости ЩЖ среди населения разных возрастных групп городов и районов края показал, что показатели аутоиммунной патологии зависят от степени йодного дефицита: в прибрежных районах края, где отсутствует дефицит йода в ОС, относительная частота АИЗ ЩЖ выше, чем в северо-западной геохимической зоне, где преобладали ЙДЗ [1, 2].

Целью настоящего обзора является обобщение современных данных об источниках поступления йода в организм из окружающей среды и основных механизмах триггерного влияния избытка йода на возникновение аутоиммунных тиреоидных расстройств.

2. Избыток йода – экологический фактор риска возникновения АИЗ ЩЖ

Йод – это химический элемент VII группы периодической системы Д.И. Менделеева, относящийся к галогенам. Из всех существующих в природе элементов, йод является самым загадочным и противоречивым по своим свойствам. Это единственный галоген, находящийся в твердом состоянии при нормальных условиях и обладающий в чистом виде выраженными металлическими свойствами (кристаллическое строение, электропроводность). В тоже время летучесть этого элемента при комнатной температуре выше растворимости. Будучи редким химическим элементом, йод характеризуется крайней рассеянностью в природе. Он обнаруживается везде – от «сверхчистых» кристаллов горного хрусталя до богатых органическими веществами сланцев и морских гидробионтов [11, 49].

Содержание йода в организме в основном обеспечивается за счет его поступления с пищей и водой. В странах Азиатско-Тихоокеанского региона чрезмерное увлечение блюдами из морских гидробионтов может способствовать появлению избытка йода в организме. В частности, некоторые бурые морские водоросли имеют уникальную способность концентрировать йод из океана, аккумулируя его в концентрациях до 30000 раз больших, чем в морской воде. При этом до 95% йода находится в водорослях в виде органических соединений, наиболее благоприятной для усвоения форме [41, 42, 57, 62]. Жители прибрежных территорий ряда азиатских стран употребляют ежедневно с водорослями от 13,5 до 45 мг/сут йода, что значительно превосходит рекомендованные дозы и является фактором высокого риска АИЗ ЩЖ [57, 59, 62].

В некоторых странах мира (Китай, Сомали, Судан, Западная Сахара) для очистки питьевой воды применяют йод-содержащие таблетки, что может стать ключевым фактором избытка йода [25, 29, 34, 36]. Кроме того, высокое содержание йода в животных кормах или использование йодофоров для очистки молочных продуктов, применяемое в ряде стран Евросоюза также является дополнительным источником йода, особенно на территориях, где указанные продукты являются основной частью рациона [11, 14, 21, 32]. Таким образом, употребление в пищу йодированной соли является достаточным средством для ликвидации йоддефицита. При этом надо отметить, что дополнительное употребление традиционных продуктов, обогащенных йодом, может привести к развитию хронического избытка этого элемента в организме. Так, гораздо чаще формирование риска возникновения АИЗ ЩЖ связывается с избытком йода при искусственном обогащении им продуктов питания (масло, хлеб, сахар, молоко и закуски). Во всем мире эти продукты входят в число наиболее распространенных, однако, не везде налажен соответствующий производственный контроль йодного обогащения с учетом популяционного йодного статуса и традиционных гастрономических особенностей населения. Это подтверждают ряд научных сообщений о возникновении аутоиммунных тиреопатий, связанных с избыточным употреблением йодированных продуктов в Мексике [20], Болгарии [21], Сомали [29, 30], Шри-Ланке [54], ряде стран Африки [8, 55], Японии [8, 41] и Америке [47] (рис. 1).

Избыток йода в организме, связанный с приемом биологически активных пищевых добавок (БАД) и минерально-витаминных комплексов (ВМК) пока

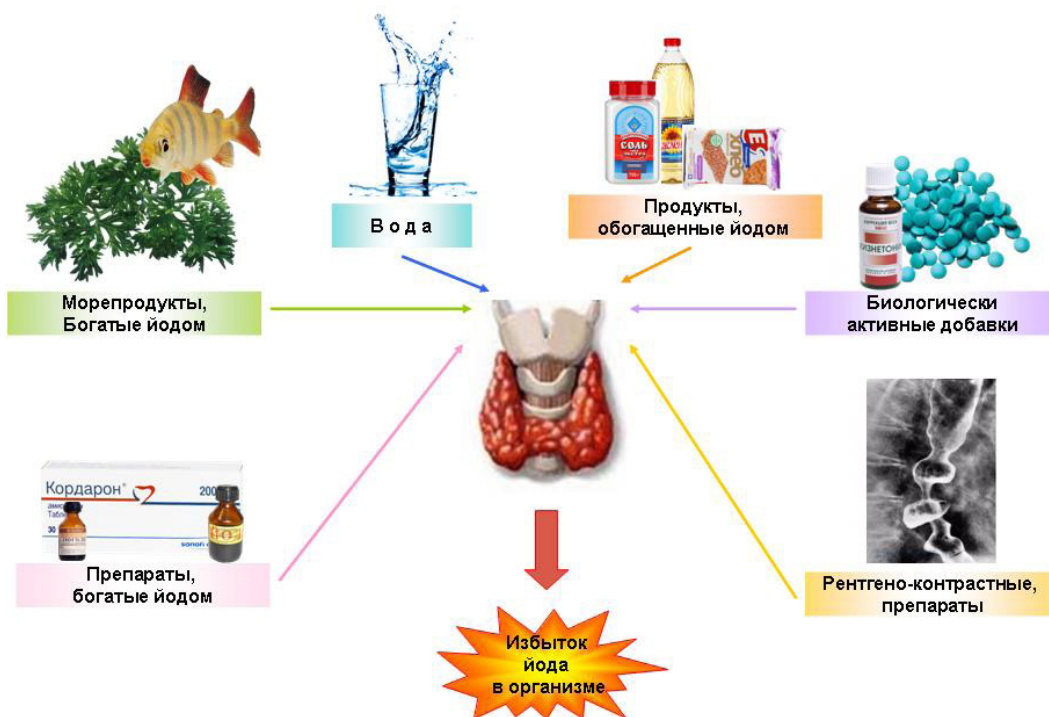


Рис. 1. Экологические источники избытка йода в организме

не получил веских научных доказательств. Однако результаты исследований, проведенные в США A.M. Leung et al. (2009) показали, что из 60 случайно выбранных ВМК известных фармацевтических фирм с заявленными суточными дозами йода 11–610 мкг 15 препаратов содержали более высокие дозы йода, чем были указаны в инструкции [33]. Кроме того, Connelly et al. (2012) сообщили о случаях гипотиреоза у новорожденных, связанных с избыточным поступлением йода от матерей, активно принимавших пищевые добавки во время беременности [15].

Среди богатых йодом препаратов необходимо в первую очередь отметить кордарон (амиокардин, кардиодарон, седакорон), рекомендованный для лечения желудочковой и суправентрикулярной тахикардии. Известно, что кордарон является наиболее распространенным лекарственным препаратом – частота его применения достигает 24,1% от общего числа назначений антиаритмических препаратов [5, 16, 49]. Одна таблетка этого препарата содержит 37% йода (74 мг), а рекомендованная начальная суточная доза составляет 3–4 таблетки. Таким образом, рекомендуемое суточное потребление йода при лечении этим препаратом перекрывается в несколько сотен раз. У пациентов, принимающих кордарон, уровень неорганического йода в моче и плазме увеличивается в 40 раз. Препарат проникает во многие органы и ткани: в печень, легкие, щитовидную железу, миокард, но более всего накапливается в жировой ткани. Период полувыведения кордарона составляет от 30 дней до 5 месяцев [5, 16].

Данная группа препаратов представляет собой йодированную жирорастворимую форму бензофурана, которая по структуре имеет близкое сходство с тироксином. Установлено, что в процессе лечения амиодароном у пациентов наблюдается повышение уровня общего и свободного тироксина (Т₄), уменьшение уровня трийодтиронина (Т₃) с последующим развитием, так называемого, кордарон-ассоциированного гипотиреоза. Механизм развития гипотиреоза связан с подавлением активности 5-дейодиназы I типа, нарушающей конверсию тиреоидных гормонов в периферических тканях, особенно в печени. Этот эффект сохраняется на протяжении нескольких месяцев и после отмены препарата [5, 37].

По данным исследований, проведенным специалистами Эндокринного научного центра РАМН, среди пациентов с кордарон-ассоциированным гипотиреозом органическая патология щитовидной железы была выявлена в 70,8% случаев (в 42% – АИТ). По мнению исследователей, этот феномен объясняется ранним токсическим эффектом кордарона на ЩЖ, приводящим к высвобождению аутоантигенов и последующему запуску аутоиммунных реакций [5].

Ряд медикаментозных препаратов на основе молекулярного йода, достаточно широко используются населением для местного лечения: йодиол, йо-

дискин, йодид калия, люголь, йодопен, септогель и другие трансдермальные антисептики. Проблема отсутствия контроля за их применением стала особенно актуальной после аварии на АЭС «Фукусима-1» в Японии в марте 2011 г., когда население стало активно скупать указанные препараты йода в качестве «антидота от радиации». «Йодная паника», захватившая десятки стран Азии, Европы и Америки привела к резкому росту спроса на йодсодержащие препараты, в результате которого их многолетние запасы практически исчерпались. Схожая ситуация наблюдалась и в Дальневосточном федеральном округе РФ. На тихоокеанском побережье США йодные таблетки раскуплены во всех магазинах на фоне ажиотажа, подогреваемого многочисленными советами фармацевтов принимать «любые препараты йода внутрь и наружно». Эта ситуация послужила поводом для призыва ВОЗ об отсутствии необходимости и высоком риске для здоровья самостоятельного приема препаратов йода [6, 23, 59].

Другим распространенным источником избытка йода в организме является диагностическое применение йодированных рентгеноконтрастных препаратов для визуализации структур органов и систем организма. Разовая доза при использовании этих средств, как правило, содержит гораздо больше йода (в сотни, тысячи раз), чем рекомендуемая суточная доза. После окончания обследования в организме в течение нескольких недель сохраняется высокий уровень йода [19, 46, 51]. Результаты недавних исследований, проведенных S. Alkucija et al. (2013) и S. Ozkan et al. (2013) показали, что после проведения коронароангиографии с использованием йодированных рентгеноконтрастных препаратов у эутиреоидных пациентов наблюдалось нарушение функции ЩЖ [7, 45].

Таким образом, регулярное и оптимальное поступление йода в организм является необходимым условием для тиреоидного гормоногенеза и нормальной функции ЩЖ. С этих позиций йод является важнейшим микроэлементом для жизнедеятельности всего организма, его дефицит является причиной серьезных нарушений здоровья человека. Однако в условиях отсутствия надлежащего мониторинга содержания этого элемента в окружающей среде и бесконтрольного применения избыток йода становится более частой причиной гипотиреоза, чем его дефицит. В этих условиях йод становится токсикантом окружающей среды, а его чрезмерное поступление – возможным экологическим триггером развития аутоиммунного тиреоидита в организме человека и животных.

Ежедневная норма йода, рекомендуемая ВОЗ, составляет для взрослых 150 мкг. Тем не менее, известно, что в ряде стран (Япония, Южная Корея, США, Китай, Канада), население которых употребляет морепродукты, средняя диетическая норма йодида значительно превышает этот уровень и

составляет от 500 мкг до 5 мг [41, 47, 48, 56, 58]. В связи с этим не утихают споры – являются ли эти дозы чрезмерными или адекватными? Не станет ли в этих странах дополнительное употребление йодированной соли и других продуктов фактором риска развития АИТ? Являются ли корректными для всех стран новые рекомендации – учитывать в качестве показателя чрезмерного содержания йода в организме значение медианы экскреции с мочой выше 300 мкг/л, связанного с высоким риском формирования АИТ у эутиреоидных пациентов и развития гипотиреоза?

До настоящего времени многочисленные экспериментальные исследования пока не дали полных ответов на эти вопросы. Вполне вероятно, что специфические генетические типы населения разных стран исключают корректность каких-либо общих рекомендаций. Однако в значительной степени эти вопросы могут быть решены после изучения возможных механизмов триггерного влияния избытка йода на формирование АИТ.

К настоящему времени предложено несколько механизмов развития аутоиммунной тиреоидной агрессии, связанных с триггерным влиянием избытка йода. Они обусловлены: (i) индукцией аутореактивных звеньев иммунной системы, вызывающих

тиреотропный аутоиммунный эффект; (ii) активацией свободнорадикального окисления и появлением в ЩЖ окисленных форм биомолекул и (iii) избыточным йодированием тиреоглобулина (ТГ).

3. Механизмы йод-ассоциированного формирования АИЗ ЩЖ

3.1 Индукция аутореактивных звеньев иммунной системы, вызывающих тиреотропный аутоиммунный эффект

У некоторых пород животных (куры, крысы и мыши), склонных к развитию аутоиммунного тиреоидита, ассоциированного с избытком йода, были обнаружены лимфоцитарные инфильтраты в ЩЖ, увеличение секреции цитокинов и синтез мембранных гликопротеидов, молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС, Major Histocompatibility Complex) II класса и повышенные уровни тиреоидных аутоантител. Через 24 часа после введения йода у мышей в тканях ЩЖ наблюдалось появление CD4⁺ Т-лимфоцитов, а в дальнейшем – CD8⁺ Т-лимфоцитов в виде очаговых инфильтратов [17, 18, 43, 50]. Аналоговым комплексом в организме человека является система HLA (Human Leukocyte Antigens). Известно, что существует два основных класса МНС: I и II – они играют важнейшую роль в индукции иммунного ответа (рис. 2).

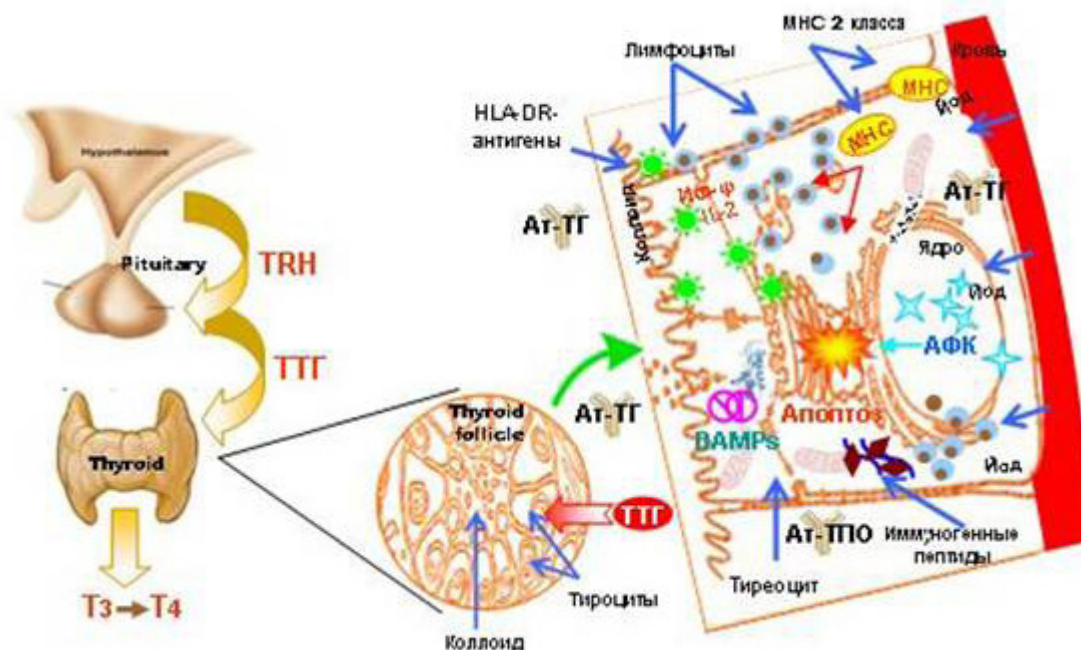


Рис. 2. Механизмы йод-ассоциированного формирования АИЗ ЩЖ

Гликопротеиды МНС (у человека – HLA) II класса экспрессируются на тироцитах, что обеспечивает их взаимодействие с Т-лимфоцитами и последующей активацией и инициацией иммунной реакции. Решающая роль лимфоцитарной инфильтрации в развитии йод-индуцированного аутоиммунного тиреоидита подтверждается тем, что при истощении пулов Т- и В-лимфоцитов индукция аутоантител прекращалась

[18, 50]. В тоже время, степень лимфоцитарной инфильтрации положительно коррелировала с титром тиреоидных аутоантител в сыворотке крови крыс [18, 31, 50].

При аутоиммунном поражении ЩЖ наблюдается повышенная экспрессия HLA-DR-антигенов на поверхности тироидных клеток [31, 50]. Такие HLA-DR-активированные тироциты способны индуцировать экспрессию HLA-DR-антигенов на интра tiroидных

лимфоцитах в присутствии вспомогательных клеток, что приводит к активации Т-клеток и продукции ими интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерферона- γ (ИФ- γ) и других цитокинов, поддерживающих дальнейшую активацию и пролиферацию лимфоцитов и обеспечивающих развитие иммунного ответа [26, 50]. В процессе представления антигена и активации Т-клеток особенно важна роль интра tiroидных дендритных клеток [31, 50]. HLA-DR-антигены опосредуют контакты активированных лимфоцитов между собой и с тироцитами-мишенями [13, 31]. Таким образом, HLA-DR-антигены обеспечивают взаимодействие иммунокомпетентных клеток на всех этапах иммунного ответа у больных АИТ.

Молекулы межклеточной адгезии (ММА), представляя собой связанные с плазматической мембраной белки (селектины, адрессины, интегрины, вещества надсемейства иммуноглобулинов и другие). Последние обеспечивают механическое взаимодействие клеток друг с другом и являются важными регуляторами воспалительных и иммунных реакций, включая активацию и сенсибилизацию лимфоцитов. Лечение йодом вызывает увеличение тироцитов и лимфоцитов, экспрессирующих ММА, что индуцируется ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и ИФ- γ [13].

Показано, что при АИТ повышается экспрессия адгезивных молекул на эндотелиоцитах, дендритных клетках ЩЖ и на самих тироцитах, а также рецепторных белков на интра tiroидных лимфоцитах [17, 24]. Это обеспечивает контакт лимфоцитов, инфильтрирующих ЩЖ, вначале с эндотелиальными и дендритными клетками, а затем и с тироцитами [17]. Важно отметить, что повышенная экспрессия ММА определяется как на CD4 $^{+}$, так и на CD8 $^{+}$ Т-лимфоцитах, что свидетельствует о важной роли ММА и рецепторных белков в процессах узнавания антигена, активации и сенсибилизации лимфоцитов, а также последующего лизиса тироцита-мишени [24].

Таким образом, в основе механизма развития аутоиммунной тиреоидной агрессии, связанной с индукцией аутореактивных звеньев иммунной системы, лежит стимуляция йодом индукции цитокин- и хемокин-опосредованной лимфоцитарной инфильтрации в тканях ЩЖ, что имеет решающее значение для экспрессии тиреоидных аутоантител и формирования АИЗ ЩЖ. В качестве потенциального триггера йод-индуцированной лимфоцитарной инфильтрации был предложен механизм активации свободнорадикального окисления и появление в ЩЖ окисленных форм биомолекул.

3.2. Избыток йода в организме вызывает активацию свободнорадикального окисления (СРО) и появление в ЩЖ окисленных форм биомолекул

Результаты недавних экспериментальных исследований, проведенных X. Yu et al. (2011) показали, что лимфоцитарной инфильтрации в ЩЖ предшествуют

активация апоптоза и некроза фолликулярных клеток, индуцированного окислительными повреждениями тиреоидных биомолекул после начала лечения йодом [60].

Известно, что апоптоз инициируется в результате ряда внешних и внутренних факторов. В данном случае инициатором активации программируемой гибели тиреоидных фолликулов является избыток йода. X. Yu et al. (2011) было показано, что трансдукция проапоптозного сигнала происходит по рецептор-зависимому сигнальному пути с участием рецепторов гибели клетки CD95, TNFR1 и DR3, взаимодействующих со специфическими внеклеточными лигандами: Fas, TRAIL [60]. Ссылаясь на результаты исследований, проведенных ранее M. Many et al. (1997) и N. Bagchi et al. (1995) авторы рассматривают и другой фактор активации апоптоза – окислительный стресс, индуцированный значительным увеличением вне- и внутриклеточного образования активных форм кислорода (АФК) в условиях избыточного поступления йода. Возникающее окислительное повреждение внутриклеточных биомолекул (липиды и белки) в тиреоидных фолликулах вызывало лимфоцитарную инфильтрацию, интенсивность которой зависела от генетического фона [10, 29].

АФК в физиологическом состоянии в ЩЖ образуются в умеренных количествах. Они необходимы для окисления йодида, поступающего в ЩЖ, до активной формы с помощью фермента йодпероксидазы (пероксидазы) и перекиси водорода, а также последующего его включения в цикл тиреоидного гормоногенеза. В норме процесс образования АФК строго контролируется антиоксидантной системой (АОС).

Неконтролируемое образование избыточного количества АФК способно вызывать повреждение тироцитов путем окисления клеточных биомолекул, индуцировать апоптоз или другие формы программируемой гибели клеток с участками интенсивной лимфоцитарной инфильтрации. Кроме того, окислительное повреждение тиреоглобулина вызывает индукцию образования аутоантител (АТ-ТГ), которые выявляются в сыворотке крови пациентов с АИЗ ЩЖ [29].

Этот механизм нашел подтверждение в результатах исследований G. Carayanniotis et al. (2011), F. Gentile et al. (2004) и A. Heyland et al. (2005). Авторы сообщали, что помимо повышения продукции АФК у мышей после введения высоких доз йода наблюдалось повышение содержания малонового диальдегида и липофусцина (маркеров активности перекисного окисления липидов), внутриклеточное накопление пероксисом и вторичных лизосом [13, 14, 22, 24]. Аналогичные результаты были получены Т. Некрасовой и соавт. (2011), которые обнаружили рост окислительной модификации белков и активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне сниженной антиоксидантной активности у пациентов с АИТ [3].

В исследовании, проведенном *in vitro* с использованием клеточной культуры нормальных человеческих

тироцитов, было показано острое токсическое действие йода, которое характеризовалось ультраструктурными повреждениями клеточных структур. Цитотоксический эффект купировался с помощью ингибиторов усвоения йода или его органификацией [38, 44].

В приведенных работах избыток йода рассматривается как проапоптотический триггер, следствием влияния которого является окислительный стресс в тироцитах, накопление окисленных биомолекул, а также продуктов некроза и апоптоза, вызывающих тиреоидный клеточный дистресс. В конце XX в. П. Матцингером (P. Matzinger) была выдвинута «теория опасности» активации врожденного иммунного ответа, в котором ключевую роль играют дистресс-ассоциированные молекулярные паттерны (DAMPs) – эндогенные молекулы, которые синтезируются при экзогенной или эндогенной активации. В распознавании этих молекул принимают участие Toll-рецепторы, обеспечивающие индивидуализированную реакцию врожденной иммунной системы на разные типы активации [39].

Результаты приведенных выше исследований показывают, что, возможно, окислительное повреждение тироцитов, вызванное индукцией оксидативного стресса в ответ на избыточное поступление йода, приводит к генерации DAMPs – соответствующих молекулярных сигналов (danger signals), которые в свою очередь индуцируют аутоиммунный ответ на измененные биомолекулы клеток ЩЖ.

3.3. Обогащенный йодом ТГ – критическое звено в формировании АИТ?

Многочисленные исследования приписывают решающую роль избыточного йодирования ТГ в формировании АИТ. Выше уже говорилось, что у животных штаммов определенного генотипа с йод-индуцированным тиреоидитом была обнаружена экспрессия синтеза мембранных гликопротеидов HLA II класса на тироцитах. Эта экспрессия является аномальной, так как в нормальных условиях молекулы антигенов II класса экспрессируются, преимущественно, на мембране иммунокомпетентных клеток, включая макрофаги, моноциты, Т- и В-лимфоциты, а соматические клетки не экспрессируют HLA II. Однако молекулы HLA II, экспрессируемые на поверхности соматических клеток-мишеней под влиянием цитокинов, способны запустить каскад патологических реакций при различных аутоиммунных заболеваниях, таких как аутоиммунный тиреоидит [38].

В настоящее время рассматривается ряд гипотез, объясняющих нарушение толерантности к собственным антигенам ЩЖ и развитие аутоиммунных заболеваний. Применительно к теме обзора ограничимся рассмотрением влияния избытка йода на индукцию образования аутоантител к тиреоглобулину (ТГ) – одного из наиболее целевых маркеров АИЗ ЩЖ.

Сегодня хорошо известны пионерские работы Rose и Witebsky (1956) по индукции АИТ йод-модифицированным ТГ [52]. Последующие многочисленные экспериментальные исследования были посвящены изучению роли избытка йода в формировании аутоантител к ТГ у генетически предрасположенных штаммов животных. Уже в 1987 г. Champion B. et al. было показано, что чрезмерное йодирование может изменять структуру и вызывать протеолитическую деградацию ТГ у некоторых штаммов кур [14]. Последующие эксперименты F. Gentile et al. (2004) и S. McLachlan et al. (2014) показали, что есть все основания предполагать роль избытка йода в повышении аутоиммунной ТГ у крыс и мышей [22, 38].

В результате этих исследований к началу XXI в. сформировалось мнение, что изучение механизмов возникновения патогенности ТГ заслуживает детального изучения на молекулярном уровне [31, 53, 62]. В целом сформировалось два направления исследований.

Во-первых, исследование ТГ, как первого тиреоид-специфического аутоантигена, который индуцирует развитие АИТ в человеческом организме. Это позволило по-новому взглянуть на эти белки, клинический интерес к которым был ранее ограничен только их диагностическим значением в качестве мишени аутоантител (АТ-ТГ).

Несмотря на то, что экспериментальные исследования механизмов иммуногенности ТГ на животных дали ценную информацию, для полного понимания процесса инициации каскада аутоиммунных реакций её было недостаточно. Складывающаяся картина указывала на то, что генотип хозяина играет важную роль на разных уровнях. Это делало маловероятным наличие единого механизма иммуногенности ТГ и формирования АИТ вследствие избытка йода, ограничивала возможность интерполяции экспериментальных данных на человека.

Rasooly et al. [50] были первыми, кто показал зависимость Т-лимфоцитарной инфильтрации от степени йодирования человеческого ТГ. Они обнаружили, что в лимфоцитарном пуле периферической крови в группах здоровых людей и у пациентов с АИТ не выявлялась пролиферация при нормально йодированном ТГ, в то время как избыточно йодированный ТГ индуцировал значительную пролиферацию лимфоцитов в обеих группах.

Во-вторых, ряд молекулярных исследований выявили в составе ТГ небольшие пептиды, имеющие значительный иммуногенный потенциал. Эти пептиды имеют Т-клеточные детерминанты (эпитопы) и неактивны *in vitro* по отношению к Т-лимфоцитам. Однако на фоне определенного генотипа некоторые факторы окружающей среды (например, избыток йода) могут явиться триггерами инициации ауторе-

активности Т-лимфоцитов. Следовательно, изучение условий, при которых йод индуцирует формирование таких эпитопов, является важным шагом на пути понимания патогенеза АИТ [50].

Эти открытия послужили толчком к тому, что в последние десятилетия в патогенезе АИТ и распознавании АТ-ТГ большое значение придается иммуногенным пептидам. В зависимости от степени содержания йода в ТГ эти белки были разделены на три категории: гормоноподобные (1), содержащие тирозольные остатки (2) и не содержащие йода пептиды (3). Влияние йодирования на иммуногенность этих пептидов определяется сложным механизмом и зависит от характера каждого пептида [17, 35, 43, 44].

Последующие исследования позволили охарактеризовать гормоноподобные пептиды как субдоминантные эпитопы, содержащие тирозольные остатки с вариабельной иммуногенностью и патогенностью сайтов и активацией отдельных эффекторных клонов Т-лимфоцитов. Таким образом, было выявлено, что влияние йода на аутоантигенность и патогенность ТГ в значительной степени зависит от наличия конкретного модифицированного пептида.

Выводы

Избыток йода в организме в настоящее время является признанным экологическим фактором риска развития АИЗ ЩЖ. Исследования, проведенные в последние десятилетия, позволили выделить несколько базовых аутоиммунных механизмов триггерного участия йода в развитии тиреопатий. Во-первых, индукция аутореактивных звеньев иммунной системы, вызывающих аутоиммунный эффект. В основе этого механизма лежит стимуляция йодом индукции цитокин- и хемокин-опосредованной лимфоцитарной инфильтрации в тканях ЩЖ, что имеет решающее значение для экспрессии тиреоидных аутоантител и формирования АИЗ ЩЖ. Во-вторых, активация свободнорадикального окисления и появление окисленных форм тиреоидных биомолекул. В основе этого механизма лежит генерация соответствующих молекулярных сигналов, которые индуцируют аутоиммунный ответ на изменение биомолекул клеток ЩЖ. В-третьих, избыточное йодирование ТГ индуцирует иммуногенность эпитопов пептидов и инициирует аутореактивность Т-лимфоцитов. Генотип организма при этом имеет решающее значение для реализации этих механизмов, которые могут действовать совместно или независимо друг от друга.

Таким образом, выявленные механизмы индукции аутоагрессии иммунной системы при избытке йода в организме дают однозначный ответ на вопрос о риске его неконтролируемого употребления с пищей. При рекомендации суточных доз йода необходимо учитывать национальные диетические традиции и генотип этнических групп населения. Решение вопроса

о йодном статусе в организме населения необходимо принимать на основе результатов мониторинговых исследований йодурии однородных групп. На этих данных должна строиться стратегия региональных социальных профилактических программ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрюков Б.Г., Кику П.Ф. Применение геоинформационных технологий в оценке влияния факторов окружающей среды на распространение аутоиммунных тиреопатий в Приморском крае // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2012. №1-2(47-48). С. 213-214.
2. Андрюков Б.Г., Веремчук Л.В. Анализ системных взаимодействий тиреоидной системы параметрами окружающей среды // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2012. №1-2(47-48). С. 214-216.
3. Некрасова Т.А., Щербатюк Т.Г., Давыденко Д.В. и соавт. Особенности перекисного окисления липидов и белков при аутоиммунном тиреоидите без и с минимальной тиреоидной дисфункцией // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2011. №4. С.38-40.
4. Петунина Н.А. Клиническое и эпидемиологическое значение аутоиммунного тиреоидита в структуре тиреоидной патологии йододефицитного региона // Тиронет. 2002. №5-6. <http://thyronet.rusmedserv.com/spetsialistam/zurnal/archiv/2002g/5> (Посещение 09.02.2015).
5. Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В. и соавт. Состояния, вызванные приемом амиодарона, в практике кардиолога и эндокринолога // Лечащий врач. 2004. №2. <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=43627> (Посещение 24.01.2015).
6. Твиттер ВОЗ [#radiation](http://tiny.cc/qgp4p) [#tsunami](http://tiny.cc/qgp4p) [#japan](http://tiny.cc/qgp4p) [#globalhealth](http://tiny.cc/qgp4p) (Посещение 21.01.2015).
7. Alkhuja S., Pyram R., Odeyemi O. In the eye of the storm: Iodinated contrast medium induced thyroid storm presenting as cardiopulmonary arrest. Heart Lung, 2013; 42: 267-9.
8. Alsanosy R.M., Gaffar A.M., Khalafalla H.E. et al. Current iodine nutrition status and progress toward elimination of iodine deficiency disorders in Jazan, Saudi Arabia. BMC Public Health, 2012; 12: 24-8.
9. Arrizabalaga J.J., Larranaga N., Espada M. et al. Changes in iodine nutrition status in schoolchildren from the Basque Country. Endocrinol. Nutr., 2012; 59: 474-84.
10. Bagchi N., Brown T.R., Sundick R.S. Thyroid cell injury is an initial event in the induction of autoimmune thyroiditis by iodine in obese strain chickens. Endocrinology, 1995; 136: 5054-60.
11. Burgi H. Iodine excess. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab., 2010; 24: 107-15.
12. Camargo R.Y., Tomimori E.K., Neves S.C. et al. Thyroid and the environment: Exposure to excessive nutritional iodine increases the prevalence of thyroid disorders in Sao Paulo, Brazil. Eur. J. Endocrinol., 2008; 159: 293-9.

13. Carayanniotis G. Molecular parameters linking thyroglobulin iodination with autoimmune thyroiditis. *Hormones* 2011; 10(1): 27-35.
14. Champion B.R., Rayner D.C., Byfield P.G. et al. Critical role of iodination for T cell recognition of thyroglobulin in experimental murine thyroid autoimmunity. *J. Immunol.*, 1987; 139: 3665-70.
15. Connelly K.J., Boston B.A., Pearce E.N. et al. Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *J. Pediatr.*, 2012; 161: 760-2.
16. Duntas L.H. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 2008; 4: 454-60.
17. Flynn J.C., McCormick D.J., Brusic V. et al. Pathogenic human thyroglobulin peptides in HLA-DR3 transgenic mouse model of autoimmune thyroiditis. *Cell Immunol.*, 2004; 229: 79-85.
18. Franke K., Meyer U., Wagner H. et al. Influence of various iodine supplementation levels and two different iodine species on the iodine content of the milk of cows fed rapeseed meal or distillers dried grains with solubles as the protein source. *J. Dairy Sci.*, 2009; 92: 4514-23.
19. Gartner W., Weissel M. Do iodine-containing contrast media induce clinically relevant changes in thyroid function parameters of euthyroid patients within the first week? *Thyroid*, 2004; 14: 521-4.
20. Garcia-Solis P., Solis S.J., Garcia-Gaytan A.C. et al. Iodine nutrition in elementary state schools of Queretaro, Mexico: Correlations between urinary iodine concentration with global nutrition status and social gap index. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 2013; 57: 473-82.
21. Gatseva P.D., Argirova M.D. Benefits and risks from the national strategy for improvement of iodine nutrition in Bulgaria: Study on schoolchildren living in a rural area. *Public Health*, 2009; 123: 456-8.
22. Gentile F., Conte M., Formisano S. Thyroglobulin as an autoantigen: what can we learn about immunopathogenicity from the correlation of antigenic properties with protein structure? *Immunology*. May 2004; 112(1): 13-25.
23. Hamada N., Ogino N. Food safety regulations: what we learned after the nuclear accident Fukushima. *J Environ Radioact.*, 2012; 111: 83-99.
24. Heyland A., Moroz L.L. Cross-kingdom hormonal signaling: An insight from thyroid hormone functions in marine larvae. *J. Exp. Biol.*, 2005; 208: 4355-61.
25. Izzeldin H.S., Crawford M.A., Jooste P.L. Population living in the Red Sea State of Sudan may need urgent intervention to correct the excess dietary iodine intake. *Nutr. Health*, 2007; 18: 333-41.
26. Jiang H.Y., Li H.S., Carayanniotis K., Carayanniotis G. Variable influences of iodine on the T-cell recognition of a single thyroglobulin epitope. *Immunology*, 2007; 121: 370-376.
27. Kawashima A., Tanigawa K., Akama T. et al. Innate immune activation and thyroid autoimmunity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011; 96: 3661-71.
28. Kawashima A., Yamazaki K., Hara T. et al. Demonstration of innate immune responses in the thyroid gland: Potential to sense danger and a possible trigger for autoimmune reactions. *Thyroid*, 2013; 23: 477-87.
29. Kassim I.A., Moloney G., Busili A. et al. Iodine intake in Somalia is excessive and associated with the source of household drinking water. *J. Nutr.*, 2014; 144: 375-81.
30. Kassim I.A., Ruth L.J., Creeke P.I. et al. Excessive iodine intake during pregnancy in Somali refugees. *Matern. Child Nutr.*, 2012; 8: 49-56.
31. Kolypetri P., Noel N.A., Carayanniotis K.A., Carayanniotis G. Iodine content of thyroglobulin in NOD.H-2h4 mice developing iodine-accelerated autoimmune thyroiditis. *Hormones (Athens)*, 2010; 9: 151-60.
32. Launer P., Richter O. Iodine concentration in the blood serum of milk cows from Saxony as well as in cows' milk and milk products (baby food). *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.*, 2005; 118: 502-8.
33. Leung A.M., Pearce E.N., Braverman L.E. Iodine content of prenatal multivitamins in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 360: 939-40.
34. Li S., Fan Y., Chen H. et al. Is the current iodine content in edible salt appropriate for eliminating iodine deficiency in China. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 2010; 19: 231-5.
35. Li H.S., Jiang H.Y., Carayanniotis G. Modifying effects of iodine on the immunogenicity of thyroglobulin peptides. *J Autoimmun.*, 2007; 28: 171-6.
36. Lov S., Wang, Y., Xu, D. et al. Drinking water contributes to excessive iodine intake among children in Hebei, China. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2013; 67: 961-5.
37. Luo Y., Kawashima A., Ishido Y. et al. Iodine Excess as an Environmental Risk Factor for Autoimmune Thyroid Disease. *Int J Mol Sci.* 2014; 15(7): 12895-912.
38. Matzinger P. Tolerance, Danger and the Extended Family, *Annual Review of Immunology*, 1994; 12: 991-1045.
39. Many M.C., Mestdagh C., Van den Hove M.F. Denef J.F. In vitro study of acute toxic effects of high iodide doses in human thyroid follicles. *Endocrinology*, 1992, 131, 621-30.
40. McLachlan S.M., Rapoport B. Breaking tolerance to thyroid antigens: Changing concepts in thyroid autoimmunity. *Endocr. Rev.*, 2014; 35: 59-105.
41. Michikawa T., Inoue M., Shimazu T. et al. Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Seaweed consumption and the risk of thyroid cancer in women: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Eur. J. Cancer Prev.*, 2012; 21: 254-60.
42. Mussig K. Iodine-induced toxic effects due to seaweed consumption. In Preedy VR, Burrow GN, & Ross Watson R (eds) *Comprehensive Handbook of Iodine* Amsterdam: Elsevier, 2009; pp. 897-908.
43. Muixi L., Alvarez I., Jaraquemada D. Peptides presented in vivo by HLA-DR in thyroid autoimmunity. *Adv Immunol.*, 2008; 99: 165-209.

44. Muixi L, Carrascal M, Alvarez I, et al, 2008 Thyroglobulin peptides associate in vivo to HLA-DR in autoimmune thyroid glands. *J Immunol* 181: 795-807.
45. Ozkan S., Oysu A.S., Kayatas K. et al. Thyroid functions after contrast agent administration for coronary angiography: A prospective observational study in euthyroid patients. *Anadolu Kardiol. Derg.*, 2013; 13: 363-9.
46. Padovani R.P., Kasamatsu T.S., Nakabashi C.C. et al. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. *Thyroid*, 2012; 22: 926-30.
47. Pearce EN, Pino S, He X, et al, 2004 Sources of dietary iodine: bread, cow's milk, and infant formula in the Boston area. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2004; 89: 3421-4.
48. Perrine C.G., Sullivan K.M., Flores R. et al. Intakes of dairy products and dietary supplements are positively associated with iodine status among U.S. children. *J. Nutr.*, 2013; 143: 1155-60.
49. Pollard K.M., Hultman P., Kono D.H. Toxicology of Autoimmune Diseases. *Chem Res Toxicol. Chem Res Toxicol.* 2010; 23(3): 455-66.
50. Rasooly L., Burek C.L., Rose N.R. Iodine-induced autoimmune thyroiditis in NOD-H-2h4 mice. *Clin Immunol Immunopathol.*, 1996; 81: 287-92.
51. Rhee C.M., Bhan I., Alexander E.K., Brunelli S.M. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch. Intern. Med.*, 2012; 172: 153-9.
52. Rose N.R., Witebsky E. Studies on organ specificity. V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extract. *J Immunol.*, 1956; 76: 417-27.
53. Shimizu H. Okamura T., Okura T. et al. Mechanism of iodide/chloride exchange by pendrin. *Endocrinology*, 2004; 145: 4301-8.
54. Silva K.D., Munasinghe D.L. Urinary iodine concentration of pregnant women and female adolescents as an indicator of excessive iodine intake in Sri Lanka. *Food Nutr. Bull.*, 2006; 27: 12-8.
55. Seal A.J., Creeke P.I., Gnat D. et al. Excess dietary iodine intake in long-term African refugees. *Public Health Nutr.*, 2006; 9: 35-9.
56. Sui H.X., Li J.W. Mao W.F. et al. Dietary iodine intake in the Chinese population. *Biomed. Environ. Sci.* 2011; 24: 617-23.
57. Teas J., Pino S., Critchley A., Braverman L.E. Variability of iodine content in common commercially available edible seaweeds. *Thyroid*, 2004; 14: 836-41.
58. Tsubota-Utsugi M., Imai E., Nakade M. et al. Evaluation of the prevalence of iodine intakes above the tolerable upper intake level from four 3-day dietary records in a Japanese population. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, Tokyo, 2013; 59: 310-6.
59. Yoshida A., Hisatome I., Taniguchi S., et al. Andersson, M.; Zimmermann, M.B. Global iodine nutrition: Where do we stand in 2013? *Thyroid*, 2013; 23: 523-8.
60. Yu X., Li L., Li Q., Zang X., Liu Z. TRAIL and DR5 promote thyroid follicular cell apoptosis in iodine excess-induced experimental autoimmune thyroiditis in NOD mice. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2011; 143: 1064-76.
61. Zimmermann M.B. Iodine deficiency and excess in children: Worldwide status in 2013. *Endocr. Pract.*, 2013; 19: 839-46.
62. Zimmermann M.B., Andersson M. Update on iodine status worldwide. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2012; 19: 382-7.
63. Zava T.T., Zava D.T. Assessment of Japanese iodine intake based on seaweed consumption in Japan: A literature-based analysis. *Thyroid Res.*, 2011; 4: 141-7.

B.G. Andryukov^{1,3}, T.A. Gvozdenko², N.B. Dem'yanenko³

IODINE EXCESS IN ORGANISM AS AN ENVIRONMENTAL RISK FACTOR FOR AUTOIMMUNE THYROID DISEASE?

Federal State Budgetary Institution Research Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, SB of RAMS Russia, Vladivostok;

Vladivostok Branch of the Federal State Budgetary Institution Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration under the Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences – Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, Russia, Vladivostok;

Federal State Treasury Institution «1477 Naval Clinical Hospital» Russian Defense Ministry, Russia, Vladivostok.

An important result of the global effort iodine prophylaxis became impressive achievements in the elimination of iodine deficiency diseases in many countries. However, one of the consequences of iodine prophylaxis was an increased incidence of autoimmune thyroid disease (AITD). It is generally accepted that genetic and environmental factors underlie the formation of autoimmune thyropathies (AIT). The role of environmental factors is to induce an autoimmune process in genetically predisposed individuals. In recent years, it was established that one of the environmental risk factors AIT is an excess of iodine. Experimental and clinical studies have proven the link between prolonged excessive intake of iodine and the induction of AIT in humans and animals. The purpose of the review is to summarize the current data on the sources of iodine from the environment and basic trigger mechanisms the effect of excess iodine on the formation of AIT.

Keywords: excess iodine; thyroid gland (TG); antibodies to thyroglobulin (TG-AT); antibodies to thyroid peroxidase (TPO); autoimmune thyropathies (AIT); autoimmune thyroid disease (AID TG); the immune system; oxidative stress; apoptosis of thyrocytes.

Citation: Andryukov B.G., Gvozdenko T.A., Dem'yanenko N.B. Iodine excess in organism as an environmental risk factor for autoimmune thyroid disease? Health. Medical ecology. Science. 2015; 2(60): 6-16. URL: https://yadi.sk/i/F_LDxilOfPrxk.

Сведения об авторах

Андрюков Борис Георгиевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторным отделением ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь» МО РФ; заведующий лабораторией молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова»; 690005, Владивосток, ул. Ивановская, д. 4; тел.: 89242304647; e-mail: andrukov_bg@mail.ru;

Гвозденко Татьяна Александровна – доктор медицинских наук, директор Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Владивосток, ул. Русская, 73-г; тел.: 8(423)2345502; e-mail: tagvozdenko@mail.ru;

Демьяненко Наталья Борисовна – врач клинической лабораторной диагностики медицинской лаборатории экспресс-диагностики Центра реанимации и анестезиологии ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь» МО РФ; 690005, Владивосток, ул. Ивановская, д. 4; тел.: 89242304647; e-mail: natalj.demjnenko@mail.ru.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ВОЗ: за пять лет в РФ снизилась смертность от онкологических заболеваний

ВОЗ зарегистрировала в России снижение смертности от онкологических заболеваний на 7,1% среди мужчин и на 4,8% среди женщин (по сравнению с 2008 годом), рассказал исполнительный директор Ассоциации онкологов России Александр Петровский, уточнив, что такие данные были собраны в 2013 году.

«Согласно статистике ВОЗ, в 2013 году (статистика 2014 года пока не обнародована) онкологические заболевания унесли жизни 288 636 россиян. При этом такой диагноз был поставлен 535 887 пациентам». При этом специалистом отмечено, что во всем мире констатируют ежегодное увеличение числа онкобольных.

Как уточнил Петровский, при высокой заболеваемости стандартизированный показатель смертности постоянно снижается за счет улучшения диагностики и лечения. «Все больше больных мы начинаем диагностировать на ранних стадиях, и все больше пациентов мы можем либо лечить дольше – то есть они в длительной ремиссии, либо вообще излечивать от этой патологии», – сказал он.

По словам эксперта, одна из главных проблем в организации медицинской помощи при онкологических заболеваниях связана с дефицитом специалистов. «Проблема в первую очередь в регионах. Создаются различные социальные программы для привлечения специалистов в онкологию. Но решить проблему очень непросто, потому что работа очень тяжелая, кроме того, специалистов нужно учить многие годы после окончания института», – отметил Петровский.

Источник: <http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=64734>

Н. В. Бердникова

**БИОМАРКЕРЫ АПОПТОЗА ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток

Гистологическая диагностика предраковых поражений и РПЖ нередко представляет значительные трудности, особенно в биопсийном материале. К высококодифференцированному раку не всегда могут быть применены критерии, используемые для диагностики опухолей других локализаций. В целом стремление к надежности, точности и достоверности оценки патологического процесса, важность прогнозирования и выбора лечения диктуют необходимость поиска новых методов морфологической диагностики. Основным направлением при этом становится изучение молекулярных основ патологических изменений ПЖ и внедрение в практику микроспектрофотометрических и иммуногистохимических методов диагностики.

Ключевые слова: опухоли, предстательная железа, апоптоз, транскрипционные факторы, онкосупрессоры.

Цитировать: Бердникова Н. В. Биомаркеры апоптоза при раке предстательной железы: роль в патогенезе, диагностическая и прогностическая значимость // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. № 2(60). С. 17–23. URL: <https://yadi.sk/i/7k6P6iwyfPryT>

Введение

Злокачественные новообразования в настоящее время являются одной из главных проблем здравоохранения во всех развитых и во многих развивающихся странах, являясь одной из основных причин смертности и инвалидности населения. В 2012 г. в мире было зарегистрировано более 13 млн. новых случаев злокачественных новообразований и 7,9 млн. случаев смертельных исходов, связанных с онкологическими заболеваниями, а общее количество людей с диагностированным злокачественным новообразованием превысило 33 млн. человек [4]. В настоящее время злокачественные новообразования являются в России второй по значимости после заболеваний сердечнососудистой системы причиной смертности населения. Заболеваемость, инвалидность и смертность вследствие онкологических заболеваний имеют не только медицинское, но и огромное социальное и экономическое значение [4, 5, 7]. В РФ в 2012 г. было зарегистрировано 525931 новых случаев злокачественных новообразований, из них 240938 случаев у мужчин и 284993 случаев у женщин [4, 5].

По данным Л. Писаревой и соавт. заболеваемость злокачественными новообразованиями городского населения в Сибири и на Дальнем Востоке в 1998–2012 гг. имела тенденцию к росту: в группу повышенного онкологического риска включены ряд городов ДВФО, в том числе, Южно-Сахалинск [5].

Опухоли и опухолевидные образования предстательной железы (ПЖ) представляют собой актуальную проблему онкоурологии в связи широкой распространенностью у мужчин пожилого

и старческого возраста [1, 3]. Среди них преобладают гиперпластические процессы и рак простаты. Ряд аспектов морфогенеза гипер- и неопластических процессов ПЖ остаются мало изученными или спорными, отсутствует единая и общепринятая классификация неопластических состояний. Гистологическая диагностика предраковых поражений и РПЖ нередко представляет значительные трудности, особенно в биопсийном материале [3]. К высококодифференцированному раку не всегда могут быть применены критерии, используемые для диагностики опухолей других локализаций. Для опухолей простаты не характерны выраженные ядерная или клеточная атипия, редки митозы. В настоящее время в качестве важнейшего фактора, обеспечивающего стабильность клеточной популяции, рассматривается система апоптоза, поэтому исследователи все больше уделяют внимание оценке этих факторов в качестве новых дифференциально-диагностических критериев, оцениваемых при морфологическом исследовании ткани ПЖ.

Цель обзора

Анализ современных представлений о роли факторов апоптоза в патогенезе и диагностике неопластических процессов в предстательной железе.

Общие сведения об апоптозе

Апоптоз – генетически детерминированный процесс, в основе которого лежит фрагментация ДНК клетки под действием активированных ферментов – эндонуклеаз. В норме апоптоз является ключевым физиологическим механизмом клеточ-

ного обновления. Роль катализаторов и ингибиторов апоптоза играют различные белки [2, 21].

Апоптоз представляет собой активный процесс, который регулируется при экспрессии ряда специфических генов, запускающей сигнальный каскад реакций с участием протеинкиназ, протеаз, эндонуклеаз, конечным результатом которых является деструкция клетки с образованием апоптозных телец [9, 39].

В отличие от апоптоза, некроз является результатом массивной потери АТФ или подавления его синтеза в клетке, характеризуется набуханием митохондрий, распадом плазматической мембраны, выходом содержимого клетки в окружающую среду и развитием воспалительной реакции. Резкая потеря клеткой энергии в результате блокирования митохондриального дыхания и/или гликолитического образования АТФ с последующим снижением пула цитозольного АТФ не дает возможности осуществления энергозависимого апоптоза и является одним из механизмов некроза.

Гены-индукторы апоптоза условно можно разделить на несколько групп:

- гены, кодирующие цитолитические гранулированные сериновые протеазы – перфорин, и гранзимы А и В, гранулизин и т.д.;

- проапоптозные гены *bad*, *bak*, *bax*, *bik* (*bcl-2* interacting killer), *bag*, *bcl-X (s)*, *killer/dr5*, *traf19*;

- Fas-L (CD95L, или APO-1 лиганд);

- гены семейства фактора некроза опухолей (TNF- α , 4-1BBL, или CD127L, CD70, или CD27L, CD154, или CD40L), TRAIL/APO-2L;

- Gax, homeobox ген, кодирующий фактор транскрипции, регулирующий p-21-зависимую пролиферацию, негативно регулирующий экспрессию гена *bcl-2* и повышающий экспрессию гена *bax*;

- гены, кодирующие белки SARP1, SARP2, SARP3 (Secreted apoptosis-related proteins), гены, кодирующие белки DAP (Death Associated Proteins), участвующие в Fas-, TNF- β - и IFN- γ -зависимом апоптозе;

- гены суицида, которые, будучи перенесенными в клетку, стимулируют образование ферментов, конвертирующих нетоксичные вещества в проапоптозные: *fcy1*, *EHV4tk*, *Tdk* и *tmk*, *codA*, *upp*;

- гены-ингибиторы апоптоза – ряд генов, продукты которых препятствуют реализации программы гибели клетки. К ним относятся: *bcl-2*, *bcl-X (L)*, *BHRF-1*, *fap-1*, *mcl-1*, FIAM (Fas Apoptosis Inhibitory Molecule), гены опухолевых супрессоров *p53*, *p16*, *p21*, *p27*, гены, кодирующие белки семейства IAP (Inhibitor of Apoptosis Protein family), включающие ингибиторы каспаз 3 и 7, модуляторы ядерных факторов транскрипции *NF-kB* и *n-Rel*;

- гены ростовых факторов опухолей [5, 9, 13].

Ингибиторами апоптоза являются вирусы, опухолевые промоторы, фенобарбитал, кальпаиновые ингибиторы, ингибиторы цистеиновых протеаз, половые гормоны, нейтральные жирные кислоты, фосфолипиды, ДНК-содержащие вирусы и другие факторы [2].

Механизмы апоптоза и его роль в опухолевой прогрессии

Апоптоз реализуется в виде хорошо организованных сигнальных путей, действующих по единому принципу и включающих в себя протеазы, которые определяют основные морфологические признаки этого процесса. С точки зрения биохимических процессов в клетке апоптоз условно можно разделить на несколько типов, отличающихся активностью ферментов определенных классов и сигнальными путями рецепторов апоптоза. Некоторые программы гибели клетки реализуются без участия ядра и не требуют активации ядерных факторов транскрипции [2].

Передача сигналов апоптоза от рецепторов на плазматической мембране представляет собой комплекс событий, в которых можно выделить общие ключевые моменты для всех рецепторов. Апоптоз инициируется при распознавании рецепторов семейства фактора некроза опухолей (TNF), трансформирующего ростового фактора (TGF- β), так называемых рецепторов смерти (Death receptors) DR1, DR2, DR3, DR4, DR5, а также TRAIL-R2 и другие. Для рецепторов DR5 показана p53-зависимая индукция при выходе клетки в апоптоз [2, 7, 10].

В рецептор-зависимых типах апоптоза можно выделить несколько общих сигнальных последовательностей, таких как «death domain» DD, «death effector domain» DED, and «Caspase Associated Recruitment Domain» CARD.

Сигнал к апоптозу проводится через протеины TRADD, FADD/MORT-1, RIP, содержащие «домены смерти», а также адаптерные белки *TRAF*, *DAXX* и ядерный фактор транскрипции *NF-kB*. Мембрано-проксимальная часть цитоплазматического домена R1 рецептора *TNF* связана с p52 киназой *TRAK*, которая фосфорилирует рецептор R1 [11].

Открытие феномена апоптоза и получение доказательства его универсальности в отношении всех клеток эукариотических организмов позволило исследователям утверждать, что апоптоз может иметь прямое или опосредованное отношение к патогенезу злокачественных новообразований. В связи с тем, что злокачественная трансформация клеток сопровождается неконтролируемой пролиферацией и торможением апоптической гибели, логично было предположить, что интенсивная гибель опухолевых клеток ассоциируется с лучшим прогнозом заболевания и наоборот.

Было выдвинуто предположение, что при рефрактерных формах и рецидивах опухолей, при которых вероятно наличие значительной доли гипоксичных клеток, резистентность к протоколам химиотерапевтического и лучевого лечения является следствием дефектов апоптического метаболического пути в клетках опухоли [3, 16].

Было установлено, что точность процессов нормального клеточного цикла и деления в ПЖ обеспечивается системой регуляторов, повреждение каждого из которых может способствовать развитию неконтролируемого апоптоза. При этом помимо экстрацеллюлярных сигналов, способных модифицировать этот процесс (ростовые факторы, факторы клеточной пролиферации, индукторы дифференцировки, стероидные гормоны), имеется и сложная внутриклеточная система контроля репликации. В обычных условиях благодаря специальной системе контроля клеточного цикла митоз тормозится, если ДНК повреждена, когда эти повреждения еще не репарированы. Однако нарушения функционирования этой системы контроля клетки с дефектным геномом способствуют накоплению ошибок [4].

Безусловно, идентификация морфологических и биохимических маркеров апоптоза будет способствовать как углубленному пониманию патогенеза опухолевых заболеваний ПЖ, так и совершенствованию диагностики и принципов терапии РПЖ [1, 14, 15].

Известно, что онкогены обеспечивают клеточный гомеостаз посредством баланса процессов пролиферации и апоптоза. Нарушения экспрессии онкогенов и кодируемых ими ферментов, рецепторов и медиаторов способствуют развитию неопластических процессов. Обнаружены различные биомаркеры опухолей, которые с помощью методов иммуноморфологии выявляются в клетках простаты при ее неопластических изменениях [5, 15].

Фактора апоптоза и их роль при раке предстательной железы

Теломераза. Все больше внимания исследователи уделяют теломеразе – основному инструменту поддержания длины теломер. В большинстве опухолевых клеток (80–90%) теломераза активна, доброкачественные опухоли и другие предраковые поражения представлены как опухолями, в которых теломеразная активность проявляется почти в 100% случаев, так и опухолями, в которых активность теломеразы не определяется [3, 30]. Опухолевые клетки некоторых типов могут использовать альтернативный механизм поддержания длины теломер, основанный на рекомбинации. Сама по себе теломераза не является онкогеном. Клеточные линии, трансфицированные геном *htert*, долгое время не показывают признаков злокачественной транс-

формации. Активность теломеразы может появляться вследствие отбора клонов при критическом укорочении теломер. Сначала клетки начинают усиленно делиться, при этом у них укорачиваются теломеры, затем выживают те из них, у которых активируется теломераза. В этом случае теломеразная активность может быть маркером опухолевой прогрессии и отрицательного прогноза.

При другом варианте развития событий теломеразная активность появляется одновременно с другими ведущими к раку нарушениями метаболизма вследствие исходного клеточного поражения. В этом случае активность теломеразы появляется в самом начале заболевания и служит маркером начала онкологических процессов. К сожалению, в большинстве исследований можно найти информацию лишь о наличии теломеразной активности в определенном типе рака. Механизмы активации теломеразы изучают, как правило, на клеточных линиях, и редко можно сказать, какой механизм и с какой частотой встречается в исследуемом типе рака *in vivo*.

Транскрипционные факторы AP1 и AP2

Показано, что транскрипционный фактор AP1 (Activator Protein 1) участвует в процессах клеточной пролиферации, дифференцировки, канцерогенеза и апоптоза и экспрессируется как в раковых, так и в нормальных клетках. Он является гетеродимером *Jun* (*c-Jun*, *JunB* или *JunD*) и *Fos* (*c-Fos*, *FosB*, *Fra-1* или *Fra2*) [32]. Суперэкспрессия AP-1 приводит к подавлению транскрипции *htert* в клеточной линии *HeLa*. Комбинация *c-Fos* и *c-Jun* или *c-Fos* и *JunD* уменьшает активность промотора *htert* на 80% в опытах с кратковременной экспрессией. Участок промотора *htert* между нуклеотидами –2077 н.п. и –455 н.п. принимает в этом участие. *JunD* и *c-Jun* связываются с обоими предполагаемыми участками связывания AP-1 в положениях –1732 н.п. и –795 н.п. Внесение мутаций в участки связывания AP-1 на промоторе *htert* нивелирует вызываемое AP-1 ингибирование [33].

Онкосупрессоры p53 и p73

Среди биомаркеров опухолевого роста выделяют антионкоген *p53*, отмечена его роль во внутриклеточной системе, предотвращающей пролиферацию и накопление в организме аномальных клеток. Нарушения функции гена *p53* являются универсальными для многих опухолей человека, в том числе при ПЖ [25]. Белок *p53* регулирует множество генов, участвующих в контроле клеточного цикла и онкогенезе (*p21*, *MDM-2*, *Bax*, *c-Fos/Jun*, *prB*, *14-3-3*, *Bcl2* и ряд других). Этот белок противодействует онкогенезу, включая механизмы торможения клеточного цикла и апоптоза в ответ на поражение клетки. Белок *p53* неактивен более чем в половине типов человеческих опухолей. Восстановление функциональной актив-

ности *p53* способствует ингибции теломеразной активности за счет подавления экспрессии *htert* [17, 36]. Этот эффект проявляется в течение нескольких часов после индукции *p53*, в основе его лежит нарушение клеточного цикла и стимуляция апоптоза. Мутации *p53* в домене связывания с ДНК, домене олигомеризации или домене активации транскрипции приводит к деактивации *p53* по отношению к теломеразе. При этом *p53* не связывается *in vivo* с промотором *htert*, т.е. его действие на промотор не прямое. *p53* может использовать в качестве посредников белки *p21*, *e2F* и белки группы *prB* [29]. Для проявления ингибирования *p53* необходимо присутствие фактора *Sp1* [37]. Мутации в участках связывания *Sp1* ликвидируют подавление активности промотора *htert* с помощью *p53* [38].

Предполагают, что *p53* использует в качестве посредника белок *p21* [29], хотя ранее было обнаружено, что *p21* не является посредником в действии *p53* на теломеразу [38]. Тем не менее, белок *p73* проявляет онкосупрессорные функции, подобно *p53*. Изучение клеток, не вырабатывающих *p53*, что суперэкспрессия С-концевых изоформ *p73* приводит к уменьшению активности промотора *htert*. Угнетение экспрессии *htert* происходит при посредничестве эндогенного *p73* после активации *e2F1* в клетках.

Мутации в участках связывания *Sp1* в основной части промотора *htert* нивелируют репрессию промотора *htert* с помощью *p73*, свидетельствуя об участии *Sp1* в этом процессе в качестве посредника. Кроме того, *p73* связывается с *Sp1*, что подтверждает участие *Sp1* в *p73*-зависимом угнетении экспрессии *htert* [22].

Одним из первых изученных супрессоров опухолевого роста явился *pRb*, который структурно относится к фосфопротеинам и играет важную роль в регуляции клеточного цикла, являясь своеобразным «стоп-краном» при переходе из G1- в S-фазу цикла. Его функция тесно связана с семейством регуляторов транскрипции *E2F*. Дефосфорилированная форма *pRb* связывает (или, возможно, разрушает) *E2F*, активирующие транскрипцию целого ряда генов, ответственных за клеточный рост и пролиферацию. Утеря гетерозиготности локуса *Rb* наблюдается более чем в 60% случаев РПЖ, однако в опытах на трансгенных мышах было показано, что дезактивация *pRb* способна вызвать лишь клеточную пролиферацию, но не неоплазию [18].

Белки *e2F* могут, как угнетать, так и активировать онкотрансформацию на модельных системах [12]. Суперэкспрессия *e2F-3* коррелирует с худшим прогнозом при РПЖ, хотя в то же время сниженная экспрессия *e2F-1* сопровождается более агрессивным течением болезни при раке прямой кишки и мочевого пузыря [35]. Было показано, что суперэкспрессия *p21* и *prB* полностью подавляет экспрессию *htert* и останавливает клеточный цикл в клет-

ках линии *u-251 MG* [6]. Появление в клетках белка *p21*, ингибитора циклин-зависимых киназ, приводит к накоплению гиперфосфорилированной активной формы *prB*, *p130*, *p107*. Эти белки связываются с белками семейства *e2F*, переводя их из активаторов транскрипции в репрессоры [10]. Восстановление экспрессии *prB* в *prB*- и *p53*-негативных раковых клетках приводит к угнетению теломеразной активности и остановке клеточного цикла [41]. Для восстановления подавленной *prB* теломеразной активности достаточно суперэкспрессии циклин-зависимых киназ *cdk2* или *cdk4*, или циклина D1, или *e2F-1*. Для функционирования *prB* как ингибитора промотора *htert* критично фосфорилирование *prB* [12]. Ингибирующее действие *prB* может объясняться связыванием с *e2F-1* и дальнейшим связыванием с промотором *htert*, в том числе с привлечением дополнительных ингибиторов, например, деацетилаз гистонов. Также *prB* может нарушать связывание *e2F-1* с промотором *htert*, *prB* и *e2F-1* могут регулировать экспрессию и независимо друг от друга [12].

Известен ряд онкогенов и кодируемое ими семейство белков *Bcl*, которые ответственны за регуляцию апоптоза. К ним относятся гены и белки *Bcl-2* и *Bax*. *Bcl-2* обладает способностью ингибировать процесс апоптоза, *Bax* индуцирует этот процесс. Было показано, что суперэкспрессия *Bcl-2* в человеческих раковых клеточных линиях с низким эндогенным уровнем экспрессии этого белка сопровождается возрастанием уровня теломеразной активности [33]. При выключении экспрессии *Bcl-2* и ее последующей активации в линии *ctLL-2* активность теломеразы, соответственно, обратимо понижается и повышается [23].

Одной из наиболее важных характеристик новообразования является потенциал его роста. Наряду с определением ядерного белка PCNA получило распространение выявление более точного маркера пролиферации – ядерного негистонового белка – антигена Ki-67.

Ген, кодирующий Ki-67, расположен на длинном плече 10 хромосомы. Ki-67 относится к регуляторным белкам. Его появление совпадает с вступлением клетки в митоз, что позволяет использовать его в качестве универсального маркера пролиферации при оценке роста злокачественных опухолей, в том числе РПЖ. Индекс Ki-67 является независимым показателем прогноза рецидива и выживаемости у больных РПЖ [24, 35].

Существует прямая коррелятивная зависимость между количеством опухолевых клеток, экспрессирующих Ki-67, и стадией РПЖ [26]. Отмечена прямая зависимость между индексом пролиферации Ki-67 и такими параметрами, как сумма Gleason, вовлечение семенных пузырьков, размер опухоли, наличие простатической интраэпителиальной неоплазии и уровень общего PSA [26].

Одним из основных факторов роста в ПЖ, ответственных за синтез ДНК, является **инсулиноподобный фактор роста (IGF)** – соматомедин, представляющий полипептид из 70 аминокислот, обладающий инсулиноподобной активностью. Стромальные клетки являются главным источником инсулиноподобных факторов роста *in vivo*. Они усиливают пролиферацию эпителиальных клеток ПЖ посредством паракринного эффекта. Выработка IGF эпителиальными клетками ПЖ по аутокринному типу является одним из изменений, происходящих одновременно с развитием РПЖ [28].

Клинико-диагностическое значение определения факторов апоптоза при раке предстательной железы. Известно, что развитие неоплазий любых органов, в том числе простаты, начинается с нарушения генетической регуляции и усиленной пролиферации клонов клеток, которые приобретают с каждым последующим делением новые биологические свойства. Одним из следствий нарушения прохождения фаз клеточного цикла в опухолевых клетках является изменение содержания ДНК (анеуплоидия, полиплоидия), что ведет к нарастанию генетической гетерогенности клеточной популяции. Микроспектрофотометрическое определение содержания ДНК в ядрах клеток позволяет количественно оценивать плоидность их ядер и степень гетерогенности клеточных популяций. Современные варианты плоидометрического исследования, например, компьютерная плоидометрия, дают возможность более объективно рассматривать участки клеток с разной пролиферативной активностью в процессах малигнизации и опухолевого роста при опухолевых и предопухолевых заболеваниях ПЖ.

Перечень молекулярно-биологических маркеров, характеризующих биологическое поведение опухолевых клеток, расширяется. Рассматриваются вопросы практического применения в клинике таких маркеров, как GLUT 1 – транспортного белка глюкозы; белков репарации ДНК; мотогенов – протеинов, отвечающих за подвижность клетки и участвующих в процессах метастазирования. Выявлена роль фактора некроза опухоли (TNF α) в развитии андрогензависимого РПЖ посредством блокирования рецепторов андрогенов [34]. Определена роль эндотелина 1, обладающего митогенной и антиапоптотической активностью, который экспрессируется при низкодифференцированных формах РПЖ [24, 41].

Применение таксанов инактивирует указанный белок за счет фосфорилирования, что ведет к снижению пролиферативной активности опухолевых клеток. Циклооксигеназа-2 (Cox-2) является ключевым ферментом, который катализирует превращение простагландинов из арахидоновой кислоты. Сверхэкспрессия Cox-2 в ткани ПЖ по-

давляет апоптоз и стимулирует ангиогенез. Повышение уровня Cox-2 при РПЖ является признаком неблагоприятного течения заболевания [24]. Большое значение придается и оценке активности матриксных протеиназ и их ингибиторов [20, 27, 40], которые определяют инвазивные свойства опухоли.

На протяжении последних лет открыто значительное количество рецепторов, ферментов, структурных белков, которые полноправно могут считаться маркерами РПЖ. Для одних доказана важная роль в патогенезе опухоли, для других – высокая органоспецифичность.

Заключение. Таким образом, в настоящее время дифференцируют: 1) маркеры диагностики РПЖ; 2) маркеры, определяющие потенциал злокачественности РПЖ. Это деление является условным, поскольку ряд маркеров (PSA, PSAP и другие) используют как в дифференциальной диагностике злокачественных поражений ПЖ, так и в качестве прогностических критериев.

В целом стремление к надежности, точности и достоверности оценки патологического процесса, важность прогнозирования и выбора лечения диктуют необходимость поиска новых методов морфологической диагностики. Основным направлением при этом становится изучение молекулярных основ патологических изменений ПЖ и внедрение в практику микроспектрофотометрических и иммуногистохимических методов диагностики. Сравнительное исследование экспрессии различных биомаркеров в комплексе с изучением содержания ДНК в ядрах клеток в ткани ПЖ при ее гиперпластических и неопластических изменениях, позволяет выявлять наиболее характерные молекулярно-биологические особенности таких изменений. Значение выявления нарушений экспрессии различных биомаркеров в диагностике предопухолевых и опухолевых процессов ПЖ пока в должной мере не оценено, до настоящего времени не проводились широкомасштабные исследования по сопоставлению результатов гистологического, иммуноморфологического и плоидометрического исследования гиперпластических и неопластических изменений ПЖ для выработки оптимального алгоритма их морфологической дифференциальной диагностики.

Как показывает анализ современного состояния проблемы, существует стройная цепь генетических и фенотипических изменений, лежащих в основе канцерогенеза в предстательной железе человека. Прослеживаются значительные географические, расовые и семейные различия, отражающиеся на частоте РПЖ и указывающие на важный вклад, как генетической предрасположенности, так и факторов окружающей среды.

Существует реальная возможность создания модели, которая позволит выделить группы мужчин, заболевание у которых имеет шансы сохранить клинически контролируемый характер, и тех, кто имеет высокую степень риска развития метастатического РПЖ. Информативность большинства молекулярно-биологических тестов остается пока недостаточно ясной; они должны еще пройти испытания в строго контролируемых условиях, а также подвергнуться дальнейшим проспективным клиническим исследованиям и процедуре стандартизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю. Г., Безруков Е. А., Шестиперов П. А. Молекулярная патология рака предстательной железы: диагностическая и прогностическая значимость основных маркеров // Онкоурология. 2006. № 2. С. 45-50.
2. Андрияков Б. Г., Тимченко Н. Ф. Апоптоз-модулирующие стратегии детерминант патогенности иерсний // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. № 1(59). С. 29-41.
3. Заридзе Д. Г. Канцерогенез. М.: Медицина, 2004. С. 179-191.
4. Иванилов А. К. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в мире, РФ и отдельных её регионах (обзор литературы) // Молодой ученый. 2014. № 2. С. 337-9.
5. Писарева Л. Ф., Ананина О. А., Одинцева И. Н. и соавт. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения административных центров Сибири и Дальнего Востока // Сибирский онкологический журнал, 2014. № 4. С. 5-10.
6. Франк Г. А. Морфология рака предстательной железы // Практическая онкология. 2008. Т. 9. № 2. С. 65-70.
7. Юдин С. С., Анцупов С. Н., Юдина А. С., Морева В. Г. Алгоритм ранней диагностики опухолевых заболеваний в Приморском крае // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2007. № 3(30). С. 189-91.
8. Alonso M. M., Fuego J., Shay J. W. et al. Expression of transcription factor E2F1 and telomerase in glioblastomas: mechanistic linkage and prognostic significance. J. Natl. Cancer Inst., 2005; 97(21): 1589-600.
9. Antognelli C., Mezzasoma L., Fettucciari K. et al. Role of glyoxalase I in the proliferation and apoptosis control of human LNCaP and PC3 prostate cancer cells. Prostate. 2013. 73(2): 121-32.
10. Bartek J., Lukas J. Pathways governing G1/S transition and their response to DNA damage // FeBS Lett., 2001; 490(3): 117-22.
11. Cao J., Zhu S., Zhou W. et al. PLZF Mediates the PTEN/AKT/FOXO3a Signaling in Suppression of Prostate Tumorigenesis. PLoS One. 2013; 8(12): 77922.
12. Crowe D. L., Nguyen D. C. Rb and E2F-1 regulate telomerase activity in human cancer cells. Biochim Biophys Acta., 2001; 1518(1-2): 1-6.
13. De Muga S., Hernandez S., Agell L. et al. Molecular alterations of EGFR and PTEN in prostate cancer: association with high-grade and advanced-stage carcinomas. Mod Pathol. 2010; 23(5): 703-12.
14. De Thonel A., Hazoumu A., Kochin V. et al. Regulation of the proapoptotic functions of prostate apoptosis response-4 (Par-4) by casein kinase 2 in prostate cancer cells. Cell Death Dis., 2014. 5. 1016.
15. Gao J., Wang A., Zhang M. et al. RNAi Targeting of CCR2 Gene Expression Induces Apoptosis and Inhibits the Proliferation, Migration, and Invasion of PC-3M Cells. Oncol. Res. 2014. 21(2): 73-82.
16. Ge Z., Liu C., Bjorkholm M. et al. Mitogen-activated protein kinase cascade-mediated histone H3 phosphorylation is critical for telomerase reverse transcriptase expression/telomerase activation induced by proliferation // Mol. Cell Biol. 2006. 26(1). 230-7.
17. Gu H., Shang P., Zhou C. Expression of CD44v6 and E-cadherin in prostate carcinoma and metastasis of prostate carcinoma. Zhonghua Nan Ke Xue. 2004. 10(1): 32-4.
18. Gumulec J., Balvan J., Sztalmachova M. et al. Cisplatin-resistant prostate cancer model: Differences in antioxidant system, apoptosis and cell cycle. Int. J. Oncol., 2014; 44(3). 923-33.
19. Hansen A. G., Arnold S. A., Jiang M. et al. AL-CAM/CD166 is a TGFβ- responsive marker and functional regulator of prostate cancer metastasis to bone. Cancer Res., 2014; 74(5): 1404-15.
20. Henson J. D., Neumann A. A., Yeager T. R., Reddel R. R. Alternative lengthening of telomeres in mammalian cells. Oncogene. 2002. 21(4). 598-610.
21. Kanaya T., Kyo S., Hamada K. et al. Adenoviral expression of p53 represses telomerase activity through down-regulation of human telomerase reverse transcriptase transcription. Clin. Cancer Res., 2000. 6(4): 1239-47.
22. Maddison L. A., Sutherland B. W., Barrios R. J., Greenberg N. M. Conditional deletion of Rb causes early stage prostate cancer. Cancer Res., 2004; 64(17): 6018-25.
23. Mandal M., Kumar R. Bcl-2 modulates telomerase activity. J. Biol Chem., 1997; 272(22): 14183-7.
24. Morgia G., Falsaperla M., Malaponte G. et al. Matrix metalloproteinases as diagnostic (MMP-13) and prognostic (MMP-2, MMP-9) markers of prostate cancer. Urol. Res., 2005; 33(1): 44-50.
25. Ojea Calvo A., Mosteiro Cervino M. J., Dominguez Freire F. et al. Prognostic factors of prostate cancer: usefulness of Ki-67 expression in preoperative biopsies. Arch. Esp. Urol., 2004; 57(8): 805-16.

26. Racek T., Mise N., Li Z. et al. C-terminal p73 isoforms repress transcriptional activity of the human telomerase reverse transcriptase (hTERT) promoter. *J. Biol. Chem.* 2005. 280(49): 40402-5.
27. Rioux-Leclercq N., Leray E., Patard J.J. et al. The utility of Ki-67 expression in the differential diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia and ductal adenocarcinoma. *Hum. Pathol.*, 2005; 36(5): 531-5.
28. Rubio J., Ramos D., Lopez-Guerrero J.A. et al. Immunohistochemical expression of ki-67 antigen, cox-2 and bax/bcl-2 in prostate cancer; prognostic value in biopsies and radical prostatectomy specimens. *Eur. Urol.*, 2005; 48(5): 745-51.
29. Schlomm T., Iwers L., Kirstein P. et al. Clinical significance of p53 alterations in surgically treated prostate cancers. *Mod. Pathol.*, 2008; 21(11): 1371-8.
30. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J. Cell. Physiol.* 2000; 182(2): 311-22.
31. Semaan M., Jovenin N., Birembaut P., Menard J., Staerman F. Prognostic value of stromal immunoblocking by MMP-2, MT1-MMP and TIMP-2 in clinically localized prostate cancer. *Prog. Urol.* 2005; 15(2): 250-4.
32. Shahjee H. M., Kefas B., Bhattacharyya N., Radwan M.K. Signal Transduction Pathways Mediated by Secreted and Non-secreted Forms of intact Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3) and its 1–97 N-terminal Fragment in PC-3 Human Prostate Cancer Cells. *J. Cancer Ther.*, 2013; 4(8): 48152.
33. Shats I., Milyavsky M., Tang X. et al. p53-dependent down-regulation of telomerase is mediated by p21waf1. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279(49): 50976-85.
34. Shay J.W., Bacchetti S. A survey of telomerase activity in human cancer. *Eur. J. Cancer.*, 1997; 33(5): 787-91.
35. Taftachi R., Ayhan A., Ekici S. et al. Proliferating-cell nuclear antigen (PCNA) as an independent prognostic marker in patients after prostatectomy: a comparison of PCNA and Ki-67. *BJU Int.* 2005; 95(4): 650-4.
36. Takakura M., Kyo S., Inoue M. et al. Function of AP-1 in transcription of the telomerase reverse transcriptase gene (TERT) in human and mouse cells. *Mol. Cell Biol.* 2005; 25(18): 8037-43.
37. Thomadaki H., Scorilas A. BCL2 family of apoptosis-related genes: functions and clinical implications in cancer. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2006; 43(1): 1-67.
38. Wang X., Jones T.D., Zhang S. et al. Amplifications of EGFR gene and protein expression of EGFR, Her-2/neu, c-kit, and androgen receptor in phyllodes tumor of the prostate. *Mod. Pathol.*, 2007; 20: 175-82.
39. Won J., Yim J., Kim t.K. Opposing regulatory roles of E2F in human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene expression in human tumor and normal somatic cells. *FASeB J.*, 2002; 16(14): 1943-5.
40. Xu D., Wang Q., Gruber A. et al. Downregulation of telomerase reverse transcriptase mRNA expression by wild type p53 in human tumor cells. *Oncogene*, 2000; 19(45): 5123-33.
41. Xu H.J., Zhou Y., Ji W. et al. Reexpression of the retinoblastoma protein in tumor cells induces senescence and telomerase inhibition. *Oncogene*, 1997; 15(21): 2589-96.

N. V. Berdnikova

APOPTOTIC FACTORS IN PROSTATE CANCER: ROLE IN PATHOGENESIS, DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE

Medical University «Vladivostok State Medical University», Vladivostok, Russia.

Histological diagnosis of precancerous lesions and prostate cancer often presents considerable difficulties, especially in biopsy material. For high-grade cancer can not always be applied the criteria used for the diagnosis of tumors at other sites. In general, the pursuit of reliability, accuracy and reliability evaluation of the pathological process and the importance of forecasting and choice of treatment dictate the need to find new methods of morphological diagnosis. The main focus in this case is to study the molecular basis of pathological changes of the pancreas and introduction of microspectrophotometric and immunohistochemical diagnostic methods.

Keywords: cancer, prostate gland, apoptosis, transcription factors, oncosuppressor.

Citation: Berdnikova N. V. Apoptotic factors in prostate cancer: role in pathogenesis, diagnostic and prognostic value. *Health. Medical ecology. Science.* 2015; 2(60): 17–23. URL: <https://yadi.sk/i/7k6P6iwyfPryT>

Сведения об авторе

Бердникова Наталья Владимировна – врач-патологоанатом отделения биопсийных исследований ГБУЗ «Сахалинское областное патологоанатомическое бюро»; 693003, г. Южно-Сахалинск, проспект Мира 430; тел.: 89244952627; e-mail: nata.berdnikova@mail.ru

Г. В. Зачиняев, Б. Г. Андрюков

АЛЛОСТАТИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА КАК ОСНОВА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО СТРЕССА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ХОЛЕЦИСТИТОВ

ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь флота», г. Владивосток

Проведен анализ результатов лабораторного мониторинга уровня кортизола как маркера хирургического стресса в периоперационном периоде при хирургическом лечении острого и хронического холециститов. Выявлено, что динамики уровней кортизола в крови при этих вариантах течения заболевания находились в зависимости от этапа лечения и отражали уровень стрессорного напряжения. Сделан вывод, что содержание кортизола в крови при поступлении пациента в стационар может служить показателем уровня стресса и тяжести метаболических нарушений в организме; определение и оценка уровня кортизола в крови может служить маркером состояния хирургического стресса и аллостатической нагрузки организма в периоперационном периоде.

Ключевые слова: хирургический стресс, острый и хронический холецистит, аллостатическая нагрузка, кортизол.

Цитировать: Зачиняев Г. В., Андрюков Б. Г. Аллостатическая нагрузка как основа для изучения периоперационного стресса при хирургическом лечении острого и хронического холециститов // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. № 2(60). С. 24–27. URL: <https://yadi.sk/i/5H9imSrofPrzN>

Less stress, more success

(меньше стресса – больше успеха)

Парадигма аллостатической нагрузки за более чем 30-летнюю историю своего существования стала важным инструментом для кумулятивной оценки влияния различных соматических стрессов (McEwen, 1983). Этот термин является производным от греческих слов «allo» (переменный) и «stasis» (стабильный), что буквально означает «достижение стабильности через изменения». Это связано с тем, что организм действительно изменяется в ответ на выброс гормонов стресса и эти изменения помогают ему не только преодолеть стрессовую ситуацию, но и фактически восстановить гомеостаз.

Применительно к хирургическим больным, этот стресс-синдром развивается следующим образом: пациент проявляет эмоциональную и физическую лабильность уже в предоперационном периоде, подтвержденную опросом, медицинский осмотр и специализированными тестами. Некоторые пациенты чувствуют эйфорию, связанную с предстоящей операцией. Тревожное ожидание операции генерирует психологические расстройства, которые усугубляются неопределенностью относительно его результатов. Согласно описанному Г. Селье адаптационному синдрому, стресс является универсальной формой реакции человека на экстремальные ситуации [3]. Реакция выражается в этапной мобилизации компенсаторных механизмов. Первая стадия («тревоги») протекает при ведущем участии эндокринной системы. Она протекает при ведущем участии эндокринной системы – выброса в кровь адреналина надпочечниками, стимуляцией секреции

глюкокортикоидов (кортизола), которым принадлежит главная роль в механизме развития стресса [3].

Модуляции функций нервной и эндокринной систем сопровождаются изменениями со стороны практически всех органов и систем организма. После исследования стадий стресса и его характеристики в ответ на травму, было обращено внимание на операционный стресс при хирургической травме. В частности, на посттравматические и предоперационные модуляции метаболической активности у хирургических пациентов [3].

Секреция надпочечниковых гормонов обычно имеет адаптивный эффект при краткосрочном действии. Однако при длительном (хроническом) или повторном стрессе они могут вызывать патофизиологические изменения в организме. Повреждающий эффект глюкокортикоидов в этих условиях был определен как «аллостатическая нагрузка». Таким образом, гормоны стресса несут как защитный, так и разрушительный последствия [3].

Хирургический стресс после полостных вмешательств обусловлен многочисленными факторами, в том числе травмой и ишемией тканей, реперфузией и гемодинамическими нарушениями, а также состоянием симпатической нервной системы пациента. Согласно проведенным исследованиям, состояние эндокринного стресса сохраняется и в послеоперационном периоде, поэтому в современной хирургии часто предметом исследования является периоперационный стресс [3, 7, 8]. Хирургические стресс-реакции могут привести к послеоперационным осложнениям, вызванным иммунодепрессией в условиях повреждения тканей [5, 8].

Таблица 1

Клинико-эндокринные проявления реакций при системном реагировании организма на хирургический стресс [13, 15]

Фазы	Начало и длительность	Клинико-метаболические	Эндокринные
Катаболическая (отлива)	Предоперационный период; 5 дней и более	Взволнованность, эмоциональная и физическая лабильность, эйфория; увеличивается ЧСС, повышается АД, увеличивается сердечный выброс	Повышаются продукция и доставка источников питания (глюкоза, свободные жирные кислоты) к жизнеобеспечивающим органам (сердце, мозг, мышцы); задержка натрия и воды, потеря калия; выброс в кровь адреналина, стимуляция секреции кортизола, СТГ, АДГ, пролактина, подавление инсулина
Анаболическая (прилива)	Послеоперационный период, дни и месяцы	Восстановление положительного азотистого баланса и потерянной мышечной массы	Основным анаболическим гормоном является инсулин. Его влияние чрезвычайно разнообразно, но основной эффект – трансмембранный перенос и утилизация тканями глюкозы. Инсулин стимулирует синтез аминокислот и тормозит липолитические процессы

Известны определенные клинико-эндокринные проявления реакций при системном реагировании организма на хирургический стресс (табл. 1) [13, 15].

Таким образом, в обеих фазах неспецифических клинико-эндокринных системных адаптационных реакций организма при хирургическом стрессе определяющее значение принадлежит эндокринным реакциям, обеспечивающим весь спектр клинико-метаболических проявлений и определяющих при определенных условиях аллостатическую нагрузку [3, 13, 17].

Рассмотрим эти реакции на примере периоперационных адаптационных стресс-реакций, возникающих при хирургическом лечении холецистита. Воспаление желчного пузыря (холецистит) и его осложнения является одним из наиболее распространенных хирургических заболеваний.

Цель исследования: оценка аллостатической нагрузки динамики эндокринного ответа при стресс-реакциях, вызванных хроническим лечением холецистита.

Материалы и методы: обследовались 156 пациентов (59,27±24,35 лет) с диагнозом хронический (ХрХ), 51,28%, и острый (ОХ) холецистит. Исследовалась динамика уровня кортизола (Кр) и адреналина (А) в плазме крови в пред-, интра- и послеоперационном периодах методом ИФА (Labor Diagnostika Nord GmbH & Co). Периодичность исследования уровня гормонов: при поступлении (№ 1, контроль), перед убытием в операционную (№ 2), перед операцией (№ 3), после оперативного доступа (№ 4), после оперативного приема (№ 5), после операции (№ 6), через 2 часа после операции (№ 7), через 3 суток после операции (№ 8). Контрольные значения уровней гормонов определяли при исследовании донорской плазмы (n = 30).

Для анализа использовались образцы плазмы крови, взятой с ЭДТА. Критерием исключения из исследований являлись признаки гемолиза и липемии в образцах плазмы крови. Образцы плазмы крови хранились при температуре минус 20°C.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением программы «Statistica 5.5» Statsoft Inc., США с использованием на первом этапе описательной статистики. Для выбора критерия оценки значимости парных различий проверяли соответствие формы распределения нормальному, используя критерий Колмогорова-Смирнова. Критериями предпочтения непараметрического критерия U-теста Манна-Уитни для независимых выборок явились малые выборки и удовлетворение условий ограничения их количества ($3 \leq n_1; n_2 \leq 60$), а условием его применения явилось отсутствие нормального распределения признака в совокупностях [13]. Результаты представлены в виде значений медиан (Me) выборок и границ диапазона значений при 95% доверительном интервале [C]25; [C]75]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Для дисперсионного анализа зависимых выборок применялся дисперсионный анализ Фридмана (Friedman ANOVA) и критерий согласованности Кендалла.

Результаты и обсуждение: анализ динамики уровней стресс-реализующих гормонов в крови в периоперационном периоде показал, что при ОХ статистически значимо выше, соответствующих значений у пациентов с ХрХ ($p < 0,04$) и в контрольной группе ($p < 0,04$).

Динамика уровней кортизола в крови в периоперационный период при хроническом и остром вариантах течения холецистита представлена в табл. 2.

Таблица 2

Динамика уровней кортизола в крови в периоперационный период при хроническом (ХрХ, n = 57) и остром (ОХ, n = 59) вариантах течения холецистита

Группы сравнения	Уровни кортизола в крови (нмоль/л)						
	При поступлен.	Убытие в операцион	Перед операцией	После операт дост	После опер приема	После опер 2 час	После опер 3 сут
ХрХ(б/о), Me 95% CI	412 [264; 560]	424 ¹⁻¹ [268; 561]	562 ¹⁻² [379; 639]	785 ¹⁻² [513; 946]	786 ¹⁻² [473; 879]	714 ¹⁻¹ [474; 845]	443 ¹⁻¹ [274; 578]

ХрХ(о), Ме 95% CI	164 [107; 304]	163 ¹⁻¹ [108; 303]	303 ¹⁻¹ [262; 378]	412 ¹⁻¹ [501; 1176]	757 ¹⁻² [264; 560]	320 ¹⁻¹ [183; 668]	143 ¹⁻¹ [108; 170]
ОХ(б/о), Ме 95% CI	745 [324; 763]	739 ¹⁻² [396; 943]	870 ¹⁻² [639; 1018]	1006 ²⁻² [713; 1101]	948 ²⁻² [697; 1119]	915 ²⁻² [648; 1023]	499 ¹⁻¹ [428; 564]
ОХ(о, с/в), Ме 95% CI	404 [198; 596]	486 ¹⁻¹ [291; 680]	672 ¹⁻² [439; 895]	1016 ²⁻² [753; 1158]	983 ²⁻² [714; 1049]	714 ¹⁻² [498; 988]	236 ¹⁻¹ [124; 548]
ОХ(о, п/в), Ме 95% CI	709 [667; 884]	906 ²⁻² [264; 560]	1011 ²⁻² [264; 560]	1376 ²⁻³ [264; 560]	1600 ³⁻³ [1005; 1988]	1321 ²⁻³ [958; 1929]	514 ¹⁻² [414; 672]
Контроль	295 [224; 403]						

Обозначения: Ме — медиана выборки; p — статистическая значимость различий медианных значений соответствующих показателей; 1 — $p > 0,05$; 2 — $p < 0,05$; 3 — $p < 0,02$ со значениями уровней кортизола, соответственно, при поступлении и контрольной группой; 95% CI — доверительный интервал медианы. (б/о) и (о) — варианты течения заболевания без осложнений; и с осложнениями; (с/в) и (п/в) — пациенты среднего и пожилого возраста.

Таблица 3

Динамика уровней эпинефрина в крови в периоперационный период при хроническом (ХрХ, $n = 57$) и остром (ОХ, $n = 59$) вариантах течения холецистита

Группы сравнения	Уровни эпинефрина в крови (мкг/л)						
	При поступлен.	Убытие в операцион	Перед операцией	После операт. дост.	После опер. приема	После опер. 2 час	После опер. 3 сут
ХрХ(б/о), Ме 95% CI	69,5 ¹ [68,2; 70,1]	71,1 ¹⁻¹ [64,6; 78,4]	75,3 ¹⁻¹ [68,3; 80,1]	73,5 ¹⁻¹ [68,4; 83,1]	69,2 ¹⁻¹ [61,2; 76,4]	67,1 ¹⁻¹ [60,4; 72,6]	65,3 ¹⁻¹ [59,2; 76,4]
ХрХ(о), Ме 95% CI	67,7 ¹ [63,1; 72,9]	72,0 ¹⁻¹ [66,3; 79,5]	89,9 ¹⁻¹ [71,1; 108,6]	90,2 ¹⁻¹ [69,1; 111,3]	75,7 ¹⁻¹ [59,2; 92,1]	70,7 ¹⁻¹ [59,1; 82,3]	66,3 ¹⁻¹ [54,1; 78,6]
ОХ(б/о), Ме 95% CI	71,5 ¹ [68,6; 79,4]	77,3 ¹⁻¹ [67,3; 88,3]	79,8 ¹⁻¹ [68,3; 89,1]	104,5 ¹⁻² [84,4; 117,1]	70,9 ¹⁻¹ [63,1; 78,4]	67,8 ¹⁻¹ [62,3; 75,4]	65,9 ¹⁻¹ [60,2; 77,8]
ОХ(о), Ме 95% CI	72,9 ¹ [65,4; 75,8]	82,0 ¹⁻¹ [67,4; 89,5]	92,8 ¹⁻¹ [78,4; 109,1]	103,2 ¹⁻² [79,1; 111,3]	75,7 ¹⁻¹ [63,9; 95,3]	72,5 ¹⁻¹ [64,1; 83,5]	69,3 ¹⁻¹ [58,1; 79,7]
Контроль	49,5 [28,6; 60,3]						

Обозначения: Ме — медиана выборки; p — статистическая значимость различий медианных значений соответствующих показателей; 1 — $p > 0,05$; 2 — $p < 0,05$; со значениями уровней кортизола, соответственно, при поступлении и контрольной группой; 95% CI — доверительный интервал медианы; (б/о) и (о) — варианты течения заболевания без осложнений; и с осложнениями; (с/в) и (п/в) — пациенты среднего и пожилого возраста.

Максимальные значения уровней кортизола при ОХ были выявлены в пробах крови, взятой после оперативного доступа, а адреналина — после окончания операции (табл. 3).

Содержания кортизола и адреналина начиная с предоперационного периода при острой и хронической формах осложненных и неосложненных течений холецистита возрастали, однако, статистически значимой зависимости ($p > 0,05$) не выявлено.

Оценка сравнения уровней гормонов при различных категориях сравнения: операции, формы заболевания, наличие сопутствующих заболеваний, вида наркоза, степени кровопотери проводилась с помощью аппроксимации критерия Манна-Уитни для независимых выборок (двухсторонний критерий). Пример оценки зависимости уровня кортизола в крови в периоперационном периоде в зависимости от типа операции представлен в табл. 5. Для оценки двухстороннего критерия в данном случае и других использовались табличные значения U-критерия для $p < 0,05$ соответствующих групп данных. С помощью этого критерия оценивались наличие (альтернативная гипотеза) или отсутствие (нулевая гипотеза) различий в группах сравнения.

Таким образом, проведенная оценка различий содержания в крови кортизола (ΔKp) и адреналина (ΔA) при разных уровнях факторов показала 5% уровень значимости различий. Значительно влияние факторов для ΔKp типа операции (перед убытием в операционную), окончательный диагноз, вид анестезии. Для ΔA принятие альтернативной гипотезы было справедливо для оценки влияния типа операции, диагноза, вида анестезии и формы заболевания. При этом, динамика значений ΔKp и ΔA при острых и хронических формах холецистита отражала степень функциональных и метаболических нарушений (липидный и углеводный профили, гемостаз, параметры ЭКГ, температура тела после операции).

Выводы:

- выявлены характерные динамики уровней кортизола и адреналина в крови при операционном лечении холецистита, которые испытывали значительное влияние типа операции, диагноза, формы заболевания ($p < 0,05$);

- значения ΔKp и ΔA в крови при поступлении пациента в стационар может служить показателем уровня стресса и тяжести метаболических и функциональных нарушений в организме в периоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зачиняев Г.В., Андрюков Б.Г., Шуматов В.Б. Уровень кортизола в крови как маркер хирургического стресса и антиноцептивной защиты в периоперационном периоде // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2012. № 1–2 (47–48). С. 82–3.
2. Самохвалов И.М., Зачиняев Г.В., Андрюков Б.Г. и др. Динамика эндокринного ответа при стресс-реакциях в хирургическом лечении калькулезного холецистита // *Вестник Российской военно-мед. акад.*, 2013. № 3. С. 38–42.
3. Absolom A., Pledger D., Kong A. Adrenocortical function in critically ill patients 24 h after a single dose of etomidate. *Anaesthesia* 1999; 54: 861–7
4. Ballantyne J.C., Carr D.B., deFerranti S. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 1998; 86: 598–612
5. Dowd J.B., Simanek A.M., Aiello A.E. Socio-economic status, cortisol and allostatic load: a review of the literature. *Int J Epidemiol.* 2009 Oct;38(5):1297–309. doi: 10.1093/ije/dyp277.
6. Desborough J.P. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.*, 2000; 85: 109–17.
7. Huikul M., Uutelal K., van Gils M. et al. Assessment of surgical stress during general anesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2007; 98 (4): 447–455.
8. Ledowski T., Pascoe E., Ang B. et al. Monitoring of intra-operative nociception: skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels. *Anaesthesia*. 2010; 65(10): 1001–6.
9. McEwen B.S. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol.* 2008 Apr 7; 583(2–3): 174–185. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.11.071.
10. McEwen B.S. Brain on stress: how the social environment gets under the skin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012; 16; 109 Suppl 2:17180–17185. doi: 10.1073/pnas.1121254109.
11. Roth-Isigkeit A., Brechmann J., Dibbelt L. et al. Persistent endocrine stress response in patients undergoing cardiac surgery. *J Endocrinol Invest.*, 1998; 21(1): 12–9.
12. Saito T., Tazawa K., Yokoyama Y. et al. Surgical stress inhibits the growth of fibroblasts through the elevation of plasma catecholamine and cortisol concentrations. *Surg Today.*, 1997; 27(7): 627–31.
13. Sokal R.R., Rohlf F.J. Biometry: the principles and practice of statistics in biological research. 3rd edition. New York, W.H. Freeman, 2005. 887 p.
14. Selye H. Forty years of stress research: Principal remaining problems and misconceptions. *Can Med Assoc J.*, 1976; 115: 53–6.
15. Toft P., Svendsen P., Tønnesen E. et al. Redistribution of lymphocytes after major surgical stress. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 1993; 37(3): 245–9.

G.V. Zachinjaev, B.G. Andryukov

ALLOSTATIC LOAD AS A BASIS FOR THE STUDY OF THE PERIOPERATIVE STRESS IN THE SURGICAL TREATMENT ACUTE AND CHRONIC CHOLECYSTITIS

FGKU «1477 Naval clinical hospital», Defense Ministry, Vladivostok, Russia

The analysis of results of laboratory monitoring cortisol levels was conducted as a marker of surgical stress in the perioperative period in the surgical treatment of acute and chronic cholecystitis. Revealed that the typical dynamics of the levels of cortisol in the blood in these diseases correlated with the degree of trauma surgical approach, the content of cortisol in the blood at the time of admission to hospital may be indicative of the level of stress and severity of metabolic disorders in the body, identification and assessment of the level of cortisol in the blood can serve as March -marker for the state of surgical stress and antinociceptive defenses in the perioperative period.

Keywords: surgical stress, antynocicepting protection, a hydrocortisone, acute and chronic cholecystitis

Citation: Zachinjaev G.V., Andryukov B.G. Allostatic load as a basis for the study of the perioperative stress in the surgical treatment Acute and chronic cholecystitis. *Health. Medical ecology. Science.* 2015; 2(60): 24–27. URL: <https://yadi.sk/i/5H9imSrofPrzN>

Сведения об авторах

Зачиняев Григорий Вячеславович, подполковник медслужбы, главный хирург ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь» МО РФ; 690005, Владивосток, ул. Ивановская, 4. Тел.: e-mail: zachinyaev_gv@list.ru;

Андрюков Борис Георгиевич, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, заведующий лабораторным отделением ФБУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь флота»; 690005, Владивосток, ул. Ивановская, 4. Тел.: (423)253–94–43; e-mail: andryukov_bg@mail.ru

Л.М. Сомова¹, Н.Г. Плехова^{1,2}, Е.И. Дробот¹, И.Н. Ляпун¹

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ, РАЗВИВШЕЙСЯ НА ФОНЕ ТЕПЛОВОГО СТРЕССА

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова», Владивосток;

² ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Владивосток.

В работе получены результаты, свидетельствующие о том, что у животных, предварительно подвергнутых тепловому стрессу, проявления экспериментальной псевдотуберкулезной инфекции были более тяжелыми с увеличением показателей летальности в 2,6 раза, по сравнению с животными контрольной группы без теплового стресса. В органах-мишенях (легкое, печень, селезенка) опытных животных отмечалось резкое нарушение гемоциркуляции в сочетании со значительными деструктивными изменениями, характерными для генерализованной инфекции. У погибших животных, на фоне выраженного геморрагического компонента патологического процесса и слабой клеточной воспалительной реакции, наблюдалось истощение органов иммунной системы (делимфатизация), что указывало на снижение защитных реакций организма и развитие иммунодефицита.

Ключевые слова: тепловой стресс, патоморфология, псевдотуберкулез

Цитировать: Сомова Л.М., Плехова Н.Г., Дробот Е.И., Ляпун И.Н. Патоморфологические изменения при экспериментальной псевдотуберкулезной инфекции, развившейся на фоне теплового стресса // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. №2(60). С. 28-32. URL: <https://yadi.sk/i/1Ddlhw3nfWvW6>

В современный период сохраняется высокий уровень инфекционной заболеваемости в мире, что в определенной степени можно связать с глобальными климатическими изменениями и активной миграцией населения в пределах разных географических регионов, поскольку температурный стресс может быть одним из факторов, способных обуславливать снижение антиинфекционной защиты организма. В этой связи представляется перспективным изучение патологии инфекционно-воспалительных процессов с позиций их инициации в условиях дефектной функции иммунной системы. В настоящее время гипертермия, как локальная, так и общая, находится в центре внимания врачей различного профиля. Гипертермия в диапазоне температур от 40 до 44°C чаще всего применяется при лечении больных онкологического профиля в комбинации с традиционными методами и средствами, что способствует повышению показателя 5-летней выживаемости пациентов в 2–2,5 раза [5]. Обращают на себя внимание данные об эффективности применения общей гипертермии как дополнительного средства терапии пациентов с целым рядом неонкологических заболеваний, например, хронических бактериальных и вирусных инфекций [1, 8, 11, 12]. Исследователями показано, что общая гипертермия способствует повышению биоцидной и фагоцитарной активности легочных макрофагов, что может быть использовано при лечении хронических бактериальных инфекций системы внешнего дыхания.

В последнее десятилетие пристальное внимание привлекает проблема окислительного стресса [7],

приводящего к истощению ресурсов адаптации клеток и истощению антиоксидантной защиты на фоне пролонгированного стрессового воздействия. Установлено, что интенсификация окислительных реакций может выступать в качестве дополнительного патогенетического механизма развития заболеваний разного генеза, в том числе и воспалительных [2, 10]. А.В. Ефремовым и соавт. [3] на модели перитонеальной и бронхоальвеолярной лаважной жидкостей крыс-самцов линии Вистар, которые были однократно подвергнуты общей гипертермии, было выявлено смещение равновесия в системе «прооксиданты – антиоксиданты» в сторону прооксидантов, что свидетельствует о развитии окислительного стресса в постгипертермическом периоде.

Цель работы: дать патоморфологическую характеристику органов-мишеней при экспериментальной инфекции, вызванной *Yersinia pseudotuberculosis* после предварительного воздействия теплового стресса.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 70 беспородных белых мышах весом 15–20 г, которые были разделены на 4 группы: 1-я – интактные, незараженные мыши (контроль 1), 5 шт.; 2-я – незараженные мыши после теплового стресса (контроль 2), 5 шт.; 3-я – мыши, зараженные *Y. pseudotuberculosis* без предварительного теплового стресса (контроль 3), 30 шт.; 4-я – опытные мыши, зараженные *Y. pseudotuberculosis* после теплового стресса, 30 шт. Тепловой стресс у мышей воспроизводили по методике [9] в собственной модификации, выдерживая их в термостате при тем-

пературе 37°C в течение 4 часов. Затем животных 3-й и 4-й групп сразу заражали внутривенно *Y. pseudotuberculosis* в дозе 5×10^5 м.к. Для заражения взят вирулентный штамм 3260 *Y. pseudotuberculosis*, содержащий плазмиды 48:82 МДа, ЛД₅₀ которого составила 5×10^6 м.к.

От животных 1–2 групп и через 1, 2, 3, 7, 14 и 21 суток после заражения от животных 3-й и 4-й групп брали кусочки из органов-мишеней (легкое, печень, селезенка), фиксировали их в 10% растворе формалина, забуференного по Лилли, затем обезживали в этаноле возрастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятой методике. Гистологические срезы толщиной 3–5 мкм депарафинировали, окрашивали гематоксилином и эозином, а также красителем Ноехст 33342 (Sigma) для выявления апоптоза.

Результаты исследования. При экспериментальном моделировании воспалительной патологии для фонового ослабления иммунной системы мы применили температурный стресс. У всех животных, подвергнутых тепловому стрессу, в течение текущих суток отмечалась одышка, взмокающая шерсть. После заражения *Y. pseudotuberculosis*, начиная с 3-х сут, у мышей 3-й и 4-й групп появлялись клинические признаки заболевания: вялость, отказ от пищи, у части животных наступила гибель.

При морфологическом исследовании intactных животных 1-й группы (контроль 1) в легких обнаружено незначительное полнокровие сосудов, альвеолы свободны, без признаков воспаления. В печени также отмечалась незначительная гиперемия сосудов, дистрофические изменения гепатоцитов в виде сморщивания (пикноз) в основном в периваскулярной области портальных трактов (рис. 1а). Структура селезенки была обычной без явных признаков антигенного раздражения (рис. 1б).

У животных 2-й группы (контроль 2), исследованных в катаболическую фазу после воздействия гипертермии (первые часы после нее), в легких отмечена умеренно выраженная сосудистая реакция, в просвете части альвеол содержались эритроциты. В печени наблюдалось умеренное полнокровие сосудов, отчетливые дистрофические изменения гепатоцитов в виде сморщивания (пикноза преимущественно в периферическом отделе печеночных долек и в области портальных трактов (рис. 1в). В селезенке имела место незначительная фолликулярная гиперплазия со слиянием между собой 2–3-х лимфоидных фолликулов белой пульпы (рис. 1г).

У животных 3-й группы, зараженных *Y. pseudotuberculosis* без предварительной гипертермии (контроль 3), в легких через 1 сут после заражения выявлено умеренное полнокровие сосудов, кое-где встречались периваскулярные инфильтраты и мел-

кие очажки (гранулемы), состоящие из лимфоцитов и макрофагов без признаков их распада. Через 2 сут после заражения у отдельных животных обнаружены многочисленные гранулемы из мононуклеарных клеток без их распада с незначительной перифокальной воспалительной реакцией (рис. 2а). На 3 сут инфекции отмечено усиление сосудистой и периваскулярной воспалительной реакции. Через 7 сут обнаружены умеренно выраженная очаговая воспалительная инфильтрация, гранулемы преимущественно из мононуклеарных клеток с незначительным их распадом. Через 14 сут после заражения имелись обширные очаги воспаления с формированием у отдельных животных очагов гранулематозного воспаления со значительным распадом клеток (рис. 2б). Через 21 сут после заражения, у внешне активных животных, сохранялись типичные гранулемы, отграниченные соединительнотканной капсулой, характерные для псевдотуберкулезной инфекции, вызываемой вирулентным штаммом с плазмидами 45:82 МДа [4]. У отдельных животных наблюдался регресс воспалительных изменений.

В печени животных 3-й группы через 1 сут после заражения отмечались распространенные дистрофические изменения в виде зернистой дистрофии гепатоцитов с наличием большого количества пикноморфных (апоптотных) клеток со скоплением хроматина под ядерной мембраной (рис. 2в). Встречались единичные мелкие гранулемы. Через 2 сут после заражения у отдельных животных обнаружены мелкие лимфоцитарно-макрофагальные гранулемы, а также единичные типичные очаги с кариорексисом центральной зоны. Через 3 сут после заражения на фоне дистрофических изменений встречались некротические гранулемоподобные очаги, четко отграниченные от окружающей паренхимы. Через 7 сут после заражения имелись многочисленные гранулемы небольших размеров без четкого отграничения от окружающей паренхимы, а также крупные участки эозинофильной дистрофии гепатоцитов. На 14 сут инфекции обнаружена аналогичная картина на фоне диффузной пролиферации клеток Купфера. Через 21 сут после заражения обнаружены умеренно выраженные дистрофические изменения, диффузная пролиферация клеток Купфера.

В селезенке животных 3-й группы через 1–2 сут после заражения определялась незначительная фолликулярная гиперплазия без наличия в лимфоидных фолликулах светлых центров. Через 3 сут после заражения у отдельных животных появились признаки делимфатизации пульпы селезенки, у остальных животных в красной пульпе наблюдалась гигантоклеточная реакция. Через 7–14 сут после заражения выявлена аналогичная картина (рис. 2 г). Через 21 сут после заражения структура селезенки соответствовала контролю.

В 3-й группе погибло 2 животных (6,6%) на 10 и 13 сут инфекции с проявлениями генерализованной инфекции.

У опытных животных, зараженных *Y. pseudotuberculosis* после теплового стресса (4-я группа), в легких через 1 сут после заражения наблюдались дилатация и резкое полнокровие сосудов типа венул, участки дистелектаза. Через 2 сут обнаружено резкое полнокровие сосудов. Обращали на себя внимание обширные участки дистелектаза с повреждением стенки многих альвеол и бронхиол. В этих участках были видны фрагменты поврежденных клеток. Отчетливые воспалительные явления не обнаружены. Через 3 сут после заражения стенка многих бронхов была повреждена, эпителиальный пласт имел фестончатый вид за счет деструктивно-пролиферативных изменений. Стенка многих венул была гомогенизирована вследствие плазматического пропитывания, в их просвете содержалась эозинофильная масса, образовавшаяся в результате лизиса эритроцитов. На 5–7 сут инфекции после заражения наблюдалась аналогичная картина (рис. 3). Через 14 сут на фоне вышеописанных изменений определялись крупные очаги воспаления с глыбчатым распадом небольшой части клеток, а также крупные типичные псевдотуберкулезные очаги с обилием мелкозернистого детрита в их центре без четкого отграничения от окружающей ткани (рис. 3а). У отдельных животных наблюдались очажки гранулематозного воспаления, в которых визуализировались апоптозные клетки. Через 21 сут после заражения только у одного из 3-х исследованных животных выявлены аналогичные деструктивно-воспалительные изменения с типичными для псевдотуберкулеза очагами.

В печени животных 4-й группы через 1–2 сут после заражения на фоне изменений, вызванных тепловым стрессом, обнаружено умеренное полнокровие сосудов, в некоторых из них отмечены нечеткость и нарушение структуры сосудистой стенки, единичные мелкие скопления мононуклеарных клеток. Через 3–5 сут после заражения появились многочисленные рыхлые очажки, состоящие из мононуклеарных клеток с примесью клеточного детрита, незначительная пролиферация клеток Купфера. Через 7 сут после заражения наблюдалось выраженное гранулематозное воспаление с наличием многочисленных некротических очажков с примесью клеточного детрита в некоторых из них (рис. 3б). Через 14 сут после заражения также обнаружена картина гранулематозного воспаления, причем у одной из 3-х исследованных мышей имелись единичные крупные очаги с распадом клеток, у двух других мышей – менее выраженное воспаление с рыхлыми, некротическими очажками. На 21 сут инфекции у клинически здоровых животных выявлены остаточные явления воспалительного

процесса с наличием единичных очажков из мононуклеарных клеток без признаков их распада.

В селезенке животных 4-й группы через 1 сут после заражения наблюдалась картина, аналогичная контролю 3. Через 2–3 сут появилась незначительная фолликулярная гиперплазия со слиянием 2–3-х лимфоидных фолликулах без наличия в них светлых центров. На 5–7 сут инфекции определялись деструктивные изменения клеток и отчетливая делимфатизация части фолликулов белой пульпы. Через 14 сут после заражения обнаружены лимфоидные фолликулы небольших размеров без светлых центров. Через 21 сут встречались фолликулы как небольших, так и крупных размеров, но без светлых центров, а также единичные крупные гранулемы с центральным некрозом и разреженной окружающей зоной.

В 4-й группе погибло 5 животных (17%): на 3 сут после заражения – 2, на 7-е – 1, на 10-е – 2 мыши. У погибшей мыши, через 7 сут после заражения в легком имелась картина диффузной пневмонии с выраженным геморрагическим компонентом за счет повреждения стенок сосудов и диапедеза эритроцитов (рис. 3в). В печени обнаружены резкое расширение сосудов, незначительные воспалительные изменения. В селезенке наблюдалась выраженная делимфатизация пульпы, фолликулы почти не визуализировались, оголение ретикулярной стромы (рис. 3г).

В научной литературе идет активная дискуссия о механизмах действия локальной и общей гипертермии на организм человека и ее влиянии на патогенез различных заболеваний. Предполагается, что на фоне теплового стресса происходит динамическое изменение системы иммунитета, когда на определенных сроках после общей гипертермии и/или при ее длительном воздействии отмечается либо активация, либо угнетение функции иммунокомпетентных клеток [6, 11]. В доступной литературе мы не встретили работ, отражающих влияние общей гипертермии на патоморфогенез инфекционных заболеваний.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у животных, предварительно подвергнутых тепловому стрессу, проявления экспериментальной псевдотуберкулезной инфекции были более тяжелыми с увеличением показателей летальности в 2,6 раза, по сравнению с 3-й контрольной группой. В органах зараженных животных в постгипертермическом периоде отмечалось резкое нарушение гемоциркуляции в сочетании со значительными деструктивными изменениями, характерными для генерализованной инфекции. У погибших животных, на фоне выраженного геморрагического компонента и слабой клеточной воспалительной реакции, наблюдалось истощение органов иммунной системы (делимфатизация), что указывало на снижение защитных реакций организма и развитие иммунодефицита.

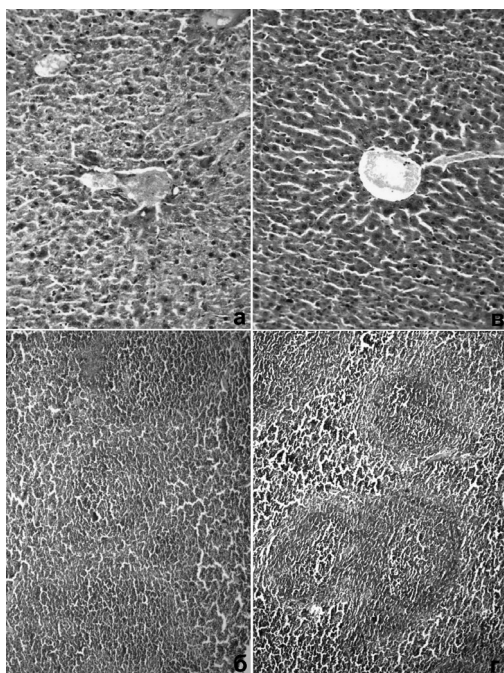


Рис. 1. Морфологические изменения в органах мышей 1-й и 2-й контрольных групп: а – умеренные дистрофические изменения паренхимы печени с наличием пикноморфных гепатоцитов, х200 (контроль-1); б – картина селезенки без признаков антигенного раздражения, х100 (контроль-1); в – многочисленные пикноморфные гепатоциты в периферическом отделе печеночной дольки с рексисом клеток, х200 (контроль-2); г – фолликулярная гиперплазия селезенки со слиянием лимфоидных фолликулов белой пульпы, х100 (контроль-2).
Окраска гематоксилином и эозином

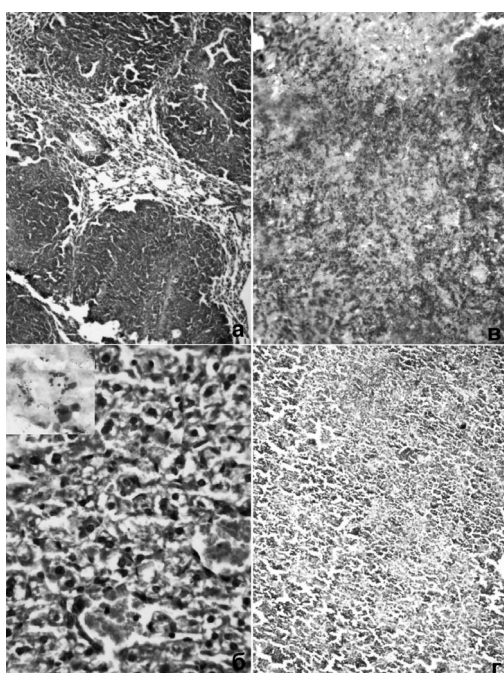


Рис. 2. Патоморфологические изменения у мышей, зараженных вирулентным штаммом 3260 *Y. pseudotuberculosis* без предварительной гипертермии (контроль 3): а – картина гранулематозного воспаления в легком, 2 сут после заражения; б – выраженная зернистая дистрофия печени с большим количеством сморщенных апоптозных клеток, в которых видны глыбки хроматина под ядерной мембраной (фрагмент), 14 сут после заражения; в – обширный очаг воспаления в легком со значительным распадом клеток, 1 сут после заражения; г – делимфатизация селезенки со значительным разрежением лимфоидной ткани, 7 сут после заражения.
Окраска гематоксилином и эозином, фрагмент рис. б – метод Hoechst, х200

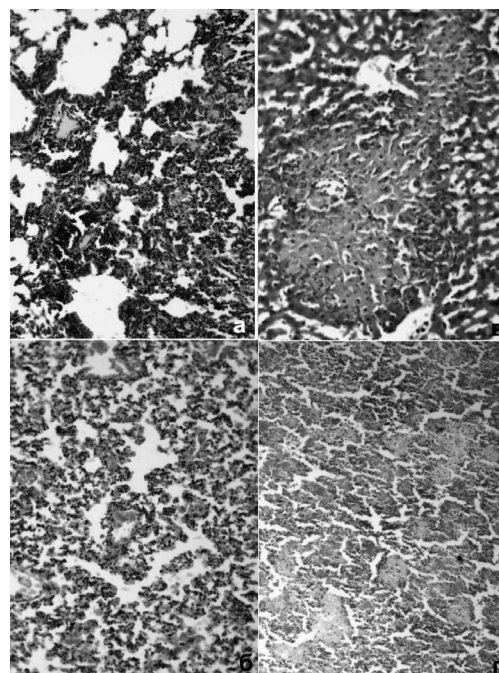


Рис. 3. Патоморфологические изменения у мышей, зараженных вирулентным штаммом *Y. pseudotuberculosis* после предварительной гипертермии (4-я группа): а – участок гранулематозного воспаления в легком с наличием клеточного детрита, 14 сут после заражения; б – картина диффузного воспаления с выраженным геморрагическим компонентом в легком погибшей мыши, 7 сут после заражения; в – воспалительный очажок в печени с распадом гепатоцитов, 7 сут после заражения; г – оголение ретикулярной стромы селезенки у погибшей мыши, 7 сут после заражения.
Окраска гематоксилином и эозином, х200.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрюков Б.Г. Псевдотуберкулез как объект системного анализа // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2013. № 4(53). С. 4-5.
2. Гордеева А.В., Звягильская Р.А., Лабас Ю.А. Апоптоз одноклеточных организмов: механизмы и эволюция // Биохимия. 2004. Т. 69. С. 1301-3.
3. Ефремов А.В., Самсонов А.В., Логачева О.Н. Динамика изменения прооксидантной и антиоксидантной активности перитонеальной и бронхо-альвеолярной лаважной жидкостей у экспериментальных животных после применения общей гипертермии // Бюл. СО РАМН. 2011. Т. 31. № 1. С. 9-12.
4. Исачкова (Сомова) Л.М., Жаворонков А.А., Антоненко Ф.Ф. Патология псевдотуберкулеза. Владивосток: Дальнаука. 1994. 190 с.
5. Карев И.Д., Родина А.А., Карева А.И. Общая управляемая гипертермия в лечении химио- резистентных злокачественных опухолей печени у детей // Рос. онкол. журн. 2003. № 6. С. 29-32.
6. Мичурина С.В., Васендин Д.В., Ищенко И.Ю., Жданов А.П. Структурные изменения в тимусе крыс после воздействия экспериментальной гипертермии // Бюл. Волгоградского научного центра РАМН. 2010. № 1. С. 30-3.
7. Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В. Редокс-регуляция клеточных функций // Биохимия. 2007. Т. 72. № 2. С. 158-74.

8. Самсонов А.В., Долотина Н.В. Функциональное состояние легочных макрофагов у экспериментальных животных после применения общей гипертермии // Бюл. СО РАМН. 2011. Т. 31. № 1. С. 5-8.

9. Суняйкина, О.А., Бровкина И.Л., Быстрова Н.А. Протективное действие активаторов биологического окисления при тепловом поражении // Вестн. Уральской мед. акад. науки. 2006. №3-1(14). С. 23-4.

10. Haddad J.J. Redox and oxygen-sensitive transcription factors in the regulation of oxidant-

mediated lung injury. I. Role for nuclear factor-kB. Critical Care, 2002; 6: 481-90.

11. Ash S.R., Steinhart C.R., Curfman M.F. et al. Extracorporeal whole body hyperthermia treatments for HIV infection and AIDS. ASAIO J., 1997: 43(5): 830-8.

12. Jin Y., Han D., Wang M. J. Chronic heat stress weakened the innate immunity and increased the virulence of highly pathogenic avian influenza virus H5N1 in mice. J Biomed Biotechnol. 2011; 2011:367846. doi: 10.1155/2011/367846.

L.M. Somova¹, N.G. Plekhova^{1,2}, E.I. Drobot¹, I.N. Lyapun¹

PATHOLOGICAL CHANGES IN EXPERIMENTAL PSEUDOTUBERCULOSIS INFECTION, DEVELOPED AGAINST HEAT STRESS

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Somov Institute of Epidemiology and Microbiology», Vladivostok, Russia;

² State Educational Institution of Higher Professional of Education «Pacific State Medical University», Vladivostok, Russia.

The paper presents results showing that in animals previously subjected to heat stress, the manifestations of experimental pseudotuberculosis infection were more severe with increasing fatality rates by 2.6 times, compared with control animals without heat stress. In target organs (lung, liver, spleen) of experienced animals the severe disturbance of blood circulation in combination with significant destructive changes typical for generalized infection were showed. At dead animals on the background of marked hemorrhagic component of the pathological process and weak cell inflammatory response observed depletion of the immune system (delimphatization), indicating a decrease in defense reactions and the development of immunodeficiency.

Keywords: heat stress, pathomorphology, pseudotuberculosis

Citation: Somova L.M., Plekhova N.G., Drobot E.I., Lyapun I.N. Pathological changes in experimental pseudotuberculosis infection, developed against heat stress. Health. Medical ecology. Science. 2015; 2(60): 28-32. URL: <https://yadi.sk/i/1Ddlhw3nfWvW6>

Сведения об авторах

Сомова Лариса Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, главный научный сотрудник лаборатории клеточной биологии и гистопатологии. 690087, г. Владивосток, ул. Сельская, д. 1; тел. раб. 244-14-38, сот. 8-914-791-22-18; 8-914-068-17-49; e-mail: l_somova@mail.ru;

Плехова Наталья Геннадьевна – доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной биологии и гистопатологии. 690087, г. Владивосток, ул. Сельская, д. 1; тел. раб. 244-24-34; e-mail: pl_nat@hotmail.com;

Дробот Елена Игоревна – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, научный сотрудник лаборатории клеточной биологии и гистопатологии. 690087, г. Владивосток, ул. Сельская, д. 1. Тел. 8-924-240-18-33; e-mail: eidrobot@mail.ru;

Ляпун Ирина Николаевна – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, научный сотрудник лаборатории клеточной биологии и гистопатологии. 690087, г. Владивосток, ул. Сельская, д. 1. Тел. 8-914-342-70-87; e-mail: irina-lyapun@list.ru.

© Б.Г. Андрюков, Н.Ф. Тимченко, 2015 г.
УДК 519.6

Б.Г. Андрюков, Н.Ф. Тимченко

ДАННЫЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ КАК ОБЪЕКТ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова», г. Владивосток

Отсутствие базовых математических знаний часто является преградой в освоении методов статистики для специалистов медико-биологического профиля. Статистический анализ в микробиологии, как и в других медико-биологических исследованиях, является не самоцелью, а необходимым инструментом для описания и интерпретации полученных данных, обоснования и аргументирования полученных выводов и принятых решений, поддержки критического мышления. В статье рассмотрены понятия элементарной статистики и методы первичной обработки исходных данных при проведении микробиологических исследований. Даны примеры статистической обработки микробиологических данных.

Ключевые слова: статистический анализ, микробиологические исследования, статистическая гипотеза, переменные, типы данных, шкалы измерения.

Цитировать: Андрюков Б.Г., Тимченко Н.Ф. Данные микробиологических исследований как объект статистического анализа // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. №2(60). С. 33-39. URL: <https://yadi.sk/i/YJpAq22QfPs2K>

«Статистическая методология до сих пор вызывает у специалистов медико-биологического профиля страх и трепет, а иногда отвращение и редко – нежность»

D.M. Ilstrup

Введение

Без статистического анализа сегодня трудно представить себе ни одно экспериментальное или эмпирическое микробиологическое исследование. Объектом статистического анализа являются данные, полученные в ходе экспериментов или наблюдений. Не случайно появление микробиологии, как науки и статистики как метода произошло в мире практически одновременно, в 50-х годах XIX столетия, в результате новых идей и медицинских технологий. В этот период стала очевидной необходимость учета и лечения таких заболеваний, как холера и туберкулез, а также изучение инфекций хирургических ран, а статистика тогда употреблялась в значении обобщения любого количества данных. Впервые эти две науки сошлись вместе в 1854 г. во время эпидемии холеры в Лондоне, когда английские врач Д. Сноу и итальянский микробиолог Ф. Пачини, эффективно используя микробиологические знания и статистические методы, доказали водный путь возникновения и распространения вспышки, доказав несостоятельность миазматической теории болезни [1, 3, 6, 9].

Однако при формировании доказательной базы результатов исследований именно статистическая методология до сих пор вызывает у специалистов медико-биологического профиля, по выражению D.M. Ilstrup, «страх и трепет, а иногда отвращение и редко нежность» [13]. Отсутствие базовых математических знаний часто является преградой в освоении методов статистики. Возможно, для многих все дело в том, что статистика, как и химия, микробиология или ме-

дицина является такой же наукой и заслуживает того, чтобы разобраться и понять ее основные принципы и внутреннюю логику [2, 8, 9, 11].

В контексте микробиологии, статистический анализ чрезвычайно полезен и важен в интерпретации и выводах, касающихся собранных в ходе эксперимента данных. Традиционно считается, что микробиология относится к естественнонаучным дисциплинам, в которых часто трудно получить действительно удовлетворительное количественное определение. Однако достаточно рассмотреть лишь роль и значение статистики при планировании микробиологических экспериментов, теории случайных процессов – при изучении роста микроорганизмов или теории информации – при обсуждении некоторых вопросов изменении резистентности бактерий к антибиотикам, чтобы понять, что и в микробиологии существует много важных проблем, где математические методы обеспечивают такой результат, который невозможно достигнуть чисто описательным путем [4, 7, 12]. Кроме того, как и в других медико-биологических исследованиях, в микробиологии статистический анализ является не самоцелью, а необходимым инструментом для интерпретации и анализа полученных данных, обоснования и аргументирования полученных выводов и принятых решений, поддержки критического мышления [5, 10, 13].

Цель сообщения: попытка доступного изложения некоторых понятий элементарной статистики и методы первичной обработки исходных данных применительно к микробиологическим исследованиям.

Формирование статистической гипотезы

Начало любого исследования – это постановка научной проблемы, что влечет за собой формулирование гипотезы. Гипотезы могут быть научными (формулируются как предполагаемое решение проблемы) и статистическими (утверждение в отношении неизвестного параметра сформулированное языком статистики). Любая статистическая гипотеза требует соответствующего подтверждения, в противном случае она отвергается.

Статистическая обработка данных является инструментом для обоснования выводов, касающихся интересующей нас популяции (группы лиц, объединенных каким-либо признаком), на основе анализа репрезентативной (представительной) выборки из нее. Любой статистический анализ допускает, что обнаруженные (или не обнаруженные) закономерности до известной степени могут оказаться случайными.

Переходя от общей постановки проблемы и дизайна исследования к расчетам, необходимо, прежде всего, сформулировать статистическую гипотезу. Она служит своеобразным связующим звеном между данными и возможностью применения статистических методов анализа, формулируя вероятностный закон разброса данных.

Выдвинутая статистическая гипотеза дает описание ожидаемых результатов исследования, с которыми сравниваются наблюдаемые. Если гипотеза верна, наблюдаемое отличается от ожидаемого лишь случайным образом, а именно – в соответствии с вероятностным законом этой гипотезы.

Статистические гипотезы подразделяются на **нулевые** и **альтернативные**. Нулевая гипотеза (H_0) предполагает отсутствие различий (корреляции, связи) между сравниваемыми выборками. В качестве контрольной выборки чаще всего выступает общепринятый стандарт (метод, подход). Нулевая гипотеза – это то, что мы хотим опровергнуть, если перед нами стоит задача доказать значимость различий. Если же нулевая гипотеза отвергается, то принимается альтернативная гипотеза (H_a) – гипотеза о значимости различий. Эту гипотезу еще называют экспериментальной (т.к. это то, что мы хотим доказать).

Отличие наблюдаемого от ожидаемого измеряется вероятностной мерой. Если отличия между наблюдаемым и ожидаемым настолько велики, что вероятность того, что они являются случайными мала, – можно отвергнуть выдвинутую гипотезу как неверную. Обычно она отвергается, если вероятностная мера оказалась меньше или равна заранее установленному уровню значимости.

Во многих случаях исследователь-микробиолог интуитивно ставит перед собой задачу доказать, что «новый метод лучше старого», т.е. подтвердить альтернативную гипотезу. Это достаточно распространенное заблуждение относительно порядка применения статистических методов.

В микробиологии практически всегда единственным способом подтверждения научной гипотезы требует экспериментального подтверждения. Например, можно ли априори утверждать, что предлагаемая питательная среда более эффективна для культивирования микроорганизмов, по сравнению с ранее известной? Вряд ли – пока она не будет апробирована и результаты ее применения будут сопоставлены с результатами применения традиционных сред.

Проверка гипотез проводится на основе анализа многочисленных наблюдений и измерений, в результате которых мы получаем определенный массив (выборку) данных той или иной степени репрезентативности (представительности). Полученная выборка данных, должна обладать достаточной статистической мощностью для интерполяции полученных выводов об их закономерности.

Природа переменных, типы данных, их ввод и распределение

Целью большинства микробиологических исследований является сбор или измерение данных для получения информации о микроорганизмах, закономерностях их жизни и развития, а также признаков, характеризующих их взаимодействия с организмами людей, животных, растений и объектами окружающей среды. В статистической терминологии эти признаки называются переменными, т.к. индивидуальная величина их (характеристика), полученная в результате измерения, варьирует от субъекта к субъекту и может принимать различные значения. В микробиологии, например, такими объектами являются микроорганизмы и их признаки – морфологические и культуральные свойства, чувствительность к антибиотикам, факторы патогенности, титры антител, образующихся в организме при инфицировании, уровень заболеваемости и т. д. Переменным признакам можно противопоставить постоянные величины, то есть неотъемлемую индивидуальную характеристику отдельного объекта. Например, все бактериальные организмы имеют клеточное строение, что является величиной постоянной, в то время как строение клетки отдельного представителя микроорганизмов – величина переменная.

Для извлечения нужной информации имеющиеся данные необходимо сгруппировать, проанализировать и обобщить, для чего и используются статистические методы (тесты). Для правильного и корректного выбора статистического теста необходимо учитывать характер данных, включаемых в анализ: типы переменных, возможные зависимости между ними и формы их распределения. Различают зависимые (значения, которых можно только измерять) и независимые (значе-

ния которых в процессе эксперимента можно изменять) переменные.

Эта классификация легла в основу многих современных вариантов и модификаций систематизации типов переменных, которые продолжают совершенствоваться до настоящего времени. Большинство из предлагаемых статистических компьютерных программ построены на определенных схемах классификации типов переменных, и имеет принципиальное значение для корректного выбора статистических тестов (рис. 1).

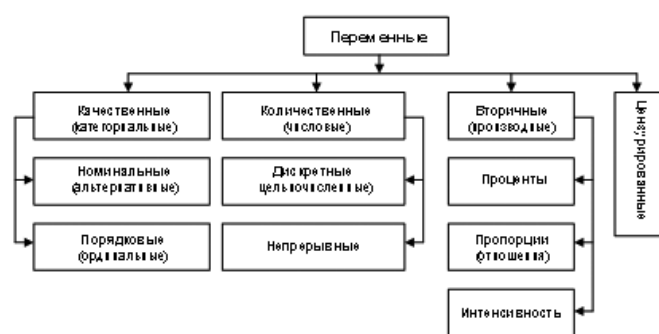


Рис. 1. Классификация типов переменных

Все переменные и результаты измерений (наблюдений) можно разделить на два типа: качественные (категориальные) и количественные (числовые). Качественные переменные могут принадлежать к различным типам (категориям).

Наиболее распространенным и простым типом количественных переменных являются **непрерывные**, которые могут принимать любые числовые значения и не имеют никаких ограничений. Примером непрерывных данных может быть число выросших колоний, рост, количество штаммов, количество обследованных проб, данные лабораторных исследований, вес, молекулярная масса, пульс и т.д.

Второй тип количественных данных – **дискретные** переменные. Они способны принимать только определенные числовые значения, могут обозначить целочисленные данные или ранжировать данные по степени проявления на ранговой шкале (титр антител, микробное число и т.д.).

Если каждый тип категориальных переменных нельзя ранжировать по отношению к другим, то такая переменная обозначается как **номинальная** (альтернативная). Эта шкала достаточно часто используется для анализа переменных в микробиологии. Они являются неупорядоченными и используются для качественной классификации. Примером номинальных переменных могут быть определенные категории микроорганизмов: чувствительные, умеренно-резистентные и резистентные (по отношению к определенным антибиотикам), диссоциативные формы штаммов,

факторы патогенности (бактерий), патогенные-непатогенные (микроорганизмы), высоковирулентные-низковирулентные (штаммы). Переменные этого типа, в частности, могут быть бинарными (дихотомическими) и иметь категорические значения: например, да/нет, грамположительные/грамотрицательные (микроорганизмы).

Порядковыми (ординальными) переменными в микробиологии являются те данные, в которых предусматривается наличие определенных градаций и категорий (например, стадии и формы инфекционного заболевания, чувствительность диагностических тестов и методов и т.д.).

Другие типы переменных достаточно часто используются в микробиологических исследованиях. Они включают в себя производные (вторичные) данные (проценты, пропорции, интенсивность, метки, оценки), а также цензурированные величины. Анализ результатов научных исследований, выполненных специалистами-бактериологами, показывает, что, к сожалению, значительное количество авторов ограничивается оценкой вторичных данных, на основании которой делают выводы.

После выполнения какого-либо исследования (наблюдения) полученные переменные необходимо собрать для дальнейшего анализа и систематизации. В недавнем прошлом для этих целей использовали специально разработанные формы и анкеты, выполненные на бумажных носителях. В современных условиях широкое распространение компьютерной техники позволяет использовать для этих целей текстовые или табличные редакторы, позволяющие успешно решать задачи ввода и сохранения данных. Типичная электронная таблица состоит из строк (проб) и колонок (переменных), которые при необходимости легко группируются и расширяются. Форма таблицы и последовательность ввода данных разрабатываются при планировании дизайна исследования.

Опыт показывает, что наибольшие проблемы возникают при введении качественных (категориальных) переменных. Этому типу данных необходимо присвоить числовые коды (1, 2, 3, 4 и т.д.), а для бинарных данных удобно использовать коды 1 или 0. Например, при исследовании микроорганизмов из полости рта при различных заболеваниях были идентифицированы ряд представителей микрофлоры и грибов, которым для внесения в таблицы данных были присвоены коды: *Staph. aureus* (1), *L. bucalis* (2), *E. gingivalis* (3), *Tr. tenax* (4), *Borrelia* (5), *Fusobacterium* (6), *C. albicans* (7) и т.д. Эти коды вместе с числовыми (количественными) переменными последовательно вносятся в электронные таблицы (рис. 2).

		1=мужской 2=женский		1=Staph.aureus 2=L.bucalis 3=E.coli...	1=грам(+) 2=грам(-)	1=нория 2=пародонтит 3=стоматит
№ №	Дата рожд	Пол	Дата исследов	Микроорганизм	Окраска по Граму	Патология
1	13/02/1981	1	12/04/2011	1, 3, 5, 9, 11	1	2
				2, 8, 12, 14, 16	0	
2	11/03/1984	2	11/04/2011	5, 7, 11, 13	1	1
				4, 8, 10, 12, 14	0	
3	17/12/1983	1	14/04/2011	1, 5, 7, 9, 12	1	1
				4, 8, 10, 12, 14	0	
4	15/10/1980	2	12/04/2011	1, 7, 9, 12	1	2
				2, 6, 12, 14, 16	0	
5	17/05/1973	2	13/04/2011	3, 5, 7, 9, 11	1	1
				6, 12, 14	0	
6	07/02/1980	1	11/04/2011	1, 5, 7, 9, 11	1	2
				2, 14, 16	0	
7	22/11/1981	1	14/04/2011	3, 7, 9, 11, 12	1	1
				4, 8, 12, 14	0	
8	14/02/1979	1	10/04/2011	5, 9, 11, 13, 15	1	1
				6, 12, 14, 18	0	
9	27/12/1982	2	12/04/2011	5, 9, 11, 13, 15	1	2
				2, 6, 12, 14, 16	0	
10	17/07/1979	2	13/04/2011	7, 9, 11, 12, 15	1	2
				2, 10, 14, 18	0	

Рис. 2. Кодовая схема ввода качественных переменных электронной таблицы (исследование микроорганизмов из полости рта при различных заболеваниях)

Форма плотности распределения – для непрерывных переменных, или форма весовой функции – для дискретных переменных, может выражаться эмпи-

рической гистограммой, показывая, с какой частотой значения переменной попадают в определенные интервалы или принимают определенные значения.

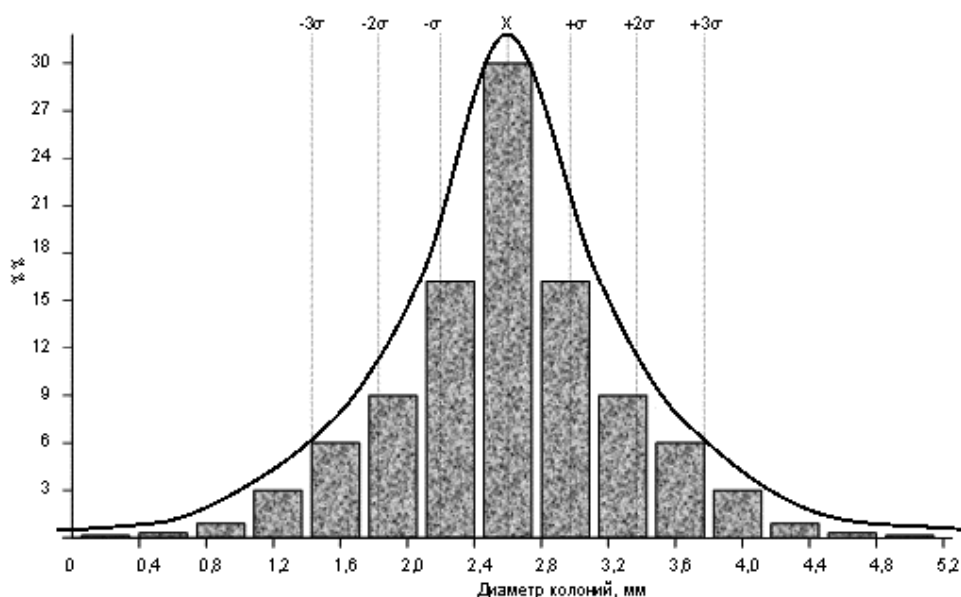


Рис.3. Нормальное (гауссово) распределение переменных (диаметры колоний *Y. enterocolitica* на среде Серова)

В медицине и в микробиологии, к сожалению, очень мало переменных имеют математически точное нормальное (гауссово, т.е. соответствующее закону Гаусса-Лапласа) распределение. При таком распределении количественные значения непрерывных данных располагаются симметрично вокруг среднего или среднего значения, кривая их распределения имеет форму колокола, и математически описываются формулой, включающей два параметра – среднее значение и стандартное отклонение.

В качестве примера нормального распределения на рис. 3 приведен пример значений диаметров колоний *Y. enterocolitica* на среде Серова (в мм). При рассмотрении этой диаграммы обращает на себя внимание симметричность кривой: это говорит о том, что в нормальном распределении большие и малые значения переменных (в данном случае, диаметров) встречаются с одинаковой частотой.

Например, при исследовании ростовых свойств питательной среды Серова для идентификации *Y. enterocolitica* после суточной инкубации выявлены

матовые колонии с неровным краем со средним диаметром $2,62 \pm 0,41$ мм. Варьирование количественных оценок диаметра колоний, значения которых находились выше или ниже среднего значения симметрично вокруг него, напоминало колоколообразную кривую. Характерной особенностью нормального распределения переменных является то, что чем больше отклоняется значение отдельной переменной от среднего значения, тем реже она встречается и наоборот. Иначе говоря, частота отклонений (от среднего значения) является функцией их величины.

Оценка соответствия нормального распределения («нормальности») выполняется с помощью специальных статистических программ, т.н. критериев согласия (например, критерии Пирсона, Колмогорова и другие). Однако применение критериев согласия требует обычно довольно значительного объема данных. Так, критерий Пирсона обычно рекомендуется использовать при объеме выборки не менее 50–100. Поэтому при небольшом объеме выборки проверку гипотезы о виде функции распределения проводят приближенными методами – графически (с помощью построения гистограммы) или по значениям асимметрии (показатель, отражающий степень несимметричности кривой дифференциальной функции экспериментального распределения по сравнению с дифференциальной функцией нормального распределения) и эксцесса (показатель, отображающий вытянутость (возвышение) кривой дифференциальной функции экспериментального распределения по сравнению с дифференциальной функцией нормального распределения).

Требование определения нормальности является необходимым, но недостаточным для применения популярного среди микробиологов t-критерия Стьюдента. Должно выполняться и равенство генеральных дисперсий в сравниваемых группах, что диктует необходимость применения F-критерия Фишера, критерии Кохрана, Вальда и др.

В программе MS Excel есть встроенные стандартные статистические функции (ВСТАВКА-ДИАГРАММА и ВСТАВКА-ФУНКЦИИ) для построения диаграммы и расчета асимметрии (функция СКОС) и эксцесса (функция ЭКСЦЕСС). Использование этих функций позволит сэкономить массу времени и усилий исследователя.

В медико-биологических исследованиях, однако, гораздо чаще встречается, так называемый, перекосяс распределения переменных, в которых большинство результатов сосредоточены на одной конце распределения с длинным хвостом значений, распространяющимся в противоположном направлении. В качестве примера на рис. 4 приведено распределение значений диаметров колоний *Micrococcus roseus* на среде Мюллера (в мкм).

Причинами перекосяса распределения переменных могут быть также нарушения правил выборки, когда

в процессе отбора одним представителям совокупности отдают предпочтения перед другими. При такого рода распределения непрерывных переменных используют непараметрические статистические методы (например, U-критерий Манна-Уитни). Однако именно непараметрические критерии при статистическом анализе переменных в микробиологии применяют достаточно редко.

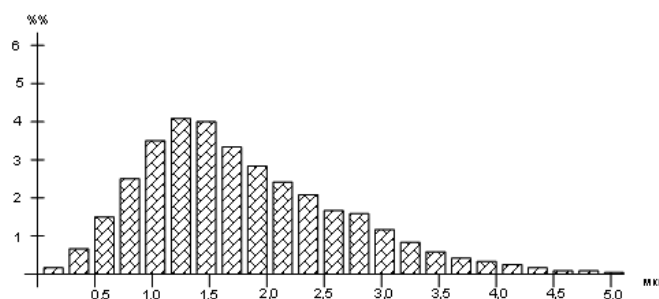


Рис. 4. Перекосяс распределения переменных (диаметры колоний *Micrococcus roseus* на среде Мюллера)

Таким образом, выбор метода статистического анализа зависит от типа распределения переменных. Примеры применения параметрических и непараметрических статистических методов в микробиологических исследованиях будут рассмотрены ниже.

Шкалы измерения

Тип переменных, их оценки, значения, а также статистические операции, которые можно с этими данными осуществлять оцениваются различными шкалами измерения. Шкала представляет собой числовую систему – совокупность возможных значений какой-либо переменной. Первое отличие заключается в качественном и количественном характере шкалы, а также допустимостью математических действий.

Различие шкал определяется их информативностью. По типам переменных существуют несколько типов шкал: дискретные, непрерывные, номинальные (номинативные), порядковые (ординальные), отношений, интервальные и другие. Рассмотрим некоторые из них.

Номинальная (синонимы: *номинативная, наименований, категориальная, классификационная*) шкала – это шкала, классифицирующая объекты по названию (например, микроорганизмы – по их принадлежности к семействам, родам, видам, типам, т.е. по признаку, с помощью которого один объект наблюдения – в данном случае, микроорганизм, можно отличить от другого). Соответственно, это шкала не количественная, так как в ней можно посчитать только количество объектов в классах и относительную частоту встречаемости признака. Единица измерения этой шкалы – это одно измерение. Примером номинальной шкалы является таксономические классификации бактерий и вирусов. Простейший

и достаточно распространенный в микробиологии вариант номинальной шкалы – дихотомическая шкала, состоящая всего из двух ячеек-признаков, например: «патогенный (микроорганизм) – непатогенный», «грамположительный – грамотрицательный», «функциональный – структурный» (признак), «отрицательная – положительная» (реакция) и т.п. Может оказаться, что в процессе повторения экспериментов различия между «классами» может стираться и, в конечном итоге, корректнее можно было бы говорить о вероятностной принадлежности к тому или иному классу (группе, профессии, контингенту, роду, виду и т.д.).

Таким образом, нет оснований рассматривать номинальную шкалу в качестве простейшей, начальной в уровнях измерений в микробиологии. Однако необходимо знать, что переменные, относящиеся к этому типу шкал, допускают очень ограниченные возможности для проведения анализа. С точки зрения выполнения математических действий, номинальная шкала все же является самой «бедной». Исключения составляют дихотомические переменные. Для них можно, по крайней мере, определять ранговую корреляцию. Если, например, есть патогенные и непатогенные («да-нет») виды иерсиний и есть плазмидсодержащие и безплазмидные штаммы иерсиний. Обнаруживается зависимость наличия некоторых факторов патогенности, обуславливающих вирулентность иерсиний с наличием у нее плазмиды (40–45 мДа), что доказывается вычислением коэффициентов ранговой корреляции.

Проведя классификацию объектов по названию, мы получаем возможность перейти от качественных характеристик к количественным, т.е. от наименований – к числам.

Порядковая (ранговая) шкала – это шкала, классифицирующая объекты по принципу «больше – меньше», т.е., она позволяет упорядочить наблюдения по какому-либо признаку. Если для номинальной шкалы было безразлично, в каком порядке располагаются переменные (объекты), то в порядковой шкале они образуют последовательность от меньшего к большему (значению признака) или наоборот. Соответственно, этот тип шкалы предполагает измерение (ранжирование) по какому-либо признаку. Например, проранжируем некоторые патогенные микроорганизмы по величине инфицирующей дозы (ID): *Sh. dysenteriae* – 1 (10^1 – 10^2 клеток бактерий); *S. typhi* – 2 (10^5 клеток); *V. cholerae* eltor – 3 (10^6 клеток); *E. coli* 0124 – 4 (10^8 клеток). При порядковых измерениях числа (1, 2, 3, 4...) обеспечивают некоторую экономию при передаче информации. При этом номера присваиваются так, что учитываются только признаки однозначности и порядка. Поэтому, например, вычисление средних значений в порядковой шкале не является корректным. При ис-

пользовании бальных оценок (рангов) необходимо применить вычисление иной характеристики – расчет медианы. Другой известной порядковой шкалой является чувствительность микроорганизмов к какому-либо антибиотику: чувствительные (1), умеренно-резистентные (2) и резистентные (3).

Дискретная шкала – это шкала, в которой множество возможных значений оцениваемой величины конечно, например, в баллах (от 1 до 5), крестах (от 1 до 4), титрах. Примером такой шкалы применительно к микробиологическим исследованиям является измерение титров антител в сыворотке крови пациента (1:200; 1:400 ... 1:1600 и т.д.). Поэтому, например, вычисление средних значений в шкалах, использующих бальную оценку (дискретная, порядковая) не является корректным. При использовании бальных оценок необходимо применить вычисление иной характеристики – медиану.

Интервальная шкала достаточно часто применяется при бактериологических исследованиях при оценке, например, временных и температурных условий (культивирования микроорганизмов, инкубации, протекания реакций). Числовые значения в интервальной шкале условны, т.к. имеют произвольную точку отсчета и имеют значения отношения длин интервалов. Согласитесь, нельзя сказать, что температура 30°C в два раза больше, чем 15°C. То есть, в этой шкале есть «0», но он условен и принят только для удобства. Над переменными в данной шкале можно выполнять операцию определения расстояния, измерение разницы температур. Над полученными числовыми значениями можно выполнять любые арифметические операции.

Непрерывная шкала, в отличие от дискретной, это шкала в которой множество возможных значений оценивается в бесконечных величинах. Эта шкала используется для переменных, измеряемых действительными числами. Например, величина экстинкций, размеры, активность, концентрация веществ в растворах и т.п.

И, наконец, *абсолютная* статистическая шкала (*отношений*), позволяющая оценивать во сколько раз оцениваемый признак какого-либо объекта больше (или меньше) другого. Эта шкала похожа на интервальную, отличаясь произвольным масштабом измерения (и, соответственно, наименованием единиц измерения), но в ней есть реальное нулевое значение. Примером такой шкалы в микробиологии может быть длина, ширина, диаметр микробной клетки, продолжительность инкубационного периода, активность токсина, время и скорость реакции, массы, объемы и концентрации веществ и т.д. Над числами, полученными в результате измерения в этой шкале, можно выполнять любые арифметические действия. Набор допустимых значений для данной переменной называется областью его значений.

Для чего исследователю-микробиологу знать о типах шкал и переменных?

В статистических исследованиях шкалы различаются по мощности (информативности): номинальная – порядковая – интервалов – отношений. Каждая шкала имеет соответствующую ей оценку тенденции к схождению и разбросу переменных. Конечной целью любого научного анализа или научного исследования является выявление зависимостей между переменными. Философия науки учит, что не существует иного способа представления знаний, кроме как в оценке связей между количествами и качествами переменных, и в этом заключено развитие науки.

Выбор варианта оценки зависит от шкалы, используемой для измерения и от целей статистического анализа.

ЛИТЕРАТУРА

Андрюков Б.Г., Тимченко Н.Ф. Базовые методы описательной статистики в микробиологических исследованиях // Профилактическая и клиническая медицина, 2012, №4(45). С.104-7.

Андрюков Б.Г., Тимченко Н.Ф. Первичная обработка исходных данных микробиологических исследований // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2013. Т. 53. № 4. С. 5-11.

Бейли Н. Математика в биологии и медицине. М.: Мир, 1970. 327 с.

Гельман В.Я. Медицинская информатика: Прак-

тикум. СПб.: Питер, 2002. 480 с.

Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер с англ. М. 1999. 368 с.

Дюк В. Обработка данных на ПК в примерах. СПб.: Питер, 1997. 240 с.

Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. СПб.: Фолиант, 2003. 432 с.

Лукиянова Е.А. Медицинская статистика. М.: РУДН, 2002. 246 с.

Медик В.А., Фишман Б.Б., Токмачев М.С. Руководство по статистике в медицине и биологии. В 2-х томах. Т. 1. М.: Медицина, 2000. 412 с.

Медик В.А., Фишман Б.Б., Токмачев М.С. Руководство по статистике в медицине и биологии. В 2-х томах. Т. 2. М.: Медицина, 2001. 352 с.

Новиков Д.А., Новочадов В.В. Статистические методы в медико-биологическом эксперименте: типовые случаи. Волгоград, ВолГМУ, 2005. 84 с.

Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 144 с.

Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М.: РАМН, 2000. 52 с.

Paulson D. S. Biostatistics and Microbiology: A Survival Manual. USA Springer Science Business Media LLC, 2009. 216 pp.

Ilstrup D. M. Statistical Methods in Microbiology // Clin. Microbial. Rev., 1990; 3(3): 219-26.

B.G. Andryukov, N.F. Timchenko

DATA MICROBIOLOGICAL STUDIES AS AN OBJECT OF STATISTICAL ANALYSIS

Federal State Budget Scientific Institution «Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, G. P. Somova», Vladivostok, Russia;

Statistical analysis in microbiology, as well as in other biomedical researches, not an end in itself but a necessary tool for the description and interpretation of data, rationale and reasoning of findings and decision-making, support for critical thinking. The article presents modern statistical methods, principles, application of statistical concepts and methods in typical cases, the analysis of experimental data of microbiological research. In the first part of the tensor-examined the concept of elementary statistics and methods of primary data in relation to microbiological researches.

Keywords: statistical analysis, microbiological studies, statistical hypothesis, variables, data types, measurement scale.

Citation: Andryukov B.G., Timchenko N.F. Data microbiological studies as an object of statistical analysis. Health. Medical ecology. Science. 2015; 2(60): 33-39. URL: <https://yadi.sk/i/YJpAq22QfPs2K>

Сведения об авторах

Андрюков Борис Георгиевич, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии и микробиологии. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова»; 690005, Владивосток, ул. Ивановская, 4. Тел.: (423)253-94-43; e-mail: andrukov_bg@mail.ru;

Тимченко Нелли Федоровна, заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук, лауреат Государственной премии СССР, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и микробиологии. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова»; 690068, Владивосток, Пр. 100-летия Владивостоку, д. 115, кв. 13. Тел.: (423)232-03-66; e-mail: ntimch@mail.ru

Е.В. Богатырева, Л.В. Горожина

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В РЕЗУЛЬТАТЕ КОМПЛЕКСНОГО САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

ФГУ «Шмаковский военный санаторий ДВО» Минобороны России, Приморский край, к.п. Горные Ключи

По данным ВОЗ, от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом, в высокоразвитых странах умирает до 45,6% населения. Одним из клинических проявлений атеросклероза является ишемическая болезнь сердца (ИБС), ранняя диагностика которой является актуальной проблемой современной медицины. К числу наиболее серьезных факторов риска развития ИБС относится гипертоническая болезнь (ГБ), характеризующаяся значительной частотой осложнений, часто приводящих к инвалидности и смерти пациентов. Важную роль в оценке диагностики прогноза ССЗ и, в частности, ИБС и ГБ играют комплексные исследования, поскольку вопросы профилактики и лечения указанных заболеваний неизменно сохраняют свою важность. Как известно, атеросклеротическое повреждение сосудов занимает первое место среди причин смертности населения развитых стран мира. Цель работы: изучение изменений показателей липидного обмена в результате комплексного лечения у больных хронической ИБС и ГБ в Шмаковском военном санатории в Приморском крае. Вывод: санаторно-курортное лечение с использованием углекислых ванн и питьевого лечения Шмаковского санатория оказывают благоприятное действие на больных с ИБС, приводят к нормализации липидного обмена в организме пациентов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), санаторно-курортное лечение, Шмаковский военный санаторий, Приморский край.

Цитировать: Богатырева Е.В., Горожина Л.В. Динамика показателей липидного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца в результате комплексного санаторно-курортного лечения // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. №2(60). С. 40-43. URL: <https://yadi.sk/i/uN3KtFcqfPs3A>

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – это поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям. Несмотря на успехи, достигнутые в последние годы в лечении ИБС, до настоящего времени они остаются основной причиной смерти и инвалидности населения развитых индустриальных стран и России [2, 3].

По данным статистики, в Российской Федерации смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 8 раз выше, чем во Франции, и составляет примерно 58% от общей структуры смертности. Ежегодно от ССЗ в нашей стране умирает более 1,2 миллиона человек, в то время как в Европе чуть более 300 тыс. [4, 5].

По данным Росстата в 2011 г. в стране с диагнозом ИБС находилось под наблюдением около 7,5 млн. пациентов [2, 3, 6, 7]. Это свидетельствует о том, что проблема разработки новых методов терапии больных ИБС остается актуальной.

В патогенезе ИБС важная роль принадлежит липидному обмену. В клинической практике критерием для оценки состояния липидного обмена чаще всего является изучение содержания в сыворотке крови больных холестерина (ХС), β -липопротеидов (β -ЛП) и триглицеридов (ТГ) [1, 3]. Для поиска новых путей и средств воздействия на нарушенные звенья регуляции липидного обмена нами обследованы больные с ИБС, поступившие для восстановительного лечения в Шма-

ковский военный санаторий, включающего прием местного нарзана, углекислых ванн.

Напомним, углекислые минеральные воды – природные воды, имеющие различный ионный состав, минерализацию и температуру и содержащие не менее 0,75 г/л углекислого газа (двуокиси углерода – CO_2). В механизме действия углекислых вод различного химического состава основное значение имеют содержание и концентрация углекислоты [2, 3]. Известно, что углекислые воды в настоящее время признаны как один из самых эффективных методов курортной терапии при ССЗ.

Шмаковский нарзан был выделен в самостоятельный «Шмаковский» тип лечебно-столовых вод – характеризуется сильноуглекислым маломинерализованным железисто-кремниевым составом [3].

Цель работы: изучение изменений показателей липидного обмена в результате комплексного лечения у больных хронической ИБС, гипертонической болезнью (ГБ) в Шмаковском военном санатории.

Материалы и методы. В исследования были включены 32 больных, поступивших на лечение в Шмаковский военный санаторий на полный срок (21 день), в возрасте от 50 до 60 лет, из них мужчин – 26, женщин – 6. Средний возраст мужчин составил 60 лет, женщин – 63 года, среди которых были сформированы следующие группы:

- пациенты с ИБС при наличии одного фактора риска (1 группа);

Таблица 2

Уровни общего холестерина (ОХС)
у исследуемых групп пациентов

Группы пациентов	Исходный уровень (ммоль/л)	Уровень после лечения (ммоль/л)
Пациенты с ИБС в сочетании с заболеваниями ЖКТ	7,28 ± 0,59	5,8 – 6,4
Больные ИБС без заболеваний ЖКТ	6,95 ± 0,40	5,0 – 6,1

- пациенты с ИБС при наличии двух и более факторов риска (1 группа);
- больные ИБС вне зависимости от числа факторов риска (1 группа);
- пациенты с ИБС в сочетании с заболеваниями системы органов ЖКТ (2 группа);
- пациенты с ИБС в сочетании с Гипертонической болезнью (1 группа);
- сочетание ИБС с ГБ наблюдалось у 4-х больных, из них мужчин – 3, женщин – 1.

Сочетание ССЗ и патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наблюдались у 14 пациентов, из них сочетание ИБС с хроническим гастритом было у 10 больных, причем у 3-х больных секреторная функция желудка была понижена (мужчин – 2, женщин – 1), а у 6- нормальная (мужчин – 4, женщин – 2). Сочетание ИБС с хроническим гастродуоденитом было у 2 больных (мужчины, средний возраст – 68 лет), с хроническим энтероколитом с преимущественным поражением толстого кишечника у 1 больного; с хроническим холециститом у 2 больных.

Все больные были в возрасте 60 лет и старше. У всех больных курс лечения состоял из приема 200,0 мл теплого нарзана за 15–20 мин до еды, общих углекислых ванн и лечебной физкультуры.

В ходе наблюдения пациентам проводили лабораторные исследования липидного профиля: общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой плотности (β-ЛП).

Результаты и обсуждение. При поступлении на лечение все больные с ССЗ имели повышенные показатели липидного обмена. У больных хронической ИБС содержание ХС в сыворотке крови составляло $6,95 \pm 0,40$ ммоль/л (референтные значения – 3,7–5,2 ммоль/л).

В группе больных с сочетанными заболеваниями ЖКТ и хронической ИБС гиперхолестеринемия была более выражена ($7,28 \pm 0,59$ ммоль/л). Содержание β-ЛП в обеих группах существенно не отличалось от нормы (табл. 1 и 2).

Таблица 1

Уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) у исследуемых групп пациентов

Группы пациентов	Исходный уровень (ммоль/л)	Уровень после лечения (ммоль/л)
Пациенты с ИБС при наличии не более одного фактора риска	2,98 ± 0,4	≤ 2 – 2,5
Пациенты с ИБС при наличии двух и более факторов риска	4,67 ± 0,6	≤ 1,8
Больные ИБС вне зависимости от числа факторов риска	3,85 ± 1,0	≤ 1,8 – 2,0

Уровень ТГ в сыворотке крови был выше в 1 группе больных ($1,61 \pm 0,20$ ммоль/л), чем во второй ($1,27 \pm 0,28$ ммоль/л) при норме (0,15–1,71 ммоль/л).

Это различие в содержании ТГ между группами можно объяснить нарушением процессов ресинтеза и всасывания ТГ в кишечнике при желудочно-кишечной патологии. Уровень ТГ в крови может служить диагностическим признаком заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Особенно высокие значения всех исследованных показателей липидного обмена в крови наблюдались у 2 больных ИБС с сопутствующим хроническим холециститом, в два раза превышающие норму, что связано с уменьшением секреции желчи или прекращением ее выделения в 12-перстную кишку при этом заболевании.

В ходе санаторно-курортного лечения все показатели липидного обмена у больных 1 и 2 групп, за исключением больных с сопутствующим холециститом, нормализовались. У больных 1 группы содержание ХС в крови снизилось в среднем на 10,9% и содержание ТГ на 36%. Во второй группе больных содержание холестерина в сыворотке крови понизилось в среднем на 11,55%, β-ЛП на 4,3% и ТГ на 9,4%.

У больных ИБС в сочетании с хроническим холециститом примененные лечебные комплексы практически не вызвали нормализации липидного обмена. Этим больным необходимо дополнительное лечение.

Учитывая полученные результаты, можно считать, что санаторно-курортное лечение с использованием углекислых ванн и питьевого лечения и занятий ЛФК оказывают благоприятное действие на больных с ИБС, приводят к нормализации липидного обмена в организме больного. При использовании только питьевого лечения, без общих углекислых ванн, уровень холестерина, β-ЛП, ТГ понизился, но в меньшей степени. В 1 группе больных количество ХС снизилось в среднем на 2,5%, β-ЛП на 3,8%, ТГ на 15%.

Известно, что под влиянием углекислых ванн повышается обмен липидов, снижается уровень ХС и липопротеинов низкой плотности у больных с атеросклерозом, усиливается расщепление жиров и жироподобных веществ [4, 9, 11]. Проведенные экспериментально-клинические исследования свиде-

тельствуют о перспективности использования углекислых минеральных вод в первичной и вторичной профилактике атеросклероза [1, 10, 12].

В международных рекомендациях по комплексному лечению ССЗ входят углекислые ванны, которые оказывают выраженное положительное действие на различные клинические проявления атеросклероза коронарных артерий и сосудов мозга: урежаются или прекращаются приступы стенокардии, улучшаются показатели электрокардиограммы, снижается систолическое и диастолическое артериальное давление, улучшается сон, повышается выносливость к физическим и умственным нагрузкам, улучшается память, уменьшается или полностью исчезает раздражительность, головная боль, головокружение, нарушение координации [12, 14].

Вывод: таким образом, комплексное использование общих углекислых ванн и питьевого лечения Шмаковского санатория оказывают более выраженное влияние на нормализацию липидного обмена у пациентов с ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонюк М.В., Андриюков Б.Г., Половов С.Ф. Характеристика мембранозависимых процессов при формировании положительного метаболического эффекта приема минеральных вод при ишемической болезни сердца // *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2012. Т. 47-48. №1-2. С. 178-9.
2. Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Рекреационные ресурсы Дальнего Востока и возможности применения в профилактике и восстановительном лечении // *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2013. №1(51). С. 12-8.
3. Гвозденко Т.А., Черпак Н.А., Кривелевич Е.Б. Реабилитация и восстановительное лечение в учреждениях здравоохранения Приморского края // *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2013. №1(51). С. 7-11.

E.V. Bogatyreva, L.V. Gorozhina

DYNAMICS OF LIPID STATUS OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN RESULTS OF COMPLEX SANATORIUM TREATMENT

FSI «Shmakovsky Military Health sanatorium» Russian Defense Ministry, Primorsky Region, Russia

According to the WHO, cardiovascular disease (CVD) associated with atherosclerosis, in developed countries die to 45.6% of the population. One of the clinical manifestations of atherosclerosis is coronary heart disease (CHD), early diagnosis which is an actual problem of modern medicine. The most serious risk factors for CHD are essential hypertension (EH), characterized by a significant rate of complications, often leading to disability and death in patients. An important role in assessing the diagnosis and prognosis of CVD, particularly coronary artery disease and EH play comprehensive studies as the prevention and treatment of these diseases invariably retain their importance. As you know, atherosclerotic vascular injury ranks first among causes of death in developed countries. Objective: To study the changes in lipid metabolism as a result of complex treatment of patients with chronic coronary artery disease and EH Shmakovsky military sanatorium in the Primorye Region. Conclusion: spa treatment using carbon dioxide baths and drinking cure Shmakovsky sanatorium have a beneficial effect on patients with coronary artery disease, leading to normalization of lipid metabolism in the body of patients.

4. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца: Клинические рекомендации МЗ РФ. Под ред. Ю.А. Карпова М. 2013. 70 с.

5. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ИБС: стратегия и тактика лечения. 3-е изд. М.: МИА, 2012. 196 с.

6. Коваль В.Т. Дифференциально-диагностическое значение депрессии сегмента S-T на электрокардиограмме при нарушении кровоснабжения миокарда // *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2012. Т. 47-48. № 1-2. С. 193.

7. Толстоброва Г.В., Валова Л.С., Щербакова Н.В., Симаков В.П. Опыт применения велоэргометрии при выявлении скрытой коронарной недостаточности // *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2014. Т. 55. № 1. С. 19-22.

8. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation*, 2012; 126: 354-471.

9. Aslam S, Gray D. Ranolazine (Ranexa) in the treatment of chronic stable angina. *Adv Ther.*, 2010; 27(4): 193-201.

10. Allely MC, Brown CM, Kenny BA et al. Modulation of alpha 1-adrenoceptors in rat left ventricle by ischaemia and acyl carnitines: Protection by ranolazine. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 1993; 21(6): 869-73.

11. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine Estacion M, Waxman SG, Dib-Hajj SD. Effects of ranolazine on wild-type and mutant hNav1.7 channels and on DRG neuron excitability. *Mol Pain.*, 2010; 6: 35.

12. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. *Eur Heart J.*, 2006; 27: 1341-81.

13. Melloni C, Newby LK. Metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST elevation acute coronary syndromes (MERLIN TIMI-36) study. *Expert Rev Cardiovasc Ther.*, 2008; 6(1): 9-16.

14. Zhao G, Walsh E, Shryock JC et al. Antiadrenergic and hemodynamic effects of ranolazine in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57(6): 639-47.

Keywords: cardiovascular disease (CVD), coronary heart disease (CHD), essential hypertension (EH), spa treatment, Shmakovsky military sanatorium, Primorsky Region, Russia.

Citation: Bogatyreva E.V., Gorozhina L.V. Dynamics of lipid status of patients with coronary heart disease in results of complex sanatorium treatment. Health. Medical ecology. Science. 2015; 2(60): 40-43. URL: <https://yadi.sk/i/uN3KtFcqfPs3A>

Сведения об авторах

Богатырёва Елена Владимировна – врач-кардиолог, заведующая кардиологическим кабинетом Шмаковского военного санатория; Приморский край, г. Лесозаводск, ул. Линейная 5, кв.146; тел.: 89242452536;

Горожина Любовь Викторовна – врач КДЛ, заведующая лабораторией Шмаковского военного санатория; Приморский край, к.п. Горные Ключи, ул. Юбилейная д. 38 кв. 39; тел.: 89089631808; e-mail: lubuska@mail.ru;

© Н.В. Жарова, Л.В. Горожина, 2015 г.
УДК 616.12-005.4-08-039.7

Н.В. Жарова, Л.В. Горожина

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА, ПОЛУЧАЮЩИХ КОМПЛЕКСНОЕ БАЛЬНЕО-ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

ФГУ «Шмаковский военный санаторий ДВО» Минобороны России, Приморский край, к.п. Горные Ключи

Сахарный диабет второго типа (СД-2) и его осложнения – одна из наиболее острых медико-социальных проблем современного общества. Профилактика и лечение этого заболевания входит в число приоритетных направлений среди национальных и международных программ. По данным ВОЗ в развитых странах Европы, США и РФ этим заболеванием страдают в среднем 5–6% населения. У взрослого населения этих стран показатели заболевших составляет до 10%, а среди населения после 60 лет этот показатель превышает 20%. В комплексном лечении СД-2 широко применяется бальнео- и физиотерапевтическое лечение. Климатотерапия наряду с аппаратной физиотерапией являются дополнительными факторами в комплексном лечении СД-2. Они могут решать задачи коррекции нарушенного метаболизма. Цель исследования состояла в проведении сравнительного анализа клинико-лабораторных показателей у больных СД-2 типа, получавших комплексное бальнео- и физиотерапевтическое лечение и не получавших углекислые ванны при лечении в Шмаковском военном санатории. Показано, что комплексы, включающие водолечение углекислые ванны со Шмаковской минеральной водой оказывали более выраженный терапевтический эффект у пациентов с СД-2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа (СД-2), бальнеолечение, физиотерапевтическое лечение, водолечение, углекислые ванны, Шмаковский военный санаторий, Приморский край.

Цитировать: Жарова Н.В., Горожина Л.В. Сравнительный анализ динамики клинико-лабораторных показателей у пациентов с сахарным диабетом второго типа, получающих комплексное бальнео-физиотерапевтическое лечение // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. №2(60). С. 43-46. URL: <https://yadi.sk/i/cYn61WQPfPs3a>

Введение. Профилактика и лечение сахарного диабета 2 типа (СД-2) относятся к числу важнейших приоритетов в национальных и международных социальных программах мира. СД-2 определяет эпидемиологию СД в целом, поскольку на него приходится около 98% случаев этого заболевания [5, 12].

Распространенность СД-2 варьирует в разных странах и этнических группах. В европейских странах, США и Российской Федерации она составляет около 5–6% населения. С возрастом заболеваемость СД-2 увеличивается: среди взрослых распространенность СД-2 составляет 10%, среди лиц старше 65 лет достигает 20%. Заболеваемость СД-2 в 2,5 раза выше среди коренных жителей Америки и Гавайских островов; среди индейцев племени Пима (штат Аризона) она достигает 50%. Среди сельского населения Индии, Китая, Чили и Африканских стран, которые ведут традиционный образ жизни, распространен-

ность СД-2 очень низка (менее 1%). С другой стороны, среди переселенцев в западные индустриальные страны она достигает значительного уровня. Так, среди выходцев из Индии и Китая, проживающих в США и Великобритании, распространенность СД-2 достигает 12–15% [14, 15].

ВОЗ предсказывает увеличение числа больных диабетом в мире на 122% в течение ближайших 20 лет (с 135 до 300 миллионов). Это связано как с прогрессирующим старением населения, так и с распространением и усугублением урбанизированного образа жизни. В последние годы отмечается значительное «омоложение» СД-2 и рост его заболеваемости среди детей [12, 14].

Существуют многочисленные научные сведения о целесообразности применения бальнео- и физиотерапии как составной части комплексного лечения СД-2. Известно, что это заболевание протекает скрыто и

обычно манифестирует после 40 лет, при этом у подавляющего большинства пациентов имеет место ожирение и другие компоненты метаболического синдрома [5, 12]. Курсовое использование этих методов оказывает адаптогенное воздействие, в значительной степени оптимизирует процессы метаболизма, нарушенные в результате болезни [2–4, 6–8, 10, 13].

Известно, что внутреннее и наружное применение Шмаковского нарзана в настоящее время признано эффективным методом курортной терапии при нарушениях метаболизма различного генеза.

Цель работы – сравнительный анализ клинко-лабораторных показателей у больных СД-2, получающих дифференцированное комплексное бальнео-физиотерапевтическое лечение.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 24 пациента с СД-2 (14 женщин и 10 мужчин), не сопоставимых по возрасту (от 40 до 70 лет) и длительности заболевания. Противопоказанием при отборе пациентов было заболевание в стадии декомпенсации.

Все пациенты находились на лечении в Шмаковском военном санатории и были разделены на две группы: 1 группа, получающая комплексное физио-бальнеолечение и углекислые ванны (15 человек), 2 группа – только физио-бальнеолечение (9 человек).

Основными клиническими проявлениями у больных СД 2 типа в обеих группах были: сухость во рту, жажда, общая слабость, утомляемость, кожные проявления. Жалобы на головную боль, боль в области сердца, одышка, а также изменения на ЭКГ объяснялись наличием сопутствующих заболеваний (ИБС и гипертоническая болезнь), что

является достаточно распространенным явлением [5]. Избыточный вес был выявлен у 6 пациентов (ожирение II–IV степени).

Всем пациентам обеих групп было назначено лечение:

- Режим щадящий (слабого физического воздействия) или щадяще-тренирующий (тонизирующий – умеренного физического воздействия);
- Лечебное питание – диета №9 (с умеренно сниженной энергоценностью за счет легкоусвояемых углеводов и животных жиров);
- Шмаковский нарзан внутрь (для усиления моторной функции желудка, нормализации выработки желудочного сока, отделения желчи);
- Климатотерапия;
- Физиотерапевтическое лечение, по индивидуальной программе каждому пациенту;
- Водные процедуры (душ Шарко и циркулярный);
- Массаж по Машкову (воротниковой зоны);
- Углекислые ванны только 15 пациентам 1-ой группы.

Вторая группа – 9 человек. Такой же набор процедур, только без углекислых ванн.

Мониторинг лечения проводили с помощью клинических, биохимических лабораторных методов, а также функциональными методами исследования в динамике, в том числе анализ гликемического профиля и липидного статуса – исследование уровня общего холестерина (ОХС), α -липопротеидов (ЛПВП), β -липопротеидов (ЛПНП), расчета индекса атерогенности (ИА) и ЭКГ.

Результаты и обсуждение. Основные результаты лабораторного мониторинга представлены в табл.

Таблица

Липидный статус пациентов с СД-2 до и после лечения в Шмаковском военном санатории

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после	до лечения	после
ОХС, ммоль/л	7,6–2,85	6,1–3,1	7,8–3,7	7,1–3,9
ЛПВП, ммоль/л	1,27–1,1	1,23–1,12	1,31–1,12	1,24–1,11
ЛПНП, ммоль/л	81–41	68–29	71–32	69–33
ИА	2,9–2,0	2,8–2,2	2,7–2,1	2,5–2,3
Глюкоза в крови, ммоль/л	7,8–6,5	6,5–4,1	7,6–6,8	6,8–4,6

Анализ результатов комплексного лечения больных СД-2 типа показал, что назначение углекислых ванн в комплексном лечении позволило улучшить клинические и лабораторные показатели углеводного обмена (табл.).

Практически у всех больных снизилась глюкоза крови в среднем на 25,9% (с 7,8–6,5 ммоль/л до 6,5–4,1 ммоль/л) в основной группе и на 21,5% (с 7,6–6,8 ммоль/л до 6,8–4,6 ммоль/л) в контрольной группе.

Произошло некоторое снижение содержания ОХС: в 1-ой группе с 7,6–2,85 ммоль/л до 6,1–3,1 ммоль/л (на 12,0%), во 2-ой группе с 7,8–3,7 ммоль/л до 7,1–3,9 ммоль/л (на 4,3%).

Снизилось содержание ЛПНП: в 1-ой группе – с 81–41 ед. до 68–29 ед. (на 20,5%), во второй группе с 71–32 ед. до 69–33 ед. (на 1,0%).

Значения ЛПВП и ИА остались в пределах референтных значений до и после лечения.

Клинические наблюдения за пациентами и клинко-лабораторные исследования показали, что под влиянием комплексного санаторно-курортного лечения СД-2 с использованием углекислых ванн и без них, уменьшились клинические и лабораторные показатели (табл.)

Улучшилось общее самочувствие у больных обеих групп. У двух человек с избыточным весом, вес сни-

зился в среднем на 1,5–2,5 кг. Показатели углеводного обмена снизились у всех больных: получавших (15 человек) и не получавших углекислые ванны (9 человек).

Известно, что физиологическое действие действия углекислых ванн связано с углекислым газом, который является мощным биологическим раздражителем, регулирует функции дыхания и кровообращения. Кроме того, путь воздействия углекислого газа при ваннах – ингаляционный. Углекислые ванны снижают гиперхолестеринемию, улучшают углеводные белковые обмены.

У больных с сопутствующими заболеваниями ИБС и гипертонической болезнью (12 чел), отсутствовали приступы стенокардии, уменьшились одышка, увеличилась физическая активность, отмечена положительная динамика ЭКГ (8 человек).

Вывод: из вышеизложенного следует, что сравнительные результаты лечения пациентов СД-2 на основе бальнеотерапии в санатории, с использованием сильно углекислой минеральной воды, доказывают их положительный терапевтический эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Сахарный диабет тип 2. СПб, 2004; 57 с.
2. Ботвинева Л.А., Самсонова Н.А., Кесиди Е.Г. Особенности пелоидотерапии диабетических ангиопатий // Курортная медицина. 2012. № 4. С. 43-7.
3. Ботвинева Л.А., Никитин Е.Н., Мельникова Л.Н., Акаева Е.А. Питательные минеральные воды и диета с повышенным содержанием пищевых волокон в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2010. № 2. С. 13-6.
4. Волотовская А.В., Козловская Л.Е. Физические факторы в лечении сахарного диабета и его осложнений // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2013. № 2. С. 34-42.
5. Груздева О.В., Паличева Е.И., Барбараш О.Л. и соавт. Взаимосвязь свободных жирных кислот и маркеров инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2011. Т. 44. № 1. С. 17-21.
6. Демченко В.П., Ефименко Н.В., Федорова Т.Е., Федоров С.Л., Маркус М.Н. Эффективность курортной терапии с применением питьевых минеральных вод эссентукского типа при лечении метаболических поражений печени у больных сахарным диабетом 2-го типа // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2013. № 6. С. 50-51.
7. Екимовский Г.А., Смирнова М.Г., Воронков Ю.И., Екимовская Т.В. Некоторые патогенетические факторы метаболического синдрома // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2011. Т. 44. № 1. С. 23-6.
8. Насиров М.Я., Эфендиева Ф.М., Исмаилова Д.А. Методы бальнеофизио- и энзимотерапии у больных сахарным диабетом, осложненным гнойно-некротическими поражениями // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2009. № 3. С. 47-9.
9. Топурия Д.И. Природные и преформированные физические факторы в лечении поздних осложнений при сахарном диабете типа 2 // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2004. № 5. С. 20.
10. Турова Е.А., Е.А. Теняева, Головач А.В. Физио- и бальнеотерапия сахарного диабета // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры, 1999. №6. С. 43-8.
11. Челнокова Б.И. Гидроминеральные ресурсы Кировского района Приморского края // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2013. №1. С. 47-8.
12. Шестакова М.В. Инсулиновая резистентность: молекулярно-генетические механизмы развития, диагностика и коррекция при сахарном диабете тип 2. М.: ГУП «Медицина для Вас», 2007. 36 с.
13. Turova E.A., Teniaeva E.A., Golovach A.V. The physio- and balneotherapy of diabetes mellitus. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 1999; (6): 43-8.
14. Hooper P.L. Hot-tub therapy for type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 1999; 341(12): 924-5.
15. Ohtsuka Y., Yabunaka N., Watanabe I., Noro H., Agishi Y. Balneotherapy and platelet glutathione metabolism in type II diabetic patients. Int J Biometeorol. 1996; 39(3): 156-9.

N.V. Zharova, L.V. Gorozhina

COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES, RECEIVE COMPREHENSIVE BALNEOCHEMICAL PHYSIOTHERAPY TREATMENT

FSI «Shmakovsky Military Health sanatorium» Russian Defense Ministry, Primorsky Region, Russia

Type II diabetes mellitus (DM-2) and its complications – one of the most acute medical and social problems of modern society. Prevention and treatment of this disease is one of the priority areas of the national and international programs. According to WHO, in developed countries in Europe, the US and Russia this disease affects about 5–6% of the population. In the adult population in these countries indicators of cases up to 10%, and among the population after 60 years, this figure exceeds 20%. In the complex treatment of DM-2 is widely used balneotherapy and physiotherapy. Climatotherapy along with physiotherapy are additional factors in the complex treatment of

DM-2. They can solve the problem of correcting impaired metabolism. The purpose of this study was to conduct a comparative analysis of clinical and laboratory parameters in patients with DM-2, treated with complex balneotherapy and physiotherapy treatment and not treated with carbon dioxide baths in the treatment of Shmakovsky military sanatorium. It is shown that complexes including hydrotherapy bath with carbonated mineral water Shmakovsky are more pronounced therapeutic effect in patients with DM-2.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus (DM-2), balneotherapy, physiotherapy, hydrotherapy, carbon dioxide baths, Shmakovsky military sanatorium, Primorsky Region.

Citation: Zharova N.V., Gorozhina L.V. Comparative analysis of clinical and laboratory parameters in patients with Type II diabetes, receive comprehensive balneochemical physiotherapy treatment. Health. Medical ecology. Science. 2015; 2(60): 43-46. URL: <https://yadi.sk/i/cYn61WQPfPs3a>

Сведения об авторах

Жарова Надежда Васильевна, врач-терапевт, заведующая вторым терапевтическим отделением Шмаковского военного санатория; Приморский край, к.п. Горные Ключи, ул. 60 лет Октября, д. 6 кв. 36; тел.: 89243290486;

Горожина Любовь Викторовна, врач КДЛ, заведующая лабораторией Шмаковского военного санатория; Приморский край, к.п. Горные Ключи, ул. Юбилейная д. 38 кв. 39; тел.: 89089631808; e-mail: lubuska@mail.ru;

© Т.В. Карташова, Л.В. Горожина, 2015 г.

УДК 618.174-02.618.11-616.839

Т.В. Карташова, Л.В. Горожина

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗОНИРОВАННОГО МАСЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В УСЛОВИЯХ ШМАКОВСКОГО ВОЕННОГО САНАТОРИЯ

ФГУ «Шмаковский военный санаторий ДВО» МО РФ, Приморский край, к.п. Горные Ключи

Озон является эффективным средством против большинства микроорганизмов вследствие его высокой окислительной способности. Низкие концентрации и кратковременного контакта достаточно для купирования воспаления, вызванного бактериями, простейшими или грибами. Одним из методов озонотерапии острых и хронических гинекологических заболеваний, доказавшим свою эффективность в последние годы, стало применение внутрь и наружно озонированного растительного масла (ОМ), которое обладает широким спектром лечебных свойств. Целью данного сообщения было оценить эффективность применения ОМ в лечении гинекологических заболеваний в условиях Шмаковского военного санатория, его влияния на восстановление нормальной экосистемы влагалища. Применение данного вида озонотерапии позволяет отказаться от бактериальной терапии и антисептических средств, губительных для влагалищной микрофлоры.

Ключевые слова: гинекологические заболевания, озонотерапия, озонированное масло (ОМ), санаторно-курортное лечение, Шмаковский военный санаторий.

Цитировать: Карташова Т.В., Горожина Л.В. Опыт применения озонированного масла при лечении гинекологических заболеваний в условиях Шмаковского военного санатория // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. №2(60). С. 46-49. URL: https://yadi.sk/i/_rRtDLtJfPs3t

Введение

Лечение гинекологических заболеваний является актуальной задачей современной медицинской практики. В структуре гинекологических заболеваний одно из первых мест занимают воспалительные процессы внутренних половых органов у женщин репродуктивного и постменопаузального возраста. Основным звеном в комплексном лечении острых и хронических гинекологических заболеваний является антибактериальная терапия в сочетании с противовоспалительным лечением, улучшением микроциркуляции, иммуноактивацией [1, 3, 6].

Уникальным методом лечения, сочетающим в себе влияние на все звенья патогенеза гинекологических патологий является озонотерапия [2, 4, 8, 9].

Озон – эффективное натуральное средство современной медицины

Озон – чрезвычайно активное и в то же время нестойкое соединение, состоящее из трех атомов кислорода (O_3). Образуясь из кислорода при пропускании через него электрического разряда, озон очень неустоек в окружающей среде и быстро распадается. В результате образуется свободный кислород и его

атомы, которые активно взаимодействуют с окружающими веществами, окисляя их [6, 10].

Истории озонотерапии в России и в Европе уже больше 100 лет. Обширные научные исследования влияния озонотерапии на организм человека в России начались в конце XIX в. В. Чемизовым и Т. Разенбергом. Активное применение этого метода в качестве одного из компонентов комплексного лечения заболеваний у нас в стране стало практиковаться с середины XX в. Многочисленные фундаментальные и клинические исследования, проведенные за эти десятилетия, обогатили опыт оценки влияния озона на различные жизненно-важные системы организма [5, 11].

В конце прошлого столетия были исследованы динамика основных физиологических, биохимических показателей и течение обменных процессов, выяснены основные саногенетические механизмы при различных заболеваниях в зависимости от дозы, концентрации и способов клинического применения озона [7, 10].

Доказано, что в терапевтических концентрациях озон оказывает иммуномодулирующее, противовоспалительное, антистрессовое и обезболивающее действие, разрушает бактерии, грибы и вирусы. Многообразие механизмов лечебного действия озона определяет и широту его клинического применения, как в составе комплексного лечения различных заболеваний, так и самостоятельно, без применения других лечебных средств [5, 7]. В настоящее время на основании всестороннего изучения учеными и клиницистами установлена высокая эффективность и широкий спектр применения озона при лечении многих заболеваний [3, 4, 10].

Применение озонотерапии в лечении гинекологических заболеваний показало свою эффективность, так как основные патологические состояния имеют в своем патогенезе предпосылки для успешной реализации всех лечебных эффектов озона [2, 4, 8].

Основными показаниями для озонотерапии в гинекологии являются:

1. Острые и хронические заболевания внутренних и наружных половых органов.
2. Генитальный герпес.
3. Дистрофические процессы вульвы в постменопаузе, крауроз.
4. Кондиломатоз гениталий.
5. Профилактика послеоперационных осложнений и реабилитация.
6. Генитальный кандидоз.

Озонированное масло как метод озонотерапии

Одним из методов озонотерапии, доказавшим свою эффективность в последние годы, стало применение внутрь и наружно озонированного растительного масла (ОМ). Доказано, что ОМ обладает широ-

ким спектром лечебных свойств, благодаря своему выраженному противовоспалительному, бактерицидному, противогрибковому, противовирусному и антиаллергическому воздействию [1, 4, 6].

ОМ получается в результате насыщения растительных масел газообразным озоном. Масло, служащее матрицей для получения озонированного масла, должно быть строго определенного состава и не содержать примесей. Насыщают масло озоном в двух вариантах – в высокой концентрации и низкой, что зависит от цели лечения. Высококонцентрированное масло в большей степени обладает бактерицидным свойством, низкоконцентрированное – регенерирующим (восстанавливающим), ранозаживляющим. В масле озон, не распадаясь, долго удерживается в заданной концентрации (срок хранения масла в прохладном месте до полугода) [2, 3, 5].

Попадая внутрь или на поверхность кожи, атомы кислорода отсоединяются и действуют в нескольких направлениях, оказывая как местное, так и общее воздействие на организм. Локальное действие озона проявляется в улучшении местного кровообращения (микроциркуляции), насыщении тканей кислородом (т.н. «эффект барокамеры»), противовоспалительным и бактерицидным действием [4, 9].

При использовании ОМ в гинекологии применяют вагинальные орошения озонированным физиологическим раствором (ОФР), внутривенное введение ОФР и тампоны.

В условиях Шмаковского военного санатория с 2013 г. применяется лечение гинекологических заболеваний с помощью вагинальных тампонов с озонированным маслом, поэтому задачами нашего исследования были:

1. Изучение влияния ОМ на влагалищную микрофлору.
2. Оценка динамики субъективных ощущений пациенток и клинических проявлений заболеваний до и после озонотерапии с использованием ОМ.

Состав группы наблюдения. Для изучения эффективности лечения были взяты под наблюдение 17 женщин, поступившие на санаторно-курортное лечение заболеваний гинекологического профиля. Из них 5 (29,4%) с диагнозом цервицит. Кольпоскопически – отёчность шейки матки, гиперемия, сеть разнокалиберных кровеносных сосудов, слабая йод-положительная реакция. У 4 (23,5%) – бактериальный вагиноз, у 7 (41,2%) – атрофический кольпит, у одной женщины (5,9%) – крауроз вульвы. Возраст пациенток был от 24 до 72 лет. Семь женщин предъявляли жалобы на выделения из половых путей с неприятным запахом. Четверо – на чувство жжения и зуд во влагалище. У четырёх пациенток были жалобы на дизурические расстройства. Две женщины жалоб не предъявляли.

Метод лечения: ОФР приготавливался стандартным способом путем барботирования 200 мл изотонического раствора натрия хлорида (0,9%) озono-кислородной смесью при концентрации озона на выходе из аппарата 2500 мкг/л в течение 20 мин. Концентрация озона в растворе при этом достигалась 2–3 мг/л [1].

Всем женщинам проводились лечебные процедуры – тампоны с ОМ с пероксидным числом 2,5–3 тыс. Процедуры проводились ежедневно курсом 5–8 дней, продолжительность – 5 минут. До начала процедуры проводится орошение влагалища физиологическим раствором. Медикаментозные средства на период лечения исключаются.

Озонированное масло готовили в различных режимах работы озонатора. Путем барботирования 50 мл оливкового масла озono-кислородной смесью в течение 20 мин. при концентрации озона на выходе из аппарата 2500 мкг/л достигалось пероксидное число 3–4% [5].

Метод исследования: до начала лечения у всех женщин были взяты мазки влагалищного отделяемого. Мазки фиксировались и окрашивались по Граму. Изучался типовой состав влагалищной микрофлоры (кокковая, палочковая, смешанная) и её количество (умеренная, скудная, обильность или её отсутствие).

После проведенного курса лечения брались контрольные мазки. Данные проведенных лабораторных исследований отражены в табл. 1.

Таблица 1
Обильность микрофлоры влагалища

По выраженности	До лечения		После лечения	
	абс	%	абс	%
Скудная	2	11,8	3	17,7
Умеренная	9	52,9	14	82,3
Обильная	6	35,3	---	---
Итого	17	100	17	100,0

Таблица 2
Типовая принадлежность микрофлоры влагалища

По выраженности	До лечения		После лечения	
	абс	%	абс	%
Кокковая	4	23,5	3	17,7
Палочковая	5	29,4	9	52,3
Смешанная	8	47,1	5	29,4
Итого	17	100,0	17	100,0

Таблица 3
Среднее количество лейкоцитов в мазке

Лейкоциты в поле зрения	До лечения		После лечения	
	абс	%	абс	%
До 10	1	5,9	5	29,4
10–20	7	41,2	10	58,8
20 и более	9	52,9	2	11,8
Итого	17	100,0	17	100,0

Из приведённых данных видно, что в результате применения вагинальных тампонов с озонированным маслом улучшились результаты исследования влагалищного отделяемого. А именно: увеличилась встречаемость палочковой флоры – на 23,5%, снизился показатель встречаемости обильной кокковой флоры – на 5,8%. Снизилось количество лейкоцитов в мазках в среднем на 2–4 в поле зрения (табл. 2, 3)

Клинически также отмечался положительный эффект от проводимого лечения. При осмотре – уменьшилась интенсивность гиперемии шейки матки, количество выделений также уменьшилось. Кольпоскопически – уменьшилась отёчность шейки матки, более выраженная йод положительная реакция тканей.

В ходе исследования изучалась также динамика жалоб пациентов. Из семи предъявлявших жалобы на выделения у пятерых они уменьшились. У троих исчезли жалобы на чувство жжения и зуд во влагалище. Женщинам, которых продолжали беспокоить вышеуказанные жалобы, предложено провести дополнительное обследование по месту жительства на предмет выявления инфекций передаваемых половым путём, а также цитологическое исследование.

Таким образом, проведя клиническое и лабораторное исследование можно сделать вывод об успешном применении озонированного масла в лечении гинекологических заболеваний в условиях Шмаковского военного санатория и благоприятном его влиянии на восстановление нормальной экосистемы влагалища. Применение данного вида лечения позволяет отказаться от бактериальной терапии и антисептических средств, губительных для влагалищной микрофлоры. Процедура экономически не затратная, не представляет трудностей, безболезненна и практически не имеет противопоказаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алехина С.П. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты / С.П. Алехина, Т.Г. Щербатюк. Нижний Новгород, 2003. 240 с.
2. Быков А.Г. Озонотерапия в лечении заболеваний женской половой сферы. М.: Медицина, 1998. 188 с.
3. Карпищенко А.И. Медицинская лабораторная технология: Справочник. СПб, 2002. 488 с.
4. Качалина Т.С., Гречканев Т.С. Озоновые технологии в акушерстве и гинекологии. Н. Новгород: Нижегородская госмедакадемия, 2007. 292 с.
5. Конторщикова К.Н. Озонотерапия: биологические механизмы эффективности // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2004. № 3 С. 23–30.

6. Кытикова О.Ю., Новгородцев А.Д., Гвозденко Т.А. Медицинский озон – как редокс-окислительный горметин в гериатрии // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. №1(55). С. 26-30.

7. Никишов Н.Н. Улучшение микрофлоры влагалища и местного иммунитета с помощью озонотерапии. М.: Медицина, 2002. 208 с.

8. Стругацкий В.М., Маланова Т.Б., Арсалян К.М. Физиотерапия в практике врача акушера-гинеколога. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 188 с.

9. Daud F.V., Ykko Ueda S.M., Navarini A., Mímica L.M.J. The Use of Ozonized Oil in the Treatment of Dermatophytosis Caused by *Microsporum Canis* in Rabbits. *Braz J Microbiol.*, 2011; 42(1): 274-81.

10. Menendez S., Falcon L., Simon D.R., Landa N. Efficacy of ozonized sunflower oil in the treatment of tinea pedis. *Mycoses.*, 2002; 45(8): 329-32.

11. Velano H.E., Nascimento L.C., Barros L.M., Panzeri H. Avaliação in vitro da atividade antibacteriana da água ozonizada frente ao *Staphylococcus aureus* Pesqui. Odontol. Bras., 2001; 15(1): 18-22.

T.V. Kartashova, L.V. Gorozhina

THE USE OF OZONIZED OIL IN THE TREATMENT OF GYNECOLOGICAL DISEASES IN SHMAKOVSKY MILITARY HEALTH

FSI «Shmakovsky Military Health FEB» Russian Defense Ministry, Russia, Primorsky Region, KP Mountain Keys

The ozone is effective against most microorganisms due to its high oxidant power. Low concentrations and short-term contact are sufficient to inactivate bacteria, parasites, protozoa and fungi. One of the methods of ozone therapy of acute and chronic gynecological diseases, proved effective in recent years, was the use of inward and outward vegetable oil ozonized, which has a wide range of medicinal properties. The aim of the current study was to assess the efficacy of ozonized oil over in the treatment of gynecological diseases in Shmakovsky military sanatorium, its effect on the restoration of normal vaginal ecosystem. The use of this type of ozone therapy eliminates the bacterial therapy and antiseptics, harmful to vaginal micro flora.

Keywords: gynecological diseases, ozone therapy, ozonized oil, spa treatment, Shmakovsky Military Health, Russia, Primorsky Region.

Citation: Kartashova T.V., Gorozhina L.V. The Use of Ozonized Oil in the Treatment of gynecological diseases in Shmakovsky Military Health. *Health. Medical ecology. Science.* 2015; 2(60): 46-49. URL: https://yadi.sk/i/_rRtDLtJfPs3t

Сведения об авторах

Карташова Татьяна Васильевна, врач-гинеколог Шмаковского военного санатория; Приморский край, к.п. Горные Ключи, ул. 60 лет Октября, д. 6 кв. 36; тел.: 89243290486.

Горожина Любовь Викторовна, врач КДЛ, заведующая лабораторией Шмаковского военного санатория; Приморский край, к.п. Горные Ключи, ул. Юбилейная д. 38 кв. 39; тел.: 89089631808; e-mail: lubuska@mail.ru;

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

Интеллект ребенка зависит от уровня образования родителей

Интеллект ребенка формируется под влиянием множества факторов. Основным является среда и подход к обучению. Вместе стоят гены, окружающая среда, степень участия родителей в воспитательном процессе. Ученые из Университета Содружества Вирджинии, Университета Вирджинии и Университета Лунда в Швеции доказали: уровень образования родителей оказывает большое влияние на интеллект ребенка. Образованным родителям значительно проще научить ребенка всем необходимым навыкам. Наличие высшего образования у родителей указывает на стремление к высшим ценностям и возможности эти ценности передать подрастающему поколению.

В ходе исследования ученые проанализировали уровень интеллекта 436 братьев и сестер из Швеции. Возраст добровольцев составил от 18 до 20 лет. Уровень интеллекта детей из приемных семей оказался на 4,4 пункта выше, чем у детей из бедных семей. Также интеллект зависел от образования родителей: наличие высшего образования оказывало влияние на ум растущих детей.

Источник: http://medvesti.com/news/world/31106-intellekt_rebenka_zavisit_ot_urovnya_obrazovaniya_roditeliev_uchenie.html

Ю.Ш. Халимов, Ю.Е. Рубцов, Р.В. Гусев, Ю.С. Чеховских, В.Г. Кузьмич, Е.В. Геращенко*

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА

ФГБВОУ «Российская военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург;

*ФГКУ «1477 военно-морской клинический госпиталь» МО РФ, г. Владивосток.

Внебольничная пневмония (ВП) является одной из актуальных проблем современного здравоохранения. Несмотря на то, что в последние десятилетия были достигнуты впечатляющие результаты в понимании патогенеза инфекционного процесса происходит увеличение числа заболевших ВП с тяжелым течением и летальным исходом. Особая значимость ВП имеет в ВС РФ, являясь на протяжении многих лет одним из наиболее распространенных заболеваний. Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) являются одними из перспективных маркеров тяжелого течения ВП. По данным литературы сывороточные уровни тиреоидных гормонов (ТГ) коррелировали с тяжестью инфекционного процесса. Цель проведенного исследования состояла в оценке диагностической значимости содержания в крови ТГ в качестве дополнительного маркера тяжести течения ВП у военнослужащих молодого возраста. Проспективное изучение течения 75 случаев ВП с разной степенью тяжести с лабораторной и инструментальной оценкой тиреоидного статуса. Показано, что ВП у молодых военнослужащих с тяжелым течением протекает с транзиторным снижением в крови уровня свободной фракции трийодтиронина (сТ3). Снижение уровня сТ3 менее 2,62 пг/мл является дополнительным маркером тяжелого течения заболевания.

Ключевые слова: внебольничная пневмония (ВП), тиреоидный статус, щитовидная железа (ЩЖ), тяжелое течение, молодые военнослужащие.

Цитировать: Халимов Ю.Ш., Рубцов Ю.Е., Гусев Р.В. и соавт. Внебольничная пневмония тяжелого течения: патофизиологические особенности тиреоидного статуса // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. №2(60). С. 50-54. URL: <https://yadi.sk/i/7NsFT1-9fPs4F>

Введение. Внебольничная пневмония (ВП) является одной из наиболее актуальных проблем не только терапевтической практики, но и здравоохранения в целом, что обусловлено высокой заболеваемостью, возрастающей тяжестью течения и не снижающейся летальностью. Ежегодно в России ВП диагностируется у 1,5 миллиона человек (3,9 на 1000 населения), из них тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания составляет около 5% и 2% соответственно [4, 7, 8]. Это заболевание относится к числу наиболее распространенных заболеваний в Вооруженных силах РФ и является одной из ведущих причин смерти [4, 5, 8].

В последние годы все активнее ведется поиск маркеров тяжелого течения пневмонии, которые могли бы использоваться в качестве дополнительных критериев оценки тяжести, прогноза и эффективности лечения.

Данные о снижении концентрации гормонов щитовидной железы (ЩЖ) у тяжелобольных пациентов были впервые опубликованы в 1970-х годах, но функциональный смысл наблюдаемых изменений в сывороточных уровнях тиреоидных гормонов (ТГ) оставался загадкой [10]. Позднее в ряде работ были описаны аналогичные изменения при тяжелых формах других инфекционных и неинфекционных заболеваний – сепсисе, инфаркте миокарда, тяжелых травмах, инфекционных заболеваниях дыхательных путей, трансплантации внутренних органов и ряде других заболеваний и состояний [1, 2, 5, 8, 9, 12].

Результаты проведенных клинических исследований показали, что степень выраженности изменений содержания в крови ТГ напрямую коррелирует с уровнем смертности пациентов реанимационных отделений и отделений интенсивной терапии [11, 12] (рис. 1).

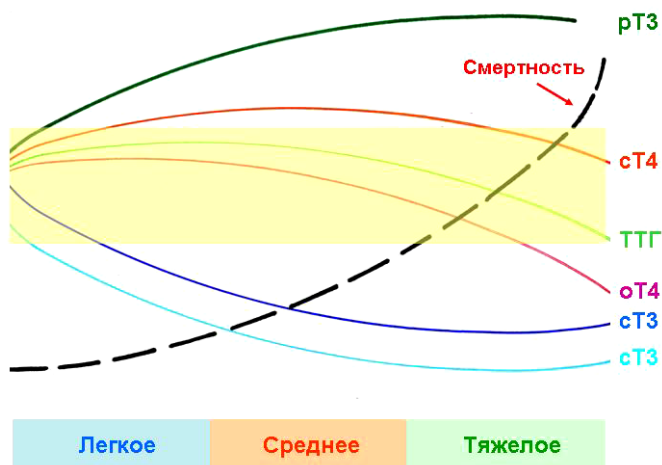


Рис. 1. Изменения уровня гормонов щитовидной железы в зависимости от тяжести основного заболевания (желтым отмечены референсные интервалы)

Данный феномен носит, как правило, адаптационный характер и получил название «синдром эутиреоидной патологии». В научной литературе в качестве синонимов используют термины: «синдром эутиреоидной слабости» [11], «эутиреоидный патологический

синдром» [12], «синдром нетиреоидных заболеваний» [14], «псевдодисфункция щитовидной железы» [15].

Патофизиологические механизмы этого феномена, в настоящее время активно изучаются, но острые и хронические изменения в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе, вероятно, являются следствием действия нескольких факторов [16].

Ранняя фаза патологического процесса характеризуется снижением уровня общего трийодтиронина (оТ3) и свободного Т3 (сТ3) и повышением реверсивной формы Т3 (рТ3), что, по-видимому, отражает изменения, происходящие в основном в тканевом метаболизме гормонов щитовидной железы, как известно у человека, 80–90% циркулирующего оТ3 получены из прогормона тироксина (Т4). Превращение Т4 в Т3 катализируется дейодиназами типа 1 (D1) и типа 2 (D2) с помощью внешнего кольца дейодирования. В отличие от этого, дейодиназа типа 3 (D3) катализирует инактивацию Т4 и Т3 [17, 18].

По мере прогрессирования болезни, наблюдается дальнейшее снижение уровней Т3 и дальнейших сокращений в соотношении Т3 / рТ3, в то время как уровень тиреотропного гормона (ТТГ) обычно остается в пределах нормы или слегка увеличен. Изменения в сыворотке уровней оТ4 и сТ4 являются более сложными. На ранних стадиях ВП, сывороточное содержание сТ4 находится в нормальных пределах, однако, при тяжелом течении или в терминальной стадии заболевания наблюдается снижение уровня гормона. Практически у 50% пациентов с синдромом эутиреоидной патологии сопровождается снижением уровня ТТГ, что указывает на сопутствующие изменения в регулировании в системе гипоталамус-гипофиз [18].

В ряде исследований была доказана ведущая роль в развитии данных изменений воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α). Интересно, что, острые и хронические больные имеют обратную корреляцию концентрации IL-6 и Т3. Кроме того, однократное внутривенное введение IL-6 здоровым людям вызывает временное снижение уровней сывороточных фракций Т3 и увеличение рТ3, которые характерны для синдрома эутиреоидной патологии [18].

Вопрос являются ли эти изменения адаптивным физиологическим механизмом, чтобы уменьшить скорость метаболизма в стрессовых ситуациях или следствием основного процесса по-прежнему является предмет дискуссий [16]. Кроме того, продолжают споры о необходимости заместительной терапии при данном состоянии. Однако крупных исследований по данной теме не проводилось, и по данным некоторых авторов заместительная терапия у больных с тяжелыми соматическими заболеваниями уменьшению смертности не приводило [17].

Цель настоящего исследования состояла в оценке динамики, диагностической значимости (информативности) уровня гормонов щитовидной железы в

качестве дополнительного маркера тяжелого течения внебольничной пневмонии у военнослужащих молодого возраста.

Материалы и методы. В работе использованы данные проспективного анализа 75 историй болезни больных, лечившихся в военных госпиталях Министерства обороны РФ и клиниках терапевтического профиля ВМедА по поводу ВП. Больные были разбиты на 3 группы по 25 человек в каждой: 1-я группа – лица с ВП тяжелого течения в возрасте старше 28 лет, 2-я группа – военнослужащие по призыву с ВП не тяжелого течения в возрасте до 28 лет включительно, третья – военнослужащие по призыву с ВП тяжелого течения в возрасте до 28 лет включительно.

Оценка тиреоидного статуса включала в себя активный опрос, ориентированный на выявление жалоб, указывающих на возможные нарушения функции ЩЖ, пальпаторную оценку размеров и структуры ЩЖ, с добровольного согласия пациента определение в крови концентрации общего и свободного тироксина, общего и свободного трийодтиронина, тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ ТПО). Пробы крови на гормональное исследование забирали из локтевой вены: в первые сутки госпитализации, в динамике на 10–14 сутки пребывания в стационаре. Всем больным проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ с оценкой эхоструктуры и вычислением ее объема в мл.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Statsoft, США). Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде $M \pm SD$, где M – выборочное среднее, SD (standard deviation) – стандартное отклонение.

Для анализа нормально распределенных признаков использовали параметрические методы статистического анализа, а при несоответствии данных закону нормального распределения и для сравнения качественных признаков – непараметрические. Сравнение количественных показателей проводили с помощью t -критерия Стьюдента (для зависимых переменных). Для анализа связей между изучаемыми признаками (корреляций) применяли непараметрический метод Спирмана (r). Корреляционная связь между величинами оценивалась как слабая при значениях коэффициента корреляции менее 0,25, от 0,25 до 0,75 – как связь средней силы, при коэффициенте корреляции более 0,75 – как сильная. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

С целью выявления особенностей функционального состояния щитовидной железы у больных с ВП были проанализированы данные исследования гормонального статуса.

Результаты исследования функционального состояния щитовидной железы у больных внебольничной пневмонией

Показатели		1 группа (n = 25)	2 группа (n = 25)	3 группа (n = 25)
Тиреотропный гормон (ТТГ), МкМЕ/мл	При поступлении	1,45±0,34¹	1,32±0,32	2,11±0,23²
	Через 10–14 сут	1,15±0,21	1,2±0,21	1,05±0,25
Свободный Т3 (сТ3), пг/мл	При поступлении	3,12±0,54¹	3,34±0,1	2,21±0,69²
	Через 10–14 сут	3,76±0,45	3,73±0,55	3,71±0,21
Свободный Т4 (сТ4), нг/дл	При поступлении	1,87±0,19	2,04±0,20	1,69±0,26
	Через 10–14 сут	2,15±0,19	2,25±0,17	2,10±0,31

Примечание: ¹ – различия в 1 и 3 группе с $p < 0,05$; ² – различия в 2 и 3 группе с $p < 0,05$.

При сравнении показателей функционального состояния щитовидной железы при поступлении в стационар у военнослужащих с ВП различного возраста установлены существенные отличия в гормональном статусе (табл.). Так средние уровни тиреотропного гормона у военнослужащих 3 группы были достоверно выше, чем у военнослужащих 1 группы на 31% и на 37% выше, чем у военнослужащих 2 группы. Средние уровни сТ3 у военнослужащих 3 группы были значительно ниже (на 29%) чем у военнослужащих 1 группы и на 34% чем у военнослужащих 2 группы ($p < 0,05$). Достоверных различий при сравнении аналогичных показателей у 1 и 2 групп выявлено не было. Изменения уровней сТ4 у военнослужащих изучаемых групп были статистически не значимы ($p > 0,05$).

При выполнении УЗИ щитовидной железы на всех этапах обследования у данных военнослужащих изменений эхоструктуры паренхимы не выявлено.

Детальная оценка уровней тиреоидных гормонов у каждого отдельного пациента с ВП выявило достаточно высокую частоту функциональных сдвигов тиреоидного статуса. У 6 из 25 пациентов ВП 3 группы, практически у четверти больных (25%), наблюдались функциональные отклонения в тиреоидном статусе, проявляющиеся снижением ниже

нормативного уровня свободного трийодтиронина. У 1 из 25 больных 1 группы также наблюдалось снижение уровня сТ3.

В динамике произошел достоверный рост исходно низких уровней свободной фракции трийодтиронина, которые на 10–14 сутки пребывания в стационаре приблизились к среднему уровню 1 группы и средним популяционным значениям. Также на 10–14 сутки нормализовался исходно повышенный уровень тиреотропного гормона. Нормализация тиреоидного статуса сопровождалась улучшением клинической картины, стабилизацией состояния больного, купированием дыхательной недостаточности, лейкоцитоза, нормализацией биохимических показателей, маркеров цитолиза.

Полученные результаты согласуются с данными литературы о позитивном влиянии адекватной терапии основного заболевания на функциональные отклонения тиреоидного статуса при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, сепсисе, тяжелой сердечной недостаточности и других патологических состояниях [3, 5, 10, 11, 13, 14, 15].

С целью определения у военнослужащих с ВП тяжелого течения молодого возраста порогового значения уровня сТ3 с лучшими показателями прогностической значимости проведен ROC-анализ.

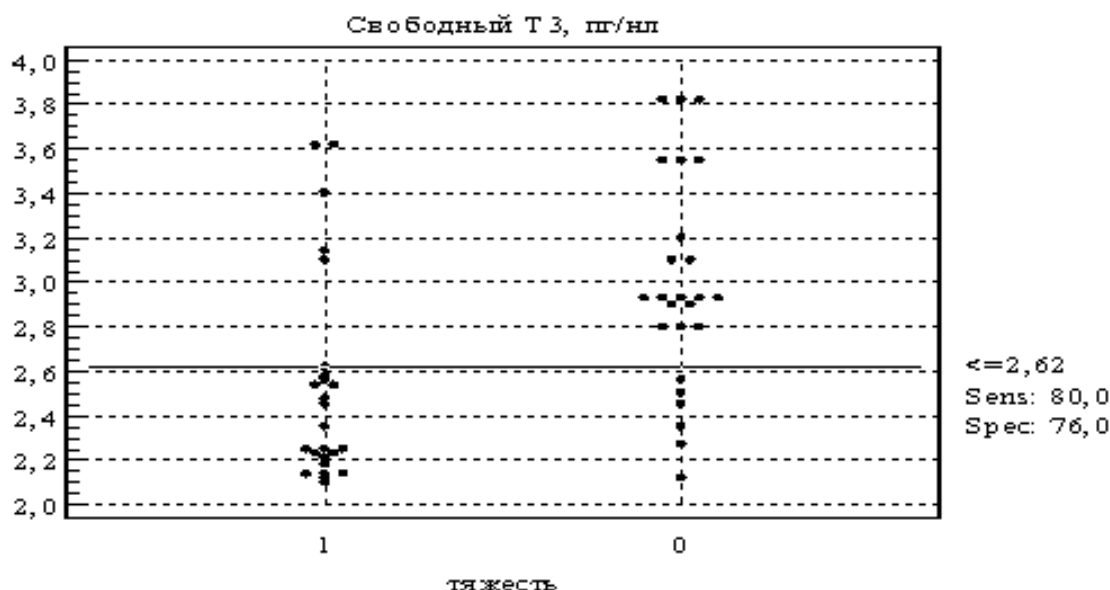


Рис. 2. Результаты ROC-анализа уровня свободного трийодтиронина у военнослужащих молодого возраста с ВП тяжелого течения

Из представленных на рис. 2 данных видно, что наилучшее сочетание чувствительности и специфичности определяется при уровне $cT3 \leq 2,62$ пг/мл.

Таким образом, исследование уровня $cT3$ может рассматриваться как дополнительный критерий степени тяжести внебольничной пневмонии у военнослужащих молодого возраста для оптимизации лечебных мероприятий у данной категории лиц.

Выводы

1. Внебольничная пневмония тяжелого течения у военнослужащих молодого возраста характеризуется транзиторным снижением уровня $cT3$ при отсутствии структурных изменений щитовидной железы.

2. Функциональные расстройства щитовидной железы являются отражением неблагоприятной эндокринно-метаболической ситуации в организме, сочетаются с более тяжелым течением пневмонии, при этом данные изменения у военнослужащих молодого возраста с ВП тяжелого течения носят более выраженный характер.

3. Снижение уровня $cT3$ в сыворотке крови менее 2,62 пг/мл у военнослужащих молодого возраста с внебольничной пневмонией является дополнительным маркером тяжелого течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балтиныш М.Г. Сочетание и взаимосвязь нарушений функции щитовидной железы с бронхиальной астмой и другими аллергическими болезнями: дисс. канд. мед. наук: Рига. 1988. 163 с.

2. Кучмин А.Н., Акимкин В.Г., Синопальников А.И. Диагностика, лечение и профилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих МО РФ: Метод. Указания. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2010. 66 с.

3. Максимова М.Е. Внебольничная пневмония: анализ функциональных сдвигов тиреоидного статуса // Здоровоохранение Чувашии. 2007. № 2. С. 16-9.

4. Николенько Е.Е. Внебольничные пневмонии у военнослужащих: проблемы и пути их решения // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. № 1(59). С. 66-9.

5. Носач Е.С., Андрюков Б.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика внебольничной пневмонии у военнослужащих срочной службы Тихоокеанского флота // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2012. № 1-2(47-48). С. 235-6.

6. Состояние терапевтической помощи в Вооруженных силах Российской Федерации в 2011 году:

проблемы и пути решения. Отчет главного терапевта МО РФ. СПб. 2012.

7. Халимов Ю.Ш., Рубцов Ю.Е., Язенок А.В и соавт. Состояние тиреоидного статуса у военнослужащих с внебольничной пневмонией тяжелого течения // Фундаментальные исследования, 2014. № 10(8). С. 1587-90.

8. Харитонов М.А., Николаев А.В., Богомолов А.Б., Татаркин А.А. Внебольничная пневмония у военнослужащих в условиях локальных вооруженных конфликтов // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2012. № 1-2(47-48). С. 133.

9. Чучалин А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей. М.: 2010. 106 с.

10. Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В. Диагностика и лечение пневмонии с позиций медицины доказательств // Consilium medicum. 2002. №12. С. 3-67.

11. Boelen A., Kwakkel J., Fliers E. Beyond Low Plasma T3: Local Thyroid Hormone Metabolism during Inflammation and Infection. Endocrine Reviews, 2011; 32: 5.

12. Boelen A. Fasting-induced changes in the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. / A. Boelen, W.M. Wiersinga, E. Fliers. Thyroid, 2008; 18: 123-9.

13. Boelen A., Kwakkel J., Wieland C.W. et al. Impaired bacterial clearance in type 3 deiodinase-deficient mice infected with Streptococcus pneumoniae. Endocrinology, 2009; 150: 1984-90.

14. Brent G.A. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1986; 63: 1-8.

15. Gartner R. Selenium and thyroid hormone axis in critical ill states: an overview of conflicting view points. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 2009; 4(21): 2371-4.

16. Goichot B. Euthyroid sick syndrome: recent physiopathologic findings. Revue de medicine interne. 1998. 19(9). 640-8.

17. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections / G. Huchon, H. Woodhead, G. Gialdroni-Grassi et al. Eur. Respir. J. 1998; 11: 986-91.

18. Langton J.E., Brent G.A. Nonthyroidal illness syndrome: evaluation of thyroid function in sick patients. Endocrinol. Metab. Clin. North Am., 2002; 31 (1): 159-72.

Yu.Sh. Halimov, Y.E. Rubtcov, R.V. Gusev, Y.S. Chekhovskih, V.G. Kuzmich, E.V. Gerashchenko*

COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA SEVERE: PATHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF THYROID STATUS

State Military-Medical Academy. SM. Kirov, St. Petersburg, Russia;

*FGKU «1477 Naval Clinical Hospital» Defense of the Russian Federation, Vladivostok, Russia.

Community-acquired pneumonia (CAP) is one of the urgent problems of modern health care. Despite the fact that in recent decades have been achieved impressive results in understanding the pathogenesis of infection increases the number of cases with severe CAP and death. The CAP has a special significance in the Armed Forces, as for many

years one of the most common diseases. Thyroid hormones (TH) are some of the most promising markers of severe course of the CAP. According to the literature, serum levels of TH were correlated with the severity of the infection process. The aim of the study was to assess the diagnostic value of the blood levels of triglycerides as an additional marker of the severity of CAP in young military. A prospective study of 75 cases, CAP flow with varying degrees of severity with laboratory and instrumental assessment of thyroid status. Revealed that the CAP in young military with severe flows with transient decrease in blood levels of free triiodothyronine (fT3). Reducing fT3 less than 2.62 pg / ml is an additional marker of severe disease.

Keywords: community-acquired pneumonia (CAP), thyroid status, thyroid gland (TG), severe course, young military, Russia.

Citation: Halimov Yu.Sh., Rubtcov Y.E., Gusev R.V., Chekhovskih Y.S., Kuzmich V.G., Gerashchenko E.V. Community-acquired pneumonia severe: pathophysiological features of thyroid status. Health. Medical ecology. Science. 2015; 2(60): 50-54. URL: <https://yadi.sk/i/7NsFT1-9fPs4F>

Сведения об авторах

Халимов Юрий Шавкатович: начальник кафедры и клиники военно-полевой терапии ФГБВОУ «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», профессор, доктор медицинских наук полковник медицинской службы; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; тел.: 8(921)9411856; e-mail: bua.medic80@mail.ru;

Рубцов Юрий Евгеньевич: старший ординатор радиологического отделения клиники военно-полевой терапии ФГБВОУ «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», майор медицинской службы, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; тел.: 8 (911)7455310; e-mail: bua.medic80@mail.ru;

Гусев Роман Владимирович: адъюнкт кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», подполковник медицинской службы; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; тел.: 8(981)1465542; e-mail: gtof@mail.ru;

Чеховских Юрий Сергеевич: старший преподаватель кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», подполковник медицинской службы; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; тел.: 8 (911)0069293; e-mail: yula@mail.ru;

Кузьмич Владимир Геннадьевич: преподаватель кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», майор медицинской службы; тел.: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; тел.: 8(911)8496682; e-mail: qzmich@mail.ru;

Герашенко Евгений Вячеславович, ведущий терапевт ФГКУ «1477 военно-морской клинический госпиталь» МО РФ; 690005, Владивосток, ул. Ивановская, 4. тел.: 89025264840; e-mail: evg-gerashhenko@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2015 г.

УДК 681.2.089

В.Т Коваль, Б.Г. Андрюков, А.Е. Соловей, Г.А. Заяц

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ МОБИЛЬНЫХ СРЕДСТВ И МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ОПЕРАТОРОВ ЧЕЛОВЕКО-МАШИННЫХ СИСТЕМ В УСЛОВИЯХ МОРСКОГО ПОХОДА

ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь» МО РФ, г. Владивосток

Авторами определены методические подходы к возможности функциональной диагностики состояния здоровья людей-операторов как элементов человеко-машинных систем при динамическом взаимодействии человека и техники. В качестве работы операторов оценивалась деятельность плавсостава морского флота России и его состояние здоровья. Отмечена важная роль сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). У трети заболевших моряков ССЗ развиваются внезапно. Это часто приводит к нарушению управления и ошибкам при эксплуатации важных человеко-машинных систем. Оценивается влияние здоровья операторов в человеко-машинных системах на безотказную работу комплексов. Предложены новые критерии оценки удельного количества крови на единицу массы ткани органов человека. Авторами разработан новый неинвазивный способ неконтактного измерения параметров кровотока на основе магнитных датчиков. Предлагаемые приборы и функциональные методы анализа состояния оператора, подтвержденные экспериментально с использованием больших когорт здоровых групп моряков.

Ключевые слова: человеко-машинные системы, операторы, плавсостав морского флота, функциональная диагностика состояния здоровья, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), параметры кровотока неконтактное измерение, магнитные датчики.

Цитировать: Коваль В.Т., Андрюков Б.Г., Соловей А.Е., Заяц Г.А. Методические подходы к созданию мобильных средств и методов контроля состояния здоровья операторов человеко-машинных систем в условиях морского похода // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. №2(60). С. 54-59. URL: <https://yadi.sk/i/hcXxAuQAfPs4b>

Введение. Человеко-машинные системы – это комплексы, состоящие из людей и техники, дополняющих друг друга и использующие собственные преимущества. Основное преимущество человека – способность к творческому, нестандартному мышлению. Основное преимущество машины – быстродействие.

Надежность технической составляющей системы обеспечивается тщательно продуманными организационными мероприятиями от ежедневного «проворачивания» оружия и технических средств до сервисного гарантийного обслуживания, планово-предупредительного ремонта. Много научных исследований направленно на решение проблем надежности технических средств на каждом из этапов их эксплуатации. Управление и обслуживание сложных компьютеризированных комплексов сопровождается возрастающими психоэмоциональными нагрузками, насыщенностью потоков информации, предъявляет повышенные требования к состоянию здоровья операторов человеко-машинных комплексов [1,16].

Одной из актуальных проблем, связанных с эффективной и надежной работой сложных человеко-машинных комплексов, является задача повышения надежности работы человека-оператора управляющего технической системой, которая в значительной степени зависит от состояния его здоровья, условий труда и окружающей экологической обстановки [2, 12].

Цель сообщения: рассмотреть методические подходы к созданию мобильных средств и методов контроля состояния здоровья операторов человеко-машинных систем в условиях морского похода.

Если бы до 80% технических систем выходило из строя внезапно и непредсказуемо, а треть из них не подлежала ремонту и восстановлению, то ситуация считалась бы неприемлемой. Иначе обстоят дела с оценкой состояния здоровья операторов человеко-машинных систем. В частности, на морском флоте у 80% плавсостава до достижения 45-летнего возраста отмечаются ССЗ. У 30% из них заболевания развиваются внезапно и стремительно, угрожая тяжелыми последствиями [1, 9, 16].

Каковы же мобильные средства и методы контроля, которыми располагает врач в море? Это непременно фонендоскоп, предложенный Теофилом Гиацинтом Лаэннеком в 1816 г. и не претерпевший с тех пор принципиальных изменений. В комплекте с ним имеется тонометр для измерения артериального давления по методу Н.С. Короткова и применяемому с 1905 г. Конечно, дело не в по-

чтенном возрасте этих приборов. Колесо изобрели еще раньше и это не повод отказываться от автомобилей. Однако использование фонендоскопа и тонометра относят к оператор-зависимым методам, ошибка при которых может достигать 25%. Существует настоятельная потребность в разработке портативной необременительной аппаратуры медицинского предназначения, позволяющей контролировать и прогнозировать состояние операторов человеко-машинных систем при выполнении полетов, вахт, диспетчерских обязанностей. Необходимо так же определиться и с направлением исследований, необходимым набором сил и средств для решения этих проблем.

Надежность организма человека обеспечивается уровнем надежности элементов его систем в их динамическом взаимодействии. Проблема надежности каждого человека не может рассматриваться в отрыве от надежности системы здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ни в одной стране мира нет достаточных ресурсов для полного обеспечения нужд национального здравоохранения. Отсюда – необходимость выбора оптимальной стратегии и тактики законодательного регулирования в этой области человеческой деятельности. Комитет экспертов ВОЗ отмечает, что наибольших успехов здравоохранение достигло в тех странах, в которых вектор развития направлен на социализацию и повышение роли государства в обеспечении доступности и качества медицинской помощи. Признано, что самой близкой к оптимальной оказалась советская система здравоохранения, в наибольшей мере обеспечивавшая общедоступность и справедливость медицинской помощи. Секретариат ВОЗ разработал стратегические рекомендации развития медицины с учетом опыта советского здравоохранения. При выборе конкретных методов функциональной диагностики временная «мода» не должна выдвигаться на первый план. Основные тенденции в диагностике выдержали проверку временем нескольких десятилетий, тогда как многие из числа «ультрасовременных» не оправдывают возлагавшихся на них надежд.

На протяжении многих десятилетий проблема гипертонической болезни остается нерешенной, несмотря на принципиальную и практическую возможность снизить артериальное давление (АД) в процессе фармакотерапии. Полагаем, повышение артериального давления необходимо рассматривать не как болезнь, а как следствие, неизбежную, порою – избыточную, но всегда – компенсаторную реакцию на различные нарушения гемодинамики.

Наблюдения, проводившиеся в течение ряда лет в ФГКУ «1477 Военно-морском клиническом госпитале» Минобороны России, дают основание полагать, что существование эссенциальной гипертонической болезни не находит подтверждения. У повышения АД непременно есть причины [6, 11]. Ссылки на «эссенциальность» не должны препятствовать их выявлению. С заслуживающим пристального внимания постоянством артериальная гипертензия и формирование гиперкинетического типа гемодинамики отмечается в начальном периоде многих заболеваний. В том числе, при поражениях техногенной этиологии. Принципиальных отличий от развития так называемой гипертонической болезни при этом не выявлено. В значительной мере универсальны и факторы риска [9, 10, 12].

Бернс (1809 г.) отмечал: «Если энергично двигать конечностью, на которую мы со средним усилием накладываем лигатуру, нарушается баланс между энергетической потребностью тканей и поступлением энергии: лишенная адекватного кровообращения конечность вскоре перестает двигаться». В переводе с греческого, «ишемия» означает препятствие, задержку тока крови. Р. Вирхов (1858 г.) предложил использовать этот термин по отношению ко всем обстоятельствам, когда нарушается равновесие между потребностью органа в крови и фактическим ее поступлением. Всякие органы при некоторых обстоятельствах могут испытывать ишемию. Следует признать, что ишемическая болезнь сердца с одним из крайних своих проявлений в виде инфаркта миокарда стоит в одном ряду с язвенной болезнью, как проявлением ишемической болезни кишечника и ишемической болезнью почек. Исследования Л.В. Поташева (1980), М.Б. Коломойской, Е.А. Дикштейн (1986), А. Марстона (1989) и наши наблюдения (1998–2012 гг.) позволяют установить наличие зависимости между артериальными гипертензиями и выраженным нарушением магистрального и органного кровотока [6].

Что касается термина «гипертоническая болезнь», надо отметить, произошла далеко не безобидная или формальная подмена понятий «симптом» и «болезнь». Оставаясь на позициях Гарвея и Мальпиги, необходимо признать, что нет, и никогда не было ГБ, как нет болезни температурной, кашлевой или чихательной. Есть артериальная гипертензия, как симптом, следствие, защитно-компенсаторная реакция в ответ на ишемию, ибо доставить необходимое количество крови через поврежденные сосуды можно лишь при увеличении градиента давления (Закон Хагена-Пуазейля). Снижение давления по этой причине может подрывать защитную реакцию, способствуя увеличению степени ишемии [7, 17–20].

Мультифакторные изменения окружающей среды могут достигать степени чрезвычайного раздражителя, когда реакция организма превышает референтные пределы физиологических значений, достигая уровня болезни [3, 4, 8].

Защитно-приспособительные, компенсаторные реакции в ответ на раздражение стереотипно проявляются в различных формах (артериальная гипертензия, высокая температура, аллергия и др.), что в зависимости от степени выраженности осложняет течение основного заболевания и уже само по себе представляет серьезную опасность для здоровья и жизни человека [14, 15].

Проблемы этиологии в отношении большой группы грозных ССЗ остаются не вполне решенными, избылуют перечислением факторов риска, количество которых колеблется от 30 до 200 и продолжает увеличиваться [2, 5, 13].

Число ограничений создает впечатление, что жить вообще вредно. Эмпирическое накопление фактов не может объяснить динамику сердечнососудистой патологии. В действительности, имеются многочисленные свидетельства толерантности людей к некоторым «факторам риска». Например, к пищевым жирам. Тавтология в отношении факторов риска не выполняет и прагматическую роль ввиду отсутствия строго научных формулировок (дефиниции).

Во всех наблюдаемых профессиональных группах отмечена трансформация эукинетического типа центральной гемодинамики (ЦГД) в гиперкинетический на протяжении первых 10–15 лет профессиональной деятельности с последовавшей в дальнейшем эволюцией в гипокинетический при стаже работы свыше 20–25 лет.

Региональные нарушения гемодинамики, обусловленные перечисленными факторами, влекут за собою компенсаторную реакцию в виде артериальной гипертензии. Повышение АД призвано обеспечить доставку необходимого объема крови через поврежденную, сузившуюся сосудистую сеть. Отсутствие лечения и длительно существующая гипертензия ведет к гипертрофии миокарда [2, 16].

Одним из этапов этого процесса являются клинические проявления несоответствия между потребностью все увеличивающегося миокарда и возможностями его сосудистой сети, т.е. ишемическая болезнь сердца [5, 13].

Региональные нарушения кровообращения, обусловленные перечисленными факторами, вызывают компенсаторную артериальную гипертензию, которая в ряде случаев трактуется как ГБ. Попытки ее лечить приводят к феномену «обкрадывания» в бассейне пораженных сосудов с развитием в той или иной степени дистрофии или атрофии органов в бассейне пораженных сосудов [1, 13].

Неадекватное лечение становится началом цепочки, ведущей к гипертрофии миокарда и ее финальной стадии в момент несовпадения потребностей гипертрофированного миокарда и возможностей обеспечивающей его сосудистой системы. Возможно, по мере нарастания гипертрофии складывается ситуация, имеющая признаки ишемической болезни сердца. Не случайно ЭКГ при гипертрофии левого желудочка имеет признаки его ишемии (снижение сегмента S–T и отрицательный зубец T в соответствующих отведениях).

Одним из открытий, дающих ключ к пониманию причин «пандемии» артериальной гипертензии, можно считать наблюдения Р. Брайта (1820 г.), установившего связь между заболеваниями почек и гипертрофией миокарда левого желудочка. Механизм почечных гипертензий тщательно изучен и может быть отнесен к категории компенсаторных, защитных реакций, направленных на предотвращение ишемии почек. Вероятно, и другие органы и ткани компенсируют грозящую им ишемию, поддерживая градиент артериального давления. Кровь движет не давление, а его градиент [5, 17, 18].

Гипертензия, необходимая для поддержания градиента давления, с течением времени способствует, более того, предполагает развитие гипертрофии миокарда. Однако, всякая гипертрофия сопровождается уменьшением удельного количества крови на единицу массы тканей органа, уже по одной только этой причине вызывая ту или иную степень ишемии. Это вполне объясняет генез электрофизиологических признаков гипертрофии миокарда.

Своевременное выявление и устранение факторов риска, правильный алгоритм медицинского контроля, диспансеризации могут и должны обеспечить предупреждение и снижение заболеваемости.

Возрастает актуальность проблемы ввиду значительно большей распространенности ГБ среди организованных (профессиональных) популяций в сравнении с неорганизованными (гражданским) населением. В этой связи особое внимание уделяется техногенным факторам среды обитания и профессиональной деятельности.

Основным (скрининговым) методом диагностики гипертонической болезни является измерение АД. Метод вошел в практику в 1905 г. (Н.С. Коротков) и не претерпел к настоящему времени существенных изменений. Это «оператор-зависимая» методика, погрешность может достигать 20–25% у различных медицинских работников. Тревожно-мнительное ожидание результата (синдром белого халата) со стороны пациента еще увеличивает погрешность измерения. Становится крайне актуальной разработка аппаратов для неконтактного измерения параметров кровотока.

Еще одной важной проблемой является определение (прижизненное) массы миокарда, поскольку гипертрофия левого желудочка – важнейший фактор риска инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистой патологии. Остается невыясненным, влияет ли на прогноз обратное развитие гипертрофии ЛЖ.

Проблемой является и исследование адекватности кровотока во внутренних органах. Необходимы устройства и методы для исследования состояния их гемодинамики, что способствовало бы решению задач диагностики и прогнозирования [9].

Фармакологическая промышленность постоянно предлагает все новые и новые гипотензивные средства. Однако проблема гипертонической болезни на протяжении многих десятилетий остается нерешенной. Она и не может быть решена до тех пор, пока не наступит понимания, что гипертонической болезни не существует. Повышение артериального давления является компенсаторной, защитной реакцией организма на ишемию любого происхождения.

Удельное количество крови на единицу массы ткани тем меньше, чем больше степень ее гипертрофии. Поэтому всякая гипертрофия при прочих равных условиях кровоснабжения есть та или иная степень ишемии даже еще до появления клинических симптомов патологии. В этой связи определение функционального индекса соответствия (ФИС) позволяет выявить начальные проявления заболевания [8–10].

Увеличение периферического сопротивления сосудов вне зависимости от причины компенсируется для сохранения градиента давления систолической артериальной гипертензией (закон Хагена-Пуазейля), формированием гиперкинетического типа кровообращения. Поэтому раннее выявление нарушений периферической гемодинамики и адекватное вмешательство может предотвратить развитие гипертензии, гипертрофии и, соответственно, ишемии.

По нашим наблюдениям, системный кровоток в условиях АГ характеризуется развитием вначале гиперкинетического, а затем – гипокINETического типа гемодинамики. В контрольной группе (здоровые) преобладал эукинетический тип циркуляции.

В условиях биологического оптимума жизнедеятельности человека преобладающим типом системной циркуляции является эукинетический. Число лиц с гипокINETическим типом увеличивается по мере нарастания тяжести и продолжительности артериальной гипертензии.

Гиперкинетический тип центральной гемодинамики является основным при дебюте гипертонической болезни I стадии и заболеваниях, сопровождающихся артериальной гипертензией.

Масса миокарда левого желудочка увеличивается при гипертонической болезни II и III стадий в большей степени, чем при хроническом гломерулонефрите и хроническом пиелонефрите.

Ремоделирование левого желудочка начинается в раннем периоде гипертонической болезни. Длительно сохраняющаяся артериальная гипертензия сопровождается развитием гипертрофии левого желудочка и его диастолической дисфункции. Исследованные показатели практически не отличаются во всех случаях заболеваний, протекающих с формированием гиперкинетического типа гемодинамики.

Полагаем, что роль «стрессорного фактора» у лиц профессии, связанных с повышенным психо-эмоциональным напряжением, не столь однозначна и несколько преувеличена. Влияние таких факторов преходяще, тогда как летчиков и трактористов, моряков и шахтеров в значительно большей степени и постоянстве объединяет воздействие локальной и общей вибрации, шума, электромагнитных излучений (ЭМИ), геомагнитных полей.

Новые технические средства и методы оценки состояния центральной и периферической гемодинамики позволяют контролировать отклонения в состоянии здоровья и физиологических функций на донозологическом уровне.

Традиционные методы и технические средства функциональной диагностики гемодинамики при использовании новых технологий позволяют получать высокоинформативные показатели.

Для мобильного мониторингирования гемодинамики нами разработан «Способ неконтактного измерения параметров кровотока, устройство его осуществления и микроэлектронный магнитный датчик», который устанавливается в непосредственной близости над артерией для измерения напряженности импульсного магнитного поля, создаваемого кровотоком. Параметры кровотока, преобразуются в электросигналы, формируют их в цифровые сигналы, которые поступают на вход в ЭВМ для их обработки. По результатам измерений вычисляют систолическое и диастолическое давление, причем систолическое давление соответствует максимальному значению напряженности магнитного поля, а диастолическое – минимальному, создаваемому кровотоком. Дополнительно вычисляют частоту сердечных сокращений и скорость распространения пульсовой волны. С помощью указанного устройства возможно измерение параметров кровотока одновременно от одного до 250 человек.

Выводы.

- Увеличение периферического сопротивления сосудов вне зависимости от причины компенсируется для сохранения градиента давления систолической артериальной гипертензией (закон Хагена-Пуазейля), формированием гиперкинетического типа кровообращения. Поэтому раннее выявление нарушений периферической гемодинамики и адекватное вмешательство может предотвратить развитие гипертензии, гипертрофии и, соответственно, ишемии;

- системный кровоток в условиях АГ характеризуется развитием вначале гиперкинетического, а затем – гипокINETического типа гемодинамики. В контрольной группе (здоровые) преобладал эукинетический тип циркуляции;

- неконтактные методы и технические средства диагностики позволяют на донозологическом уровне регистрировать изменения региональной гемодинамики.

В условиях биологического оптимума жизнедеятельности человека преобладающим типом системной циркуляции является эукинетический. Число лиц с гипокINETическим типом увеличивается по мере нарастания тяжести и продолжительности артериальной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов А.А. Гемодинамические аспекты гипертонической болезни // Сердце, 2006. Т. 5, № 4. С. 210-15.
2. Беленков Ю.Н., Атьков О.Ю.. Методы исследования: Руководство по внутренним болезням. Под общ. ред. Е.И. Чазова. М.: Медицина, 1997. 278 с.
3. Беленков Ю.Н. Неинвазивные методы диагностики ишемической болезни сердца // Кардиология, 1996. № 1. С. 4-11.
4. Грачев А.В. Особенности внутрисердечной гемодинамики, ремоделирования и диастолической функции левого желудочка сердца у больных с почечно-паренхиматозными гипертензиями // Нефрология, 2001. №1. Т. 5. С. 62-73.
5. Капелько В.И. Гидродинамические основы кровообращения // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. №2. С. 44-50.
6. Коваль В.Т., Коваль Е.В., Окунь Б.В., Конорева Н.А., Кузьменко Е.А. Электромагнитные излучения, шум и вибрация, как этиопатогенетические факторы профессиональной патологии. // Здоровье. Медицинская экология. Наука, 2002. № 4-5. С.53.
7. Коваль В.Т., Татаркина Н.Д., Пономаренко Ю.В. Региональные нарушения гемодинамики и артериальные гипертензии / Матер. Росс. Национ. Конгр. Кардиол. Москва, 2000. С. 24-6.
8. Коваль В.Т., Коваль Е.В. Гипертрофия миокарда в прогнозировании надежности человеко-машинных систем. // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2012. № 1-2 (47-48). С. 188-9.
9. Коваль В.Т., Коваль Е.В. Гипертрофия миокарда в прогнозировании надежности профессиональной деятельности военнослужащих // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2012. № 1-2 (47-48). С. 196-7.
10. Коваль Н.В., Татаркина Н.Д., Коваль В.Т., Структурно-функциональные изменения и ремоделирование миокарда у больных артериальной гипертензией // Сибирский медицинский журнал. Иркутск 2008. № 1. С. 13-6.

11. Лещинский Л.А., Димов А.С., Максимов Н.И. Клинико-методологические аспекты этиологии ишемической болезни сердца // Клиническая медицина, 2006. № 10. С. 11-5.

12. Лупанов В.П. Алгоритм неинвазивной диагностики ишемической болезни сердца. Сравнительная оценка функциональных проб // РМЖ., 2004. Т. 12. № 12. С. 718-20.

13. Розенбаум А.Н., Коваль В.Т. Построение формальной модели функционирования биологического объекта в среде обитания. Труды международного симпозиума «Надежность и качество». // Пенза: ПГУ, 2008. Т. 1. С. 241.

14. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. М.: Видар, 1999. 214 с.

15. Хорошун Р.М., Коваль В.Т., Окунь Б.В., Конорева Н.А., Бочарова Т. Возможности метода ультразвуковой доплерографии в диагностике ангиодистонических

синдромов при профессиональных заболеваниях. // Здоровье. Медицинская экология. Наука, 2002. № 1-2. С. 80.

16. Шулуток Б.И. Гипертоническая болезнь и другие формы артериальных гипертензий. СПб: Ренкор, 1998. 200 с.

17. Girard P. Memoire sur le mouvement des fluides dans les tubes capillaires et l'influence de la temperature sur ce mouvement. Mem. de l'Inst. (Paris), 2010; 1813(5): 249-380.

18. Hagen G.H.L. Uber die Bewegung des Wassers in engen cylindrischen Rohren. Ann. Phys. Chem., 2001; 46: 423-42.

19. Harvey William. Movement of the heart and blood in animals. An anatomical essay, 1628. (Trans. by Kenneth J., Franklin Oxford: Blackwell, 1957).

20. Newton I. Principia mathematica. 2nd edition, lib. II, sect. IX. The circular motion of liquids, Proposition LI, Theorem XXXIX, 1713.

V.T. Koval, B.G. Andryukov, A.E. Solovey, G.A. Zayats

MOBILE EQUIPMENT AND METHODS OF CONTROL HEALTH OPERATORS MAN-MACHINE SYSTEMS IN TERMS OF SEA VOYAGES

FGKU «1477 Naval Clinical Hospital» Defense of the Russian Federation, Vladivostok, Russia.

The authors identified methodological approaches to the possibility of functional diagnosis of the state of health human operators as elements of human-machine systems with dynamic interaction between man and technology. As of the operators were evaluated seafarers Russian Navy and its state of health. The important role of cardiovascular disease (CVD). One-third of cases of CVD sailors develop suddenly. This often leads to disruption of management and exploitation of important errors in human-machine systems. The influence of health operators in man-machine systems for reliable operation of systems. Proposed new criteria for evaluating the specific amount of blood per unit mass of tissue organs. The authors have developed a new non-invasive method for non-contact measurement of blood flow parameters on the basis of magnetic sensors. Proposed devices and functional analysis method for the operator, confirmed experimentally using large cohorts of healthy groups of seafarers.

Keywords: man-machine systems, operators, seafarers Navy, functional diagnostics health, cardiovascular disease (CVD), blood flow parameters Noncontact measurement, magnetic sensors.

Citation: Koval V.T., Andryukov B.G., Solovey A.E., Zayats G.A. Mobile equipment and methods of control health of the operators man-machine systems in terms of sea voyages. Health. Medical ecology. Science. 2015; 2(60): 54-59. URL: <https://yadi.sk/i/hcXxAuQAfPs4b>

Сведения об авторах

Коваль Василий Трофимович – к.м.н., заведующий отделением функциональной диагностики ФГКУ «1477 ВМКГ» МО РФ. 690005, Владивосток, ул. Ивановская, 4. Тел.: 8(423)75-35-63; e-mail: fregat80@mail.ru;

Андрюков Борис Георгиевич – д.м.н., заведующий лабораторным отделением ФГКУ «1477 ВМКГ» МО РФ. 690005, Владивосток, ул. Ивановская, 4. Тел.: 8(423)46-78-14(555); e-mail: andrukov_bg@mail.ru;

Соловей Андрей Евгеньевич – начальник медицинской части ФГКУ «1477 ВМКГ» МО РФ. 690005, Владивосток, ул. Ивановская, 4. Тел.: 8(423)46-78-14(120); e-mail: vgku@mail.ru;

Заяц Григорий Андрианович – к.м.н., врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики ФГКУ «1477 ВМКГ» МО РФ. 690005, Владивосток, ул. Ивановская, 4. Тел.: 8(423)75-35-63; e-mail: zayac-g@mail.ru.

В.Т. Коваль, Б.Г. Андрюков, Г.А. Заяц

ОСОБЕННОСТИ МОНИТОРИНГА ГЕМОДИНАМИКИ С ПОМОЩЬЮ ТЕХНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ИЗМЕРЕНИЯ: ПРЕИМУЩЕСТВА И ОГРАНИЧЕНИЯ

ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь» МО РФ, г. Владивосток

Гемодинамический мониторинг (ГДМ) играет важную роль в управлении состоянием здоровья, проведении диагностических и прогностических исследований. Несмотря на то, что в последние годы наблюдается увеличение случаев применения инвазивных методов, использование неинвазивных методов гемодинамического контроля по-прежнему остается актуальным. Цель статьи: оценить преимущества и ограничения доступных технических систем ГДМ у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и операторов человеко-машинных систем (ЧМС), а также дать оценку собственного диагностического алгоритма мониторинга гемодинамики. Прогностическая и информативная ценность использования неинвазивных методов ГДМ рассмотрена с позиции современной мультимодальной концепции стабилизации гемодинамики.

Ключевые слова: гемодинамика, мониторинг, технические средства измерения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), операторы человеко-машинных систем (ЧМС), мультимодальная концепция гемодинамики.

Цитировать: Коваль В.Т., Андрюков Б.Г., Заяц Г.А. Особенности мониторинга гемодинамики с помощью технических средств измерения: преимущества и ограничения // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. №2(60). С. 60-63. URL: <https://yadi.sk/i/b0FpI-ZBfPs56>

Введение

Гемодинамический мониторинг (ГДМ) играет фундаментальную роль в диагностике состояния кардиореспираторной системы у пациентов с острой сердечно-сосудистой и хирургической патологией. ГДМ может эффективно использоваться и при исследовании состояния здоровья операторов человеко-машинных систем (ЧМС), что является важной и сложной проблемой медицины на фоне непрерывного усложнения функций человека-оператора и повышения экономической и социальной значимости его труда [1, 4].

Таким образом, оценка гемодинамических параметров может быть необходимой в двух ключевых ситуациях. Во-первых, когда проблема установлена: в этом случае мониторинг может помочь выявлению скрытых патофизиологических процессов, что поможет выбрать соответствующую тактику лечения. Во-вторых, ГДМ с позиции профилактической медицины – это метод, позволяющий прогнозировать сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), что позволяет вовремя начать профилактические мероприятия [1].

ССЗ все отчетливее принимают характер эндемий, вызывая обостренный интерес к проблемам их профилактики и диагностики нарушения функции кардиореспираторной системы [1, 10]. Основной целью которой является предоставление оптимального количества кислорода к тканям для удовлетворения их метаболических потребностей. С этих позиций – перспектива создания новых методов совершенствования диагностики и прогнозирования ССЗ видятся в сотрудничестве врачей и инженеров, математиков и программистов, представителей различных научных направлений [3, 5, 6].

Несмотря на то, что микроциркуляторные нарушения гемодинамики играют важную роль в развитии органных дисфункций, методы их контроля пока не на-

ли широкого применения в клинике. В наши дни ГДМ по-прежнему базируется на измерении пульса, артериального давления (АД), сердечного выброса, ударного объема и смешанной венозной сатурации крови [3, 6].

Инвазивный метод с использованием катетеризации легочной артерии (катетер Свана-Ганца) находит все большее применение и многими считается оптимальным для ГДМ, позволяющим оперативно и в непрерывном формате получать информацию о важных параметрах гемодинамики [13].

Вместе с тем частота осложнений от катетеризации, связанных с бактериемией, эндокардитом, тромбообразованием, инфарктом легкого и разрывом легочной артерии, а также отсутствие четких доказательств эффективности ограничивают применение метода в терапевтических клиниках и тем более – в целях ГДМ. Это обуславливает заинтересованность специалистов в поиске альтернативных систем мониторинга параметров гемодинамики [4, 8, 11]. В наше время существует много различных неинвазивных систем ГДМ, в том числе, биоимпедансная техника и трансторакальная эхо-доплерография [5, 10, 13].

Цель статьи: на основе объективной оценки доступных технических систем ГДМ у операторов ЧМС, их преимуществ и ограничений, а также дать оценку собственного диагностического алгоритма мониторинга гемодинамики.

Материалы и методы. При описании теоретической части использовались материалы баз данных PubMed, PubMed Health, Medline, e-library и Кокрановской библиотеки. Глубина поиска – 2005–2014 гг. Поиск велся по ключевым словам «мониторинг гемодинамики» и «операторы человеко-машинных систем», «haemodynamic monitoring», «human-machine systems». При описании оригинальной части статьи

использовались данные отделения функциональной диагностики 1477 Военно-морского клинического госпиталя ТОФ Минобороны России за 2000–2014 гг.

Результаты и обсуждение: В табл. представлены краткие сведения о наиболее распространенных и доступных методах ГДМ с указанием их основных преимуществ и ограничений [13].

Термин «функциональные нарушения» не имеет определенных значений, поскольку он связан с субъективным восприятием и ощущениями. Од-

нако существуют вполне достоверные нарушения функции миокарда, вызываемые техногенными воздействиями, воспалительной инфильтрацией и дистрофическими процессами, обуславливающими изменения электролитного баланса и плотности тканей. Выходя за пределы референтных значений, они могут проявляться диастолической и систолической дисфункциями, ремодулированием отделов сердца, нарушениями ритма и проводимости, что является объектом ГДМ [5, 9, 12].

Таблица

Доступные методы для гемодинамического мониторинга

Методы		Преимущества	Ограничения
Отечественное наименование	Международная терминология		
Термодилуция (метод Фика)	Thermodilution Cardiac Output Monitoring (PAC)	Эталон для расчета сердечного выброса (СВ), точен, воспроизводим	Инвазивный метод, высокая стоимость катетеров
Метод разведения электроимпедансных индикаторов	PiCCO (Германия); LiDCO (Англия); COstatus (США)	Малоинвазивный, кроме определения СВ позволяет определять ОЦК. Простой, недорогой, позволяет проводить многократные определения	Необходимость пунктировать артерию; необходимость перекалибровки электрода при перемене температуры пациента
Эхокардиография, Доплер-эхокардиография	Echocardiography; echo-Doppler, CardioQ, WAKleTO; USCOM	Неинвазивный. Оценка сократительной функции миокарда, его гипертрофии. Диагностика клапанных пороков	Для интерпретации результатов необходима специальная квалификация врача
Метод возвратного дыхания (капнография, метод Дефареса)	CO ₂ rebreathing (Defares J.).	Неинвазивный. Оценка капнограммы возвратного дыхания с помощью величины минутного кровотока.	Метод не считается надежным у тяжелых больных

Проведенные в табл. методы, основанные на инвазивных измерениях с введением катетеров, манометрированием, использованием красителей и радиоактивных индикаторов позволят получить достоверную информацию. Однако риск возможных осложнений сравним с риском самого заболевания, что ограничивает их применение. Поэтому при ГДМ у операторов ЧМС с целью получения наиболее информативных показателей здоровья предпочтительнее использовать неинвазивные исследования. В этой связи могут оказаться чрезвычайно эффективными ультразвуковые способы (эхокардиография и Доплер-эхокардиография) [4, 12, 13].

В последние годы получила широкое распространение мультимодальная концепция ГДМ, которая использует персонализированные значения гемодинамических параметров для стабилизации гемодинамики вместо так называемых «нормальных» значений. Важно отметить, что так называемые «нормальные» значения могут иметь популяционное значение, однако, при этом могут быть ложными для отдельного пациента [11].

В свете мультимодальной концепции проведенные исследования в период 2000–2014 гг. в 1477 Военно-морском клиническом госпитале ТОФ Минобороны России позволили отметить некоторые общие закономерности, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС). Большая часть

пациентов с острой и хронической формами ИБС имели то или иное нарушение периферической гемодинамики. При электрокардиографическом и ультразвуковом исследованиях у них были выявлены признаки гипертрофии миокарда. Более того, оказалось, что гипертрофия миокарда – один из наиболее постоянных прижизненно выявляемых признаков ИБС. У большей части больных, в диагнозе которых присутствовало указание на ИБС или ХИБС, масса миокарда левого желудочка достигала 300 г и более, что почти вдвое превышает референтные значения [2, 4, 7].

Принятая за «норму» масса миокарда левого желудочка в 150 г обеспечивает выброс ударного объема крови около 75 мл. Интересно отметить, что отношение ударного объема крови (УОК) к массе миокарда $75/150=0,5$ сохранялось или претерпевало незначительные колебания ($\pm 0,05$ мл) вплоть до достижения миокардом массы в 200–230 г.

Дальнейшее увеличение массы миокарда не сопровождалось увеличением УОК, т.е. становилось функционально несостоятельным. К этому периоду ИБС относится появление диастолической дисфункции левого желудочка. Принимая во внимание эти обстоятельства, предлагаем считать величину, характеризующую отношение УОК к массе миокарда функциональным коэффициентом соответствия. Нормальное значение коэффициента равен 0,5 ед. При сравнении его с фактическим значением, получаем функциональный индекс соответствия (ФИС).

$$\frac{УОКф}{УОКд} = \text{ФИС},$$

где *УОКф* – ударный объем фактический; *УОКд* – ударный объем должный.

Нормальное значение ФИС, таким образом, должно быть равно 1.

Увеличение ФИС до 1,2–1,35 ед. оказалось возможным лишь у здоровых людей при физической нагрузке, определяемой так же, как при велоэргометрии. Значение ФИС ниже 0,75 ед. должно привлечь внимание врача. ФИС на грани декомпенсации может достигать 0,3 – 0,375 ед. Измерение выполняются при стандартной эхокардиографии. Объем левого желудочка определяется по формуле Тайхольца.

Таким образом, ранняя и адекватная оптимизация гемодинамики в критическом состоянии оказывает существенное влияние на исход лечения. Мультимодальный подход в оценке комплекса гемодинамических показателей может помочь получить детальную картину о гемодинамическом статусе пациентов, а также дает возможность для проведения индивидуального лечения.

Итак, использование технических систем с целью ГДМ должно быть основано на некоторых основных принципах.

1 – *нет метода ГДМ, который мог бы улучшить состояние пациента сам по себе.* ГДМ может только улучшить результаты, если выполнены три условия: данные, полученные от технической системы должны быть достаточно точными, чтобы иметь возможность влиять на процесс принятия решений в лечении; полученные данные мониторинга должны иметь отношение к пациенту, за которым ведется наблюдение; изменения в лечении, сделанные на основании данных ГДМ должны принести объективное улучшение показателей гемодинамики.

2 – *со временем требования к ГДМ могут изменяться в зависимости от появления новых технических средств.* Оптимальная система мониторинга будет зависеть от индивидуальных особенностей пациента, наличия явных или потенциальных проблем, для которых требуется мониторинг, а также приборов и подготовленных специалистов.

3 – *нет референтных значений гемодинамики, которые были бы оптимальными для всех пациентов.* Основная физиологическая цель гемодинамики заключается в соответствии притока крови и метаболической потребности. Она в течение жизни изменяется в широких пределах и зависит от пола, возраста, образа жизни, пациента и характера его деятельности даже в течение коротких интервалов времени. Поэтому нацеленность на конкретный уровень значения сердечного выброса или поддержания его порогового значения может быть опасным для здоровья.

4 – *принцип необходимости объединения и интеграции показателей ГДМ, полученных из разных источников.*

Вывод.

Безусловно, идеальная техническая система для ГДМ должна соответствовать следующим параметрам:

- давать точные и воспроизводимые измерения;
- обеспечивать получение интерпретируемых параметров;
- несложной в использовании и доступной;
- максимально независимой от оператора;
- обладать максимальным быстродействием;
- безопасной для пациента и оператора;
- не иметь ограничений для применения;
- экономически эффективной;
- давать информацию, которую возможно использовать для оценки состояния и коррекции лечения.

Однако такие системы в настоящее время отсутствуют, поэтому мы должны выбирать устройства, которые удовлетворяют по максимуму из этих условий для каждого пациента и каждого типа клинических задач. Хорошее знание и овладение методом является залогом успешного использования его преимуществами, однако, помнить о его ограничениях. ГДМ может быть особенно полезен на ранних стадиях реанимационных мероприятий, но менее эффективен при установленной органной недостаточности. Никогда не следует забывать, что это не сам мониторинг, улучшает состояние пациента, а коррекция лечения на основе грамотной интерпретации полученных данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь и мозаика симптоматических гипертензий. Терапевтический архив, 2001. № 9. С. 5-8.
2. Коваль В.Т., Окунь Б.В., Татаркина Н.Д., Коваль Е.В., Хорошун Р.М., Конорева Н.А. Техногенная этиология сердечно-сосудистых заболеваний // Здоровье. Медицинская экология. Наука, 2002. №1-2. С. 47-8.
3. Коваль В.Т., Розенбаум А.Н. Нечеткая логика в диагностическом алгоритме. // Здоровье. Медицинская экология. Наука, 2008. №3. С. 42-5.
4. Коваль В.Т. Закономерности механики кровообращения и принципы функциональной диагностики // Здоровье. Медицинская экология. Наука, 2012. №1-2. С. 190-3.
5. Розенбаум А.Н., Кислова И.И. Нечеткое оценивание истинности. /Труды международного симпозиума «Надежность и качество». //Пенза: ПГУ, 2008. Т. 1. С. 29-31.
6. Feltracco P., Biancofiore G., Ori C., Saner F.H., Della Rocca G. Limits and pitfalls of haemodynamic monitoring systems in liver transplantation surgery. Minerva Anesthesiol. 2012; 78(12): 1372-84. Aug
7. Lagrand W.K., Van Slobbe-Bijlsma E.R., Schultz M.J. Haemodynamic monitoring of morbidly obese intensive care unit patients. Neth J Med. 2013; 71(5): 234-42.

8. Ranjit S., Aram G., Kissoon N., Ali M.K., Natraj R., Shresthi S., Jayakumar I., Gandhi D. Multimodal monitoring for hemodynamic categorization and management of pediatric septic shock: a pilot observational study.

9. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15(1): e17-26. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182a5589c.

10. Romero-Bermejo F.J., Ruiz-Bailen M., Guerrero-De-Mier M., Lopez-Alvaro J. Echocardiographic hemodynamic monitoring in the critically ill patient. *Curr Cardiol Rev.* 2011; 7(3): 146-56.

11. Tanczos K., Németh M., Molnár Z. The multimodal

concept of hemodynamic stabilization. *Front Public Health.* 2014; 2: 34. doi: 10.3389/fpubh.2014.00034.

12. Truijen J., van Lieshout J.J., Wesselink W.A., Westerhof B.E. Noninvasive continuous hemodynamic monitoring. *J Clin Monit Comput.* 2012; 26(4): 267-78. doi: 10.1007/s10877-012-9375-8.

13. Vincent J.L., Rhodes A., Perel A., Martin G.S., Della Rocca G., Vallet B., Pinsky M.R., Hofer C.K., Teboul J.L., de Boode W.P., Scolletta S., Vieillard-Baron A., De Backer D., Walley K.R., Maggiorini M., Singer M. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring. *Crit Care.* 2011; 15(4): 229.

Koval V.T., Andryukov B.G., Zayats G.A.

FEATURES HEMODYNAMIC MONITORING BY TECHNICAL MEANS OF MEASUREMENT: ADVANTAGES AND LIMITATIONS

FGKU «1477 Naval Clinical Hospital» Defense of the Russian Federation, Vladivostok, Russia.

Hemodynamic monitoring (GDM) plays an important role in the management of health, conduct diagnostic and prognostic studies. Despite the fact that in recent years there has been an increase in cases of invasive techniques, the use of noninvasive hemodynamic monitoring is still relevant. Purpose of this article to evaluate the advantages and limitations of the available technical systems GDM patients with cardiovascular disease (CVD) and operators of human-machine systems (HMS), as well as to assess their own diagnostic algorithm hemodynamic monitoring. Predictive and informative value of the use of non-invasive methods GDM considered from the perspective of a modern multimodal concept hemodynamic stabilization.

Keywords: hemodynamic monitoring, technical measuring, cardiovascular disease (CVD), the operators of human-machine systems (HMS), multimodal concept hemodynamics.

Citation: Koval V.T., Andryukov B.G., Zayats G.A. Features hemodynamic monitoring by technical means of measurement: Advantages and Limitations. *Health. Medical ecology. Science.* 2015; 2(60): 60-63. URL: <https://yadi.sk/i/b0FpI-ZBfPs56>

Сведения об авторах

Коваль Василий Трофимович – к.м.н., заведующий отделением функциональной диагностики ФГКУ «1477 ВМКГ» МО РФ. 690005, Владивосток, ул. Ивановская, 4. Тел.: 8(423)75-35-63; e-mail: fregat80@mail.ru;

Андрюков Борис Георгиевич – д.м.н., заведующий лабораторным отделением ФГКУ «1477 ВМКГ» МО РФ. 690005, Владивосток, ул. Ивановская, 4. Тел.: 8(423)46-78-14(555); e-mail: andrukov_bg@mail.ru;

Заяц Григорий Андрианович – к.м.н., врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики ФГКУ «1477 ВМКГ» МО РФ. 690005, Владивосток, ул. Ивановская, 4. Тел.: 8(423)75-35-63; e-mail: zayac-g@mail.ru.

© Т.Н. Теренецкая, 2015 г.

УДК 616.22-002:616.329

Теренецкая Т.Н.

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ В УСЛОВИЯХ ПОЛИКЛИНИКИ: ВОЗМОЖНОСТИ И ЗНАЧЕНИЕ

Консультативно-диагностическая поликлиника ФГКУ «1477 ВМКГ» МО РФ, г. Владивосток.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое рецидивирующее многосимптомное заболевание, обусловленное спонтанным, регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, приводящим к поражению нижнего отдела пищевода. Симптомы ГЭРБ встречаются у 40–50% взрослого населения. Целью исследования было определение возможности и значения эндоскопического исследования в диагностике ГЭРБ в условиях поликлиники. По данным работы эндоскопического кабинета поликлиники выявляемость ГЭРБ среди первично обследуемых пациентов поликлиники составляет 30%. У пациентов старших возрастных групп увеличивается частота выявления ГЭРБ 3–4 ст. ГЭРБ 1 ст. чаще выявляется у лиц более молодого возраста. Основным скрининговым методом диагностики ГЭРБ является эзофагоскопия, позволяющая оценить состояние слизистой оболочки пищевода и выполнить забор биопсийного материала для морфологического исследования.

Ключевые слова: эндоскопия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), диагностика, пищевод Барретта (ПБ).

Цитировать: Теренецкая Т.Н. Эндоскопическая диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в условиях поликлиники // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. №2(60). С. 63-67. URL: <https://yadi.sk/i/6alOur9zfPs5N>

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное спонтанным, регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, приводящему к поражению нижнего отдела пищевода. В последнее десятилетие отмечается значительный рост числа больных, страдающих ГЭРБ. Впервые современный термин ГЭРБ был предложен М. Rossetti в 1966 г. [2, 5, 11].

В октябре 1977 г. на междисциплинарном конгрессе в Генвале (Бельгия), ГЭРБ была признана в качестве самостоятельной нозологической единицы. Там же было предложено выделять две формы заболевания: с эндоскопически видимыми изменениями слизистой пищевода (собственно ГЭРБ) и без видимых повреждений слизистой оболочки (эндоскопически негативная форма НЭРБ), т.е. ГЭРБ без эзофагита. В 1999 г. ГЭРБ официально вошла в Международную классификацию болезней X пересмотра и подразделяется на ГЭРБ с эзофагитом и ГЭРБ без эзофагита [1, 2, 6].

Согласно классификации ВОЗ, ГЭРБ – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода. Ещё сравнительно недавно ГЭРБ у практических врачей ассоциировалась лишь с рефлюкс-эзофагитом и на первый взгляд представлялась безобидным заболеванием с наиболее часто представленным симптомом – изжогой [3, 12].

Факторами, способствующими развитию болезни, являются стресс; работа, связанная с постоянным наклоном туловища вниз; ожирение; беременность; а также прием некоторых лекарственных средств, жирная и острая пища, кофе, алкоголь и курение (рис. 1).

Длительный гастроэзофагеальный рефлюкс нередко провоцирует приступы бронхиальной астмы, ишемической болезни сердца, является причиной тяжёлого кариеса, повторных пневмоний и даже рака гортани. Грозным осложнением ГЭРБ являются язвы пищевода с развитием кровопотери разной степени, а также стриктуры пищевода, которые, в свою очередь, наблюдаются у 2–7% больных ГЭРБ, а у 15% из них они осложняются перфорацией. Именно с широкой распространённостью ГЭРБ и её осложнений (в частности, пищевода Барретта) некоторые авторы связывают рост заболеваемости аденокарци-

номой дистального отдела пищевода среди всех случаев заболевания раком пищевода. Пищевод Барретта со специализированной кишечной метаплазией увеличивает риск развития дисплазии и аденокарциномы пищевода в 50–100 раз [4, 7, 12].

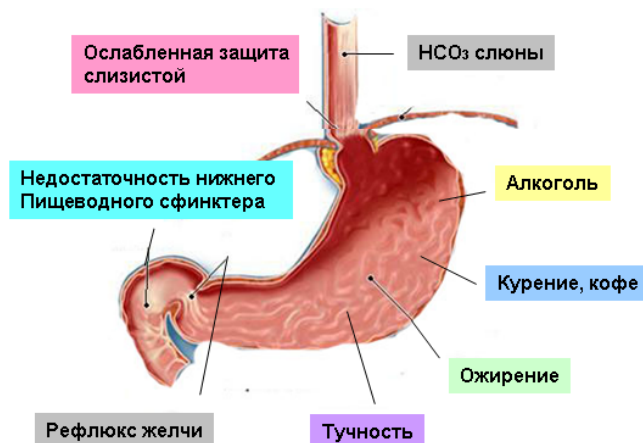


Рис. 1. Факторы, способствующие развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Эндоскопический метод является основным методом диагностики ГЭРБ, с помощью которого можно подтвердить наличие рефлюкс-эзофагита, оценить степень его тяжести и осуществить забор материала для гистологического и бактериоскопического исследования. Для гистологического исследования у больного с пищеводом Барретта производят биопсию из 4-х точек, расположенных через 1–2 см в зоне между Z-линией (переход пищеводного эпителия в желудочный) и пищеводно-желудочным переходом [8, 13, 15].

Для выявления тяжёлой дисплазии и микроскопической аденокарциномы можно применять метод множественных биопсий, которые берутся по всей длине пищевода с интервалом в 2 см. Применение повторных эндоскопий у пациентов с диагностированным пищеводом Барретта позволяет выявлять ранний рак с хорошим прогнозом. При эндоскопическом исследовании для выявления пищевода Барретта нужно проводить хромоэндоскопию. При этом очаги метаплазии хорошо выявляются при окраске слизистой оболочки метиленовым синим, феноловым красным, раствором Люголя.

Для диагностики пищевода Барретта существенную помощь может оказать флюоресцентная эндоскопия. Метод позволяет выявить наличие, определить распространённость и выраженность метаплазии слизистой оболочки пищевода. В дифференциальной диагностике пищевода Барретта и раннего рака пищевода большое значение имеет

эндосонография. Данное исследование позволяет сканировать ткани на глубину 6–10 см и верифицировать все слои стенки пищевода.

Целью исследования было определение возможности и значение эндоскопического исследования в диагностике ГЭРБ; изучение распространённости ГЭРБ и определение степени тяжести выявленного заболевания у пациентов консультативно-диагностической поликлиники разных возрастных групп.

Задачи исследования: проанализировать результаты эндоскопических исследований разных авторов, направленных на выявление ГЭРБ. Провести анализ результатов эндоскопических исследований, проведённых за 2011–2014 гг.

Практическая значимость исследования заключалась в широком распространении ГЭРБ, проявляющееся изжогой и регургитацией кислого содержимого желудка с повреждением слизистой оболочки пищевода или без него. В 50% случаев ГЭРБ является эндоскопически негативной. Эндоскопически позитивная ГЭРБ бывает неэрозивной формой и эрозивной и оценивается по степени тяжести по Лос-Анжелесской классификации, 1995 г.:

А – дефект (один или более) размером до 5 мм, ограниченные одной складкой слизистой оболочки пищевода (СОП);

В – дефекты (один или более) размером более 5 мм, не выходящие за пределы одной складки СОП;

С – дефекты (один или более) слизистой, выходящие за пределы двух складок СОП, но захватывающие менее 75% окружности;

Д – дефекты слизистой, захватывающие 75% и более окружности СОП [10, 14].

Осложнения эрозивной ГЭРБ (эндоскопически позитивный вариант): кровотечение, пептическая язва пищевода, стриктура пищевода, пищевод Барретта (кишечная метаплазия дистального отдела пищевода). При неэрозивной форме ГЭРБ у 50–60% пациентов отсутствуют эндоскопические признаки (негативный вариант) заболевания (рис. 2).



Рис. 2. Нормальная функция (А) пищеводного сфинктера и эндоскопически позитивный (В) вариант РЭРБ

При рефлюкс-эзофагите во время эзофагоскопии отмечается гиперемия слизистой оболочки

дистального отдела пищевода, обычно в пределах 3–5 см выше кардии. СОП отёчна, легко кровоточит при контакте, гиперемия слизистой может нивелировать линию Z. На слизистой могут быть множественные эрозии и плоские язвы, окружённые венчиком гиперемии. Отмечается заброс желудочного содержимого в пищевод.

Пептическая язва пищевода. Пептические язвы чаще поражают лиц среднего и пожилого возраста. Язвы чаще единичные, но могут быть множественными или сливными. Обычно язва вытянута по оси пищевода, но может быть округлой или овальной формы, дно её неглубокое, покрыто белесоватым налётом. Вкрапления чёрного цвета указывают на бывшее кровотечение, зелёный оттенок – на рефлюкс желчи. Вокруг язвы слизистая оболочка пищевода может быть умеренно отёчна и гиперемирована.

Пептические стриктуры. Обычно они локализируются в нижней трети пищевода. Длина сужения колеблется от 1–2 до 10 см и более. При эндоскопии может быть виден резкий переход нормальной слизистой оболочки пищевода в пептическую стриктуру. Стенки пищевода ригидны, видны тяжёлые белесоватой рубцовой ткани.

Пищевод Барретта. Это приобретённое состояние, являющееся осложнением ГЭРБ, характеризующееся метаплазией многослойного плоского неороговевающего эпителия нижней части пищевода в цилиндрический эпителий с наличием бокаловидных клеток, характерных для слизистой оболочки кишки.

Эндоскопическая картина. Во время эндоскопии отмечается укорочение пищевода – зона кардиоэзофагеального перехода располагается на расстоянии 30–35 см от резцов. Зубчатая линия или отсутствует, или слабо выражена. Имеет место недостаточность кардиального жома. Слизистая оболочка пищевода бархатистая на вид, ярко красного цвета в виде языков пламени. При гистологическом исследовании выделяют три типа железистого эпителия, который может замещать плоский эпителий пищевода:

- эпителий кардиального отдела желудка;
- эпителий тела и дна желудка;
- специальный столбчатый эпителий, похожий на кишечный. Это наиболее часто встречающийся тип с тенденцией к малигнизации.

Пациенты с пищеводом Барретта (ПБ) подлежат диспансерному наблюдению. В соответствии с критериями Американского общества гастроэнтерологов определены группы диспансерного наблюдения и контрольные сроки повторного обследования пациентов с ПБ в зависимости от выявленных морфологических изменений слизистой оболочки пищевода и их выраженности (табл.).

Морфологические варианты и контрольные сроки повторного обследования пациентов с пищеводом Барретта

Морфологические варианты	Сроки повторного осмотра
Фундальный или кардиальный вариант слизистой оболочки	1 раз в 2 года
Кишечная метаплазия в слизистой оболочке	1 раз в год
Кишечная метаплазия с дисплазией слабой степени в слизистой оболочке	Через 1, 3 и 6 месяцев после первичного выявления, в дальнейшем – 1 раз в год
Кишечная метаплазия с дисплазией тяжёлой степени в слизистой оболочке	Через 1 месяц

ГЭРБ – одно из самых распространённых заболеваний и является частой причиной нетрудоспособности. Симптомы ГЭРБ встречаются у 40–50% взрослого населения. Проблема диагностики и лечения осложнений рефлюкс-эзофагита по-прежнему не теряет своей актуальности, объясняется это, с одной стороны, тенденцией прогрессирующего распространения, с другой стороны – высокой вероятностью озлокачествления.

Согласно мировой статистике, распространённость ГЭРБ среди взрослого населения достигает 42%. У 33% американцев симптомы ГЭРБ возникают 1 раз в месяц и чаще, у 7% населения – ежедневно. Всё это подтверждает актуальность проблемы диагностики и лечения ГЭРБ. Гиперацидность при рН-метрии желудочного сока была выявлена в 82% случаев с эрозивной формой ГЭРБ, и в 60% случаев – с НЭРБ. ПБ встречается у 15–20% пациентов с рефлюкс-эзофагитом. При жизни ПБ диагностируется только в 1 из 16 случаев.

В течение последних 3-х лет мною наблюдались 14 пациентов с пищеводом Барретта в возрасте от 54 до 85 лет. У 6-х была выявлена метаплазия железистого эпителия, у 7 – кишечная метаплазия и у одного – кишечная метаплазия с дисплазией 1 ст. Заболеваемость аденокарциномой возрастает в 30–40 раз у больных с пищеводом Барретта, тогда как у остального населения она составляет 0,4–2%. В нашей практике не было случаев выявления аденокарциномы пищевода у пациентов, находящихся у нас под наблюдением с пищеводом Барретта и принимающих лечение. Было диагностировано 8 случаев аденокарциномы пищевода у впервые обратившихся пациентов, это составило 0,18%.

В поликлинике проведён анализ эндоскопических исследований верхних отделов желудочно-кишечного тракта за 3 года (2011–2014 гг.). Исследование проводилось с помощью фиброгастроскопа «OLYMPUS-E», при необходимости проводился забор материала для гистологического исследования и окраска слизистой раствором Люголя и красителем конго-красным.

Всего было осмотрено 4382 пациента. Среди первично выявленных заболеваний ГЭРБ составила 30%.

Возрастные группы:

От 18 до 25 лет – 4%

От 26 до 45 лет – 44,6%

От 46 до 70 лет – 51,3%

Недостаточность кардии: в 1 группе выявлена в 69%, во 2 группе – в 72%, в 3 группе – в 74,6%.

Грыжа пищеводного отдела диафрагмы: В 1 группе 0%, во 2 группе – 17,7%, В 3 группе – 15,8%.

ГЭРБ 1 ст.: в 1 группе – 11,5 %, во 2 группе – 4,6%, в 3 группе – 2,3%.

ГЭРБ 2 ст.: в 1 группе – 4,5 %, во 2 группе – 8,2%, в 3 группе – 6,4%.

ГЭРБ 3 ст.: в 1 группе – 0%, во 2 группе – 0,3%, в 3 группе – 2,1%.

ГЭРБ 4 ст.: в 1 группе и во 2 группе – 0%, в 3 группе – 1,2%.

Выводы

1. По данным моих исследований, ГЭРБ является важной медицинской и социально-экономической проблемой современного общества. Эндоскопическое выявление ГЭРБ среди первично обследуемых больных поликлиники составляет 30%.

2. У пациентов старших возрастных групп увеличивается частота выявления ГЭРБ 3 – 4 ст. ГЭРБ 1 ст. чаще выявляется у лиц более молодого возраста.

3. Основным скрининговым методом диагностики ГЭРБ является эзофагоскопия, позволяющая оценить состояние слизистой оболочки пищевода и выполнить забор биопсийного материала для морфологического исследования.

4. Перспективным методом диагностики ПБ и аденокарциномы пищевода является исследование слизистой пищевода в монохромном свете – NB I эндоскопия, флюоресцентная эндоскопия, высокотехнологичный метод эндо-УЗИ и хромоэзофагоскопия с применением красителей как: р-р Люголя, метиленового синего.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова Г., Соколов И., Будзинский А. Алгоритм диагностики и лечения пациентов с пищеводом Барретта // Клиническая эндоскопия, 2008. №1(14). С. 33-9.

2. Дауглус А. Медикаментозная профилактика озлокачествления пищевода Барретта: мы уже у цели? // Клинич. гастроэнтер. и гепатол., 2010. № 2(3). С. 68-70.

3. Деллон Е. Клинические, эндоскопические и гистологические характеристики, отличающие эозинофильный эзофагит от ГЭРБ // Клинич. гастроэнтер. и гепатол., 2010. № 2(3). С. 90-9.

4. Дин Б. Эффективность ингибиторов протонной помпы при неэрозивной рефлюксной болезни // Клинич. гастроэнтер. и гепатол., 2008. № 3(1). С. 176-83.

5. Лукина А. Пищевод Барретта // Клиническая эндоскопия, 2008. № 1(14). С. 42-7.

6. Максимов В., Далидович К. Диагностика рефлюкс-эзофагита. В кн. Диагностические тесты при заболеваниях органов пищеварения. М.: 2005. с. 35-8.

7. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: новое решение старой проблемы // Consilium medicum, 2009. № 8(11). С. 5-7

8. Черняховская Н.Е., Андреев В.Г. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки. М.: Медицина, 2010. 104 с.

9. Япарова Е.Д., Пантелеймонова И.Л., Романюха И.В. Некоторые особенности рентгенологической картины скользящих (аксиальных) грыж пищеводного отверстия диафрагмы и их диагностика у пациентов с ГЭРБ // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2012. № 1-2 (47-48). С. 127-30.

10. Assirati F.S., Hashimoto C.L., Dib R.A., Fontes L.H., Navarro-Rodriguez T. High definition endoscopy

and «narrow band imaging» in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Arq Bras Cir Dig., 2014; 27(1): 59-65.

11. Davis C.S., Baldea A., Johns J.R., Joehl R.J., Fisichella P.M. The evolution and long-term results of laparoscopic antireflux surgery for the treatment of gastroesophageal reflux disease. JSLS, 2010; 14(3): 332-41.

12. Fernandez-Urien I., Carretero C., Armendariz R., Muñoz-Navas M. Esophageal capsule endoscopy. World J Gastroenterol., 2008; 14(34): 5254-60.

13. Herbelli F.A., Neto S.P., Santoro I.L., Figueiredo L.C. Gastroesophageal reflux disease and non-esophageal cancer. World J Gastroenterol., 2015; 21(3): 815-9.

14. Lee M.M., Enns R. Narrow band imaging in gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. Can J Gastroenterol., 2009; 23(2): 84-7.

15. Poddar U. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease (GERD): an Indian perspective. Indian Pediatr., 2013; 50(1): 119-26.

T.N. Terenetskaya

ENDOSCOPIC RESEARCH IN THE DIAGNOSIS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN OUTPATIENT: OPPORTUNITIES AND IMPLICATIONS

Consultative and diagnostic polyclinic FGKU «1477 VMKG» Russian Defense Ministry, Vladivostok.

Gastroesophageal reflux disease (GERD) – a chronic relapsing disease with many symptoms and caused by spontaneous regularly repeated reflux into the esophagus or gastric duodenal contents, leading to the defeat of the lower esophagus. GERD symptoms occur in 40–50% of the adult population. The aim of the study was to determine the possibility and importance of endoscopy in the diagnosis of GERD in a clinic. According to the data of the endoscopic cabinet clinic detection of GERD among patients initially surveyed clinics is 30%. Patients older age groups increased incidence of GERD 3–4 tablespoons. GERD 1 tbsp. often diagnosed in younger persons. The main screening method for diagnosing GERD is esophagoscopy, to assess the condition of the mucous membrane of the esophagus and perform a biopsy sampling for morphological studies.

Keywords: endoscopy, gastroesophageal reflux disease (GERD), diagnosis, Barrett's esophagus.

Citation: Terenetskaya T.N. Endoscopic research in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in outpatient: opportunities and implications. Health. Medical ecology. Science. 2015; 2(60): 60-67. URL: <https://yadi.sk/i/6alOur9zfPs5N>

Сведения об авторе

Теренецкая Татьяна Николаевна, заведующая эндоскопическим кабинетом консультативно-диагностической поликлиники ФГКУ «1477 ВМКУ» МО РФ – врач-эндоскопист высшей категории. 690005, Владивосток, ул. Громова, д. 6. Тел. сот. 89149656196; e-mail: t.terenetskaya@mail.ru

© А.Г. Петров, 2015 г.

УДК 616.329-002-089-059:615.24

А.Г. Петров

ПИЩЕВОД БАРРЕТТА: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Федеральное государственное казначейское учреждение «1477 Военно-морской клинический госпиталь» МО РФ, г. Владивосток.

Пищевод Барретта (ПБ) является одним из наиболее серьезных осложнений ГЭРБ и представляет собой приобретенное патологическое состояние, возникающее в результате повреждения многослойного плоского эпителия, в норме выстилающего дистальный отдел пищевода, и замещения его метапластическим цилиндрическим эпителием. Ключевым методом диагностики ПБ является эндоскопическое исследование с

проведением прицельной эзофагобиопсии слизистой пищевода. Цель сообщения: представить современные эндоскопические технологии в диагностике и лечении пациентов с ПБ и оценить их эффективность на основании обобщения собственного опыта медикаментозного и эндоскопического лечения пациентов с эпителиальной метаплазией пищевода. Современные парадигмы в области эндоскопических технологий диагностики и лечения эпителиальной дисплазии позволяют значительно снизить риск развития аденокарциномы пищевода, ассоциированной с ПБ.

Ключевые слова: пищевод Барретта (ПБ), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), дисплазия, фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), аргонплазменная коагуляция (АПК).

Цитировать: Петров А.Г. Пищевод Барретта: современные технологии эндоскопической диагностики и лечения // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. №2(60). С. 67-72. URL: <https://yadi.sk/i/cZr3tVn8fPs5k>

Введение. Пищевод Барретта (ПБ) является состоянием, при котором многослойный плоский эпителий дистального отдела пищевода подвергается метаплазии (замещением) цилиндрическим эпителием [2, 5]. Название заболеванию было дано в память английского хирурга Нормана Барретта (Norman Barrett), который в своей работе (1950) утверждал, что пищевод не может быть выстлан цилиндрическим эпителием [3].

Этиологические факторы ПБ остаются до настоящего времени предметом дискуссий. Установлена тесная связь этой патологии с хронической гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [1, 7]. Клинически ПБ связан и с другим грозным заболеванием – аденокарциномой пищевода. Тревожный рост в странах Европейского союза и Америки этих неоплазий на 600% за последние 25 лет показывает, что ПБ также увеличился, так как это патологическое состояние является основным фактором риска для этих злокачественных новообразований [4, 6]. На связь с ПБ в этих странах приходится не менее 50% всех случаев рака пищевода [5]. В РФ от 7 до 20% диагностированного рака пищевода имеют признаки аденокарциномы [3, 7]. Это подчеркивает важность более глубокого понимания причинно-следственных связей и факторов, приводящих к эпителиальной метаплазии и актуальность поиска новых подходов к диагностике и лечению ПБ.

В настоящее время сохраняющийся в мире повышенный интерес к ПБ обусловлен тем, что рак пищевода находится на 6-м месте в структуре мировой смертности от злокачественных заболеваний [2, 4], а по сравнению с общей популяцией риск развития аденокарциномы при ПБ увеличивается в 20–60 раз [3, 9]. В эндоскопическом скрининговом исследовании здоровых пациентов, проведенном D.K. Rex et al. (2003) ПБ был обнаружен у 8,3% пациентов с периодической изжогой и у 5,6% пациентов, не предъявляющих жалоб [19].

Результаты ряда ретроспективных исследований изучения 5-летней выживаемости пациентов после выявления аденокарциномы на основании скрининга в бессимптомных популяциях по сравнению с диагностикой после соответствующих жалоб варьируют, соответственно, от 100% [14] до 13% [16].

Одна из этиологических концепций развития ПБ связана с широким применением с конца 80-х годов XX в. антагонистов гистаминовых рецепторов и ингибиторов протонной помпы для лечения ГЭРБ, длительное употребление которых понижали pH желудочного сока, что в сочетании с воздействием желчи и желчных кислот при рефлюксе содержимого 12-перстной кишки индуцировало появление эпителиальной метаплазии в пищеводе [2, 3, 6].

Согласно руководящим принципам диагностики ПБ, опубликованным в 2014 г. и основанных на мета-анализе, стратификация риска эпителиальной метаплазии связывается с курящими мужчинами, 50–60 лет, имеющими избыточную массу тела, хроническую ГЭРБ и/или грыжу пищеводного отверстия диафрагмы и длительную (более 13 лет) изжогу [6, 10]. Показано, что эндоскопическая абляционная терапия является эффективным средством в снижении риска появления злокачественного новообразования [8, 10].

В основе современной парадигмы диагностики ПБ лежит проведение двух исследований – эндоскопического и морфологического, грамотное проведение которых значительно снижает риск развития аденокарциномы пищевода, ассоциированной с ПБ.

Цель сообщения: представить современные эндоскопические технологии в диагностике и лечении пациентов с ПБ и оценить их эффективность на основании обобщения собственного опыта медикаментозного и эндоскопического лечения пациентов с эпителиальной метаплазией пищевода.

Материалы и методы. За период 2011–2015 гг. в эндоскопическом отделении ФГКУ «1477 ВМКГ» МО РФ проведено обследование 17 пациентов с подозрениями на эпителиальную метаплазию. Характеристика группы исследования:

- возраст от 45 до 66 лет;
- женщины – 10 чел. (58,82%);
- мужчины – 7 чел. (41,18%);
- тонкокишечная метаплазия – 7 чел. (41,18%);
- толстокишечная метаплазия – 7 чел. (41,18%);
- желудочная метаплазия – 3 чел. (17,64%).

Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) проводилась с последующей хромокопией и прицельным биопсированием посекторально, с забором не менее восьми биоптатов.

Проведение хромокопии проводилось в три этапа:

1. Обработка участка пищевода АЦЦ;
2. Окрашивание метиленовым синим;
3. Прицельная биопсия из окрашенного участка (метаплазия приобретает синий цвет).

Диагноз подтверждался на основе гистологического заключения.

Абляция выполнена аргонплазменным коагулятором ЭХВЧарК 120-01 ЭФА-М при мощности 80 ватт и скорости потока 2,5 литра.

Результаты и обсуждение

Диагностика. Наиболее эффективным методом диагностики ПБ является эндоскопическое исследование с проведением прицельной эзофагобиопсии слизистой пищевода. В отличие от других методов, которые только позволяют предположить диагноз, ФГДС позволяет с высокой степенью вероятности установить его [12, 16]. Слизистая пищевода в норме имеет бледный светло-розовый оттенок, складки ее средние по величине при наполнении пищевода легко расправляются. Зона эпителиальной метаплазии хорошо визуализируется в виде очагов гиперемии. Характерными эндоскопическими признаками наличия ПБ являются:

- Наличие красноватой или ярко-розовой окраски («языки пламени») слизистой оболочки в терминальном отделе пищевода разной протяженности. В 2–4 см от кардии расположен участок патологически измененной слизистой. Он может выглядеть как сплошной промежуток, располагаться циркулярно или в виде языков пламени яркой окраски, идущих немного проксимальнее кардии, постепенно уменьшающихся в поперечнике. Между этими участками расположена гладкая глянцевиная бледноватая неизменная поверхность слизистой оболочки пищевода.

- Наличие язвы в стенках пищевода. Язва окружена воспалительным венчиком, имеющим яркую розовую или красную окраску. Ширина этого венчика может быть разной на фоне нормальной бледноватой слизистой оболочки.

- Начальные изменения эпителия: пищевод имеет «бархатистую» рыхлую слизистую, розово-красной или красной окраски.

При описанных изменениях хорошо заметна граница между типами слизистой, даже при слабо выраженных воспалительных изменениях. У некоторых пациентов можно обнаружить сочетание нескольких видов дисплазии слизистой.

Следует отметить, то на практике важна эндоскопическая оценка протяженности ПБ, ориентиром которой является гастроэзофагеальный переход. Для оценки циркулярного поражения ПБ (С, расстояние между желудочно-пищеводным переходом и проксимальной границей циркулярного сегмента

ПБ) и максимальной протяженности по складкам (М, расстояние между пищеводно-желудочным переходом и проксимальной границей самого длинного «языкоподобного» сегмента ПБ) используют Пражские критерии (2004 г.).

Так, циркулярное поражение выше 3 см от кардии и язычок протяженностью 5 см выше кардии описываются как С3М5; язычок на 3 см выше кардии без циркулярного поражения – С0М3. Сложности в оценке возникают при грыже пищеводного отверстия диафрагмы, стриктурах пищевода, опухолях. При любом размере интестинальной метаплазии при ПБ может быть участок неоплазии (дисплазии), поэтому необходимо выделять не только короткий сегмент ПБ, но и ультракороткий и микроскопический (рис. 1).

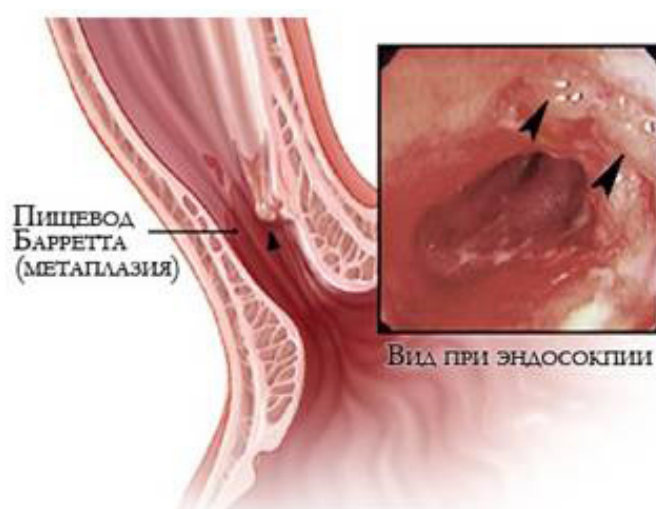


Рис. 1. Пищевод Барретта: эпителиальная метаплазия.

Одной из важных задач эндоскопического исследования является взятие биопсийного материала для дальнейшего морфологического исследования с целью подтверждения наличия метаплазии и обнаружения участков аденокарциномы. Тип цилиндроклеточной метаплазии и потенциальный риск трансформации в аденокарциному при ПБ определяется при морфологическом исследовании биоптатов, полученных при эндоскопическом исследовании. Эффективность морфологической диагностики зависит от точности выполнения взятия биопсийного материала при очаговом распределении участков метаплазии (рис. 2).

Ключевыми ориентирами эндоскопической диагностики ПБ являются определение зон пищеводно-желудочного соединения (соединения мышечных слоев пищевода и кардиального отдела желудка), зубчатой, или Z-линии, разделяющей многослойный плоский эпителий пищевода от цилиндрического эпителия желудка, и границ участка метаплазии (рис. 3).

Новые технологии последних лет позволили в значительной степени увеличить диагностическую точ-

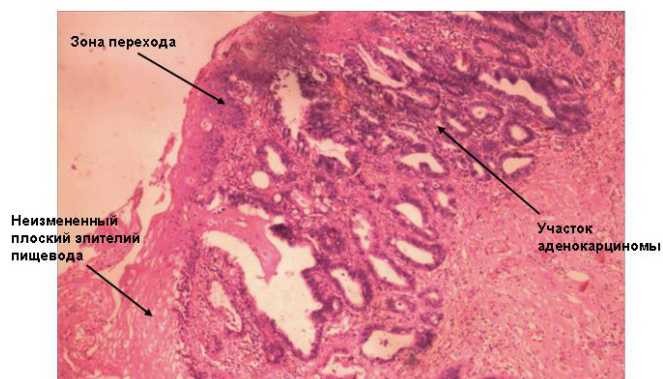


Рис. 2. Аденокарцинома, ассоциированная с пищеводом Барретта

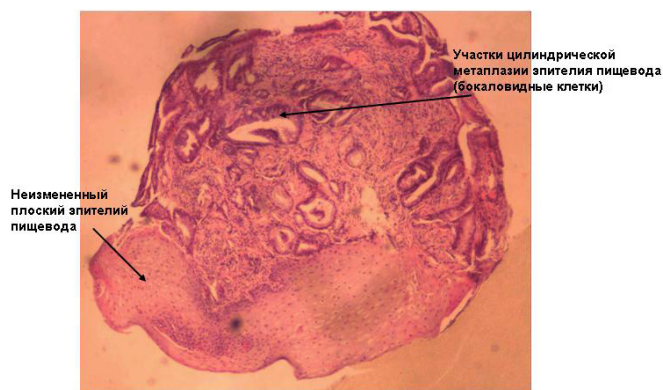


Рис. 2. Цилиндрическая метаплазия эпителия пищевода

ность проводимых процедур. Тем не менее, вопрос о наиболее оптимальном диагностическом алгоритме до настоящего времени остается нерешенным, а данные об эффективности указанных методик зачастую противоречивы [13, 15, 17].

Лечение

В настоящее время существуют 3 основных парадигмы лечения ПБ: консервативная терапия, оперативное лечение и комбинированные методы. Однако до сих пор в научной литературе нет однозначных данных об их эффективности. Опубликованные данные о возможности обратного развития очагов ПБ в результате медикаментозной терапии достаточно противоречивы. Результаты ряда авторов свидетельствуют о том, что длительный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) способен привести не только к купированию рефлюксной симптоматики, но и индуцировать частичную регрессию цилиндрического эпителия и замещение его нормальным многослойным плоским эпителием [9, 10, 12, 14].

В случаях, когда ввиду большой площади поражения не представляется возможным одномоментно провести коагуляцию всего метаплазированного эпителия, процедура проводится повторно (всего до 3 раз). Диагноз был гистологически подтвержден у восьми пациентов (47,05%). Во всех выявленных случаях ПБ определен с коротким сегментом, размером менее 2 см.

В 5 случаях, когда лекарственная терапия в максимальных дозировках не принесла ожидаемого эффекта, больным предложена аргонплазменная коагуляция (АПК). Серьезных осложнений, а также побочных эффектов, связанных с АПК у пациентов не отмечено. Среднее время первого АПК сеанса составило 2 мин.

При контрольном эндоскопическом исследовании через 30 дней с момента проведения аргонплазменной коагуляции установлено, что у 4 пациентов (80%) достигнута полная гистологическая эрадикация.

Сохранение зон метаплазии наблюдалось у одного пациента (20%). Тем не менее, отмечена положительная динамика морфологических данных — уменьшение распространенности зон метаплазии. В данном случае АПК была проведена повторно.

В результате проведенного эндоскопического исследования всей группе пациентов через 60 дней с повторным взятием биопсийного материала установлено отсутствие метаплазии. В течение одного года наблюдения после проведенных манипуляций отмечена регрессия выявленных изменений в 100% случаев.

Пациенты с метаплазией пищевода находятся под постоянным наблюдением врача-гастроэнтеролога и регулярно проходят эндоскопическое исследование с прицельной биопсией для уточнения степени перерождения клеток слизистой оболочки (дисплазия или метаплазия). Каждое посещение и последующее обследование назначает врач согласно тяжести изменений слизистой. Пациенты, у которых был установлен синдром Барретта без перехода в дисплазию, проходят специализированное обследование раз в 2–3 года.

Существуют два принципиально противоположных направления терапии ГЭРБ, осложненной ПБ — хирургическое и консервативное. Обе концепции предполагают устранение основного патогенетического звена заболевания — желудочно-пищеводного рефлюкса. Медикаментозная доктрина подразумевает подавление секреторной функции желудка, в то время как оперативная — восстановление естественных и создание дополнительных механизмов антирефлюксного барьера.

Поскольку ПБ является следствием выраженного и длительного гастроэзофагеального рефлюкса, лечебные манипуляции направлены на его редукцию для купирования симптомов и предупреждения прогрессии в аденокарциному, что осуществляется с помощью ингибиторов кислотности. Недавние исследования показали преимущества ингибиторов протонной помпы (ИПП) над антагонистами H₂-рецепторов в торможении процессов развития дисплазии при ПБ. На фоне терапии H₂-блокаторами показано возрастание клеточной пролиферации в биоптатах при интестинальной метаплазии.

Однако и с помощью ИПП полной нормализации рН в слизистой пищевода удается добиться не всегда. Нормализация рН внутри слизистой оболочки необходима для уменьшения скорости клеточной пролиферации, поэтому больным с ПБ нередко требуются большие дозы ИПП. Предполагается, что длительная терапия ИПП уменьшает риск прогрессии болезни, особенно в сочетании с абляцией участков измененной слизистой оболочки пищевода.

Метод аргонплазменной коагуляции (АПК) пищевода. АПК, как один из видов абляции, представляет собой метод монополярной высокочастотной хирургии. Оригинальность метода АПК заключается в том, что энергия тока высокой частоты передается на ткань бесконтактным способом при посредстве ионизированного электропроводящего газа – аргона (аргоновая плазма). Выходящая из отверстия АПК-зонда струя плазмы образует на дистальном конце аргонное облако, которое ионизируется подаваемым высокочастотным напряжением в несколько тысяч вольт до возникновения между наконечником зонда и поверхностью ткани аргонплазменной дуги. По этой дуге энергия тока высокой частоты бесконтактно передается на подлежащий коагуляции участок ткани. Физический принцип, положенный в основу АПК-метода, позволяет получать однородные зоны коагуляции и десикации (высушивания) при контролируемой глубине проникновения, которая по данным измерения *in vivo* и *in vitro* не превышает 3 мм, что практически исключает риск перфорации стенки пищевода.

Выводы:

1. АПК является эффективным и безопасным методом эндоскопической абляции очагов метаплазии слизистой пищевода, что полностью подтверждается гистологическим исследованием.
2. Гистологическая эрадикация ПБ размером от 1 до 2 см после проведения АПК у большинства пациентов полная.
3. Использование АПК в сочетании с курсовым приёмом ИПП позволяет избежать выполнения оперативного вмешательства и обусловленных им негативных последствий.
4. АПК применима как для плоского остаточного эпителия с синдромом Барретта, так и для небольших участков ткани с синдромом Барретта.
5. Для данной группы пациентов необходимо долгосрочное наблюдение.

Таким образом, применение аргонплазменной коагуляции в лечении метаплазии пищевода способно дать хорошие отдаленные результаты при условии регулярного динамического наблюдения.

В целом метод АПК можно рассматривать как один из возможных перспективных методов лечения метаплазии слизистой (ПБ).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Белова Г., Соколов И., Будзинский А. Алгоритм диагностики и лечения пациентов с пищеводом Барретта // Клиническая эндоскопия, 2008. №1(14). С. 33-9.
2. Бурмистров М.В., Сигал Е.И., Иванов А.И., Бродер И.А., Морошек А.А. Диагностика и лечение пищевода Барретта на современном этапе / Матер. I межд. конф. по торако-абдоминальной хирургии. М., 2008. С. 200.
3. Бурмистров М.В., Сигал Е.И., Иванов А.И., Бродер И.А., Морошек А.А. Результаты лечения пищевода Барретта как осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с помощью малоинвазивных технологий / Сб. матер. XI Моск. межд. конгр. по эндоск. хир. М., 2007. С. 80-1.
4. Грунд К.Е., Циндель К., Фарин Г. Практические указания по применению метода аргонплазменной коагуляции (АРС) в «гибкой» эндоскопии // Эндоскопия сегодня. 1996. №4. С. 338-43.
5. Грунд К.Е., Циндель К., Фарин Г. Применение метода аргонплазменной коагуляции (АРС) в «гибкой» эндоскопии // Немецкий еженедельный медицинский журнал. 1997. №122. С. 432-8.
6. Дауглус А. Медикаментозная профилактика озлокачествления пищевода Барретта: мы уже у цели? // Клинич. гастроэнтер. и гепатол., 2010. № 2(3). С. 68-70
7. Иванов А.И., Бурмистров М.В., Морошек А.А. Лечение облигатного предрака пищевода с помощью эндохирургических технологий // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья, 2007. №29. <http://ns.vsmia.ac.ru/publ/vest/029/site/index.html>.
8. Кашин С.В., Зеевальд Ш., Иваников И.О., Нионов Е.Л. Пищевод Барретта: современные возможности диагностики, терапии и снижения риска развития рака // Доказательная гастроэнтерология, 2012. №2. С. 9-21.
9. Морошек А.А., Бродер И.А., Бурмистров М.В. Комбинированное лечение пищевода Барретта // Медицинская наука и образование Урала, 2008. №3. С. 48-50.
10. Сторек Д., Грунд К.Е., Шютц А. и др. Аргонплазменная коагуляция в «гибкой» эндоскопии - замена лазеру? // Эндоскопия сегодня. 1994. №2. С. 163-70.
11. Япарова Е.Д., Пантелеймонова И.Л., Романюха И.В. Некоторые особенности рентгенологической картины скользящих (аксиальных) грыж пищеводного отверстия диафрагмы и их диагностика у пациентов с ГЭРБ // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2012. № 1-2 (47-48). С. 127-30.
12. Alsalahil O., Dobrianl A.D. Proton Pump Inhibitors: The Culprit for Barrett's Esophagus? Front Oncol. 2014; 4: 373.
13. Brown L.M., Devesa S.S., Chow W-H. Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. J Natl Cancer Inst., 2008; 100(16): 1184-7.

14. Corley D.A., Levin T.R., Habel L.A. et al. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. *Gastroenterology*, 2002; 122: 633-40.
15. Gilbert E.W., Luna R.A., Harrison V.L., Hunter J.G. Barrett's esophagus: a review of the literature. *J Gastrointest Surg.*, 2011; 15(5): 708-18.
16. Hofstetter W.L., Peters J.H., De Meester T. et al. Long-term outcome of antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus. *Ann Surg.*, 2001; 234: 532-9.
17. Huo X., Juergens S., Zhang X., Rezaei D., Yu C., Strauch E.D. et al. Deoxycholic acid causes DNA damage while inducing apoptotic resistance through NF- κ B activation in benign Barrett's epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*, 2011; 301(2): G278-8610.1152/ajpgi.00092.2011
18. Nasr A.O., Dillon M.F., Conlon S., Downey P., Chen G., Ireland A. et al. Acid suppression increases rates of Barrett's esophagus and esophageal injury in the presence of duodenal reflux. *Surgery*, 2012; 151(3): 382-90.
19. Rex D.K., Cummings O.W., Shaw M. et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology*, 2003; 125: 1670-7.

A.G. Petrov

BARRETT'S ESOPHAGUS: MODERN TECHNOLOGIES ENDOSCOPIC DIAGNOSIS AND TREATMENT

Federal State Treasury Institution «1477 Naval Clinical Hospital» Russian Defense Ministry, Vladivostok.

Barrett's esophagus (BE) is one of the most serious complications of GERD and is acquired pathological condition resulting from damage to the stratified squamous epithelium that normally lines the distal esophagus, and its replacement with metaplastic columnar epithelium. The key method of diagnosis of BE is endoscopy with carrying out sighting biopsy esophageal mucosa. The purpose of the message: to present the current endoscopic techniques in the diagnosis and treatment of patients with Barrett's esophagus and evaluate their effectiveness on the basis of summarizing his own experience of medical and endoscopic treatment of patients with epithelial metaplasia of the esophagus. Modern paradigm in the field of endoscopic methods for the diagnosis and treatment of epithelial dysplasia can significantly reduce the risk of developing esophageal adenocarcinoma associated with BE.

Keywords: Barrett's esophagus (BE), gastroesophageal reflux disease (GERD), dysplasia, fibrogastroduodenoscopy (EGD), argon-plasma coagulation (APC).

Citation: Petrov A.G. Barrett's esophagus: modern technologies endoscopic diagnosis and treatment. *Health. Medical ecology. Science.* 2015; 2(60): 67-72. URL: <https://yadi.sk/i/cZr3tVn8fPs5k>

Сведения об авторе

Петров Андрей Геннадьевич, заведующий эндоскопическим отделением ФГКУ «1477 ВМКГ» МО РФ – врач-эндоскопист высшей категории. 690005, Владивосток, ул. Ивановская, д. 4. Тел. сот. 89147079674.

Миронова А.В., Коршукова О.А.

ФАКТОРЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ ЭНТЕРОКОККОВ

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток.

Энтерококки являются типичными синантропными микроорганизмами, которые в процессе эволюции хорошо приспособились к выживанию в кишечнике, вагинальной и ротовой полости. Однако большинство энтерококков обладают способностью легко приобретать, накапливать и обмениваться внехромосомными элементами кодирования вирулентности и генами устойчивости к антибиотикам, что дает им возможность выживать при неблагоприятных условиях окружающей среды и обуславливает их растущее значение как нозокомиальных возбудителей. Цель настоящего обзора – раскрыть современные представления о факторах патогенности энтерококков. Приобретение и распространение множественной лекарственной устойчивости энтерококков вследствие селективного давления антибиотиков на нормальную микрофлору в процессе интенсивной, часто нерациональной, антибиотикотерапии является серьезной клинической и экологической проблемой современной медицины.

Ключевые слова: энтерококки, вирулентность, гемолизин, желатиназа, поверхностный белок, агрегативная субстанция, внеклеточный супероксид.

Цитировать: Миронова А.В., Коршукова О.А. Факторы вирулентности энтерококков // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. №2(60). С. 73-78. URL: <https://yadi.sk/i/IDR2bRqLfPs6M>

Введение. Энтерококки широко распространены в природе, являясь представителями нормального микробиоценоза у человека и животных. В течение многих лет они не рассматривались в качестве клинически значимых возбудителей инфекционной патологии [3, 12, 20]. Однако в последние годы энтерококки стали предметом пристального внимания клинической микробиологии вследствие их возрастающей роли в этиологии внутрибольничных (нозокомиальных) инфекций [11]. Их все чаще стали выделять из клинического материала при различных патологических состояниях. Энтерококки являются одним из наиболее распространенных участников развития анаэробно-аэробных микст-инфекций. Являясь факультативными аэробами, они способны эффективно стимулировать рост облигатно-анаэробных патогенов, усиливая их вирулентный потенциал [11]. Некоторые штаммы этих микроорганизмов в процессе эволюции приобрели ряд факторов патогенности и способность вызывать серьезные инфекционные заболевания с уровнем смертности до 61% [17]. Важным обстоятельством, способствующим этому, несомненно,

была их естественная (врожденная) и приобретенная резистентность к наиболее часто используемым антимикробным препаратам [4, 5, 16]. Возникновение и распространение резистентности энтерококков вследствие селективного давления антибиотиков на нормальную микрофлору в процессе интенсивной, часто нерациональной, антибиотикотерапии является серьезной клинической и экологической проблемой [6, 18]. Риск смерти пациентов от инфекций, вызванных ванкомицин-резистентными энтерококками, достигает 75%. Многочисленные исследования были посвящены в последние годы к этой теме.

Цель настоящего обзора – раскрыть современные представления о факторах патогенности энтерококков.

Таксономия и свойства энтерококков

С момента открытия в 1889 г. энтерококков их таксономическое положение вызывало много споров. В течение почти 100 лет энтерококки входили в состав рода *Streptococcus*. С 1984 г. было решено выделить отдельный род *Enterococcus* и включить в состав семейства *Enterococcaceae*.

Таблица 1

Известные виды энтерококков, входящие в род *Enterococcus* и их ареал обитания [по 1]

Группа	Виды	Ареал обитания	Патогенность для человека
<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	Человек, животные растения, насекомые	Да
	<i>E. haemoperoxidus</i>	Водоемы	
	<i>E. moraviensis</i>	Водоемы	
	<i>E. silesiacus</i>	Питьевая вода	
	<i>E. termitis</i>	Термиты	
	<i>E. cacciae</i>	Человек	
<i>E. faecium</i>	<i>E. faecium</i>	Человек, животные растения, насекомые	Да
	<i>E. durans</i>	Человек, животные растения, насекомые	Да

	<i>E. hirae</i>	Животные, растения	
	<i>E. mundtii</i>	Почвы, растения	Да
	<i>E. villorum</i>	Животные	
	<i>E. canis</i>	Животные	
	<i>E. ratti</i>	Животные	
	<i>E. asini</i>	Животные	
	<i>E. phoeniculicola</i>	Животные	
	<i>E. canintestini</i>	Животные	
	<i>E. thailandicus</i>	Человек, животные	
<i>E. avium</i>	<i>E. avium</i>	Человек, животные	Да
	<i>E. pseudoavium</i>	Человек	
	<i>E. malodoratus</i>	Человек, животные	
	<i>E. raffinosus</i>	Человек	Да
	<i>E. gilvus</i>	Человек	
	<i>E. pallens</i>	Человек	
	<i>E. hermanniensis</i>	Животные	
	<i>E. devriesei</i>	Собаки	
	<i>E. viikkiensis</i>	Животные	
<i>E. gallinarum</i>	<i>E. gallinarum</i>	Человек, животные, растения, насекомые	Да
	<i>E. casseliflavus</i>	Человек, животные, растения, почва	Да
<i>E. cecorum</i>	<i>E. cecorum</i>	Животные	
	<i>E. columbae</i>	Животные	
Вне групп	<i>E. saccharolyticus</i>	Животные	
	<i>E. aquimarinus</i>	Морская вода	
	<i>E. sulfureus</i>	Растения	
	<i>E. dispar</i>	Животные	
	<i>E. italicus</i>	Человек	
	<i>E. camelliae</i>	Растения	

Однако в современной научной литературе до сих пор можно встретить термин «фекальные стрептококки» (*S. faecalis* и *S. faecium*) как отголоски устаревшей таксономической классификации Д. Шермана 1937 г. В наше время этот род включает более 36 видов грамположительных, каталазо-отрицательных, неспорообразующих, факультативно-анаэробных микроорганизмов, гетерогенных по фенотипическим свойствам, которые на основании молекулярно-генетических признаков разделены на 5 групп (табл. 1).

Энтерококки имеют овальную или сферическую форму, располагаются попарно или цепочкой. Подвижность не является родовым признаком *Enterococcus*: например, *E. gallinarum* и *E. casseliflavus* – подвижны, а *E. asini* и *E. phoeniculicola* – нет. Большинство видов энтерококков растут в диапазоне температур от 5 до 50°C в 6,5% растворе NaCl при pH 9,6 и выживают при 60°C в течение 30 мин [7, 9, 15].

В то время как большинство *Enterococcus spp.* являются синантропными микроорганизмами, некоторые из них являются оппортунистическими патогенами человека. В клиническом материале от человека чаще других видов встречаются *E. faecalis*,

E. faecium, *E. gilvus*, *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. raffinosus*, *E. avium* и *E. pallens*. Длительное время данные микроорганизмы рассматривали в качестве условно-патогенных бактерий, способных вызывать аутоинфекцию, а при накоплении в окружающей среде – приводить к экзогенному инфицированию. Спектр клинических изолятов энтерококков показывает меньшее видовое разнообразие, чем виды *Enterococcus spp.*, полученные из окружающей среды и других источников. В последнее десятилетие возросла клиническая роль двух видов энтерококков – *E. faecalis* и *E. faecium* – как нозокомиальных патогенов [17, 21]. По данным европейских исследователей в 2010–2011 гг. свыше 80% изолятов клинических проб из кишечника человека приходилось на долю *E. faecalis* и 5–10% – на *E. faecium*, в том числе, инфекций мочевыводящих путей, эндокардита, бактериемии, инфекций новорожденных, центральной нервной системы, брюшной и тазовой полостей [8, 13, 23]. *E. faecalis* – наиболее частый вид энтерококков, который выделяется при исследованиях микрофлоры влагалища 25,3% здоровых женщин [10, 24].

Большинство инфекций, вызываемых энтерококками, носит эндогенный характер и обусловлено инвазией микроорганизмов при избыточной коло-

низации данными бактериями сайтов прикрепления. Исследованиями убедительно показана возможность возникновения нозокомиальной инфекции, особенно при высокой частоте применения цефалоспоринов широкого спектра действия [9, 11].

В связи с этим особую озабоченность вызывает антибиотикорезистентность среди некоторых видов энтерококков, в частности, устойчивость к аминогликозидам и цефалоспорином или приобретенная устойчивость ко многим другим антибиотикам, наиболее заметным из которых является ванкомицин, который был впервые введен в практику в 1972 г., а уже через 15 лет впервые были обнаружены энтерококки, устойчивые к этому антибиотику [15]. Наибольшее внимание привлекает *E. faecium*, который проявляет мультирезистентность к широкому спектру антибиотиков [14], а также *E. микозе*, *E. casseliflavus*, *E. durans*, *E. gallinarum*, и *E. Raffinosus*, выделенные от пациентов с энтерококковыми инфекциями [17, 28, 30].

Вирулентность энтерококков

В настоящее время установлено, что вирулентность энтерококков регулируется генами, кодирующими вирулентность, находящимися в особых регионах генома, которые именуются островками патогенности (pathogenicity islands, PAI) [29].

Вирулентность *Enterococcus spp.* определяют ряд механизмов, лежащие в основе патогенеза соответствующих инфекционных заболеваний: (1) способность к агрегации; (2) способность к адгезии к различным белкам внеклеточного матрикса, в том числе тромбоспондину, лактоферрину и витронектину; и (3) способность к образованию биопленок [15, 17, 25].

Ряд исследований, проведенные в последние десятилетия выявили различные факторы вирулентности, лежащие в основе реализации механизмов патогенности инфекций, ассоциированных с *Enterococcus spp.* [18, 22, 23, 26] (табл. 2).

Таблица 2

Механизмы патогенеза и факторы вирулентности *Enterococcus spp.*

Механизмы патогенеза	Факторы вирулентности	<i>Enterococcus spp.</i>	Действие	Источник
Агрегация	AGG	<i>E. faecalis</i>	Увеличивает гидрофобность поверхности энтерококков	Eaton et al., 2002
	ACE	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	Распознает адгезивные молекулы матрикса; Связывает коллаген	Hallgren et al., 2008; Shankar et al., 2001
Адгезия	ESP	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	Улучшает адгезию, колонизацию и защиту от иммунной системы	Shankar et al., 2002; Mannu et al., 2003; Billström et al., 2008
Образование биопленок	EBP	<i>E. faecalis</i>	Формирование пилей	Singh et al., 2007
	AIP	<i>E. faecalis</i>	Обеспечивает <i>quorum sensing</i> в биопленке	Golbetti et al., 2007
	Цитолизин (гемолизин)	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	Токсин с бактерицидным действием на другие микроорганизмы	Koch et al., 2004; Garsin et al., 2001
	Гиалуронидаза	<i>E. faecalis</i>	Участие в образовании биопленки, обеспечивают питание энтерококков	Semedo et al., 2003 Vergis et al., 2002 Mohamed et al., 2002
	Желатиназа	<i>E. faecalis</i>		
	Стеринпротеаза	<i>E. faecalis</i>		

Гемолизин – цитолитический белок, способный лизировать эритроциты человека, лошади и кролика. Гемолизин продуцируют штаммы энтерококка, которые продемонстрировали высокую вирулентность в экспериментальных исследованиях у животных и в клинических условиях у человека. [5,21,22], продукция гемолизина ассоциируется с повышением тяжести инфекционного процесса [23]. Гемолизин выявляется при посеве энтерококка на питательный агар на основе бульона из говяжьего сердца с добавлением 5% крови лошади. Чашки Петри инкубируются в CO₂ камере при температуре в 37°C с контролем через 24 и 48 часов. Четкая зона гемолиза вокруг колоний микроорганизмов позволяет говорить о наличии гемолизина [24]. Экспрессия гемолизина или цитолизина определяется двухкомпонентной регулирующей системой через *quorum sensing* [19].

Желатиназа – протеаза, продуцируемая энтерококками, которая способна гидролизовать желатин, коллаген, казеин, гемоглобин и другие пептиды [25]. Было показано, что желатиназа, продуцируемая штаммами *E. faecalis*, отвечает за вирулентность микроорганизма при экспериментальном эндокардите у животных [26]. Способность продуцировать желатиназу в лабораторных условиях может быть выявлена при посеве энтерококков на среду из свежеприготовленного пептон-дрожжевого экстракта-агара, содержащего желатиновые пластинки. Чашки Петри инкубируют при 37°C в течение ночи, затем охлаждают до комнатной температуры в течение двух часов. Наличие зон гало вокруг колоний свидетельствует о положительном результате [24, 27].

Энтерококковый поверхностный белок (ESP) – это связанный с клеточной стенкой микроорганизма протеин, чаще обнаруживаемый у штаммов,

перешедших в патогенную форму, чем у сапрофитных энтерококков [4]. ПЦР амплификация гена ESP может быть выполнена при помощи праймеров ESP11 (5'-TTGCTAATGCTAGTCCACGACC-3') и ESP 12 (5'-GCGTCAACACTTGCATTGCCGAA-3'), которые соответствуют нуклеотидным позициям 1217–1238 и 2149–2171 соответственно, внутри N-терминала ESP [4, 19]. Микст для ПЦР реакции состоит из 250 нг DNA; по 0.2 µL dATP (2'-диоксиаденозин 5'-трифосфат), dCTP (2'-диоксицитозин 5'-трифосфат), dGTP (2'-диоксигуанозин 5'-трифосфат), dTTP (2'-диокситимидин 5'-трифосфат); 2.5 mM MgCl₂; и 2.5 U AmpliTaq DNA полимеразы в 1 x реакционном буфере [4, 28].

Образцы проходят инициальную денатурацию при 95°C в течение двух минут и подвергаются 30 циклам денатурации (94°C в течение 45 сек), отжига (63°C в течение 45 сек) и расширения (72°C в течение одной мин). Пять микролитров амплификационной смеси должны быть смешаны с загрузочным буфером геля и подвергали электрофорезу в один процент агарозном геле. Продукты реакции могут быть визуализированы с помощью окрашивания бромидом этидия. ДНК из культуры *E. faecalis* MMH594 и FA2-2 может быть использован в качестве положительного и отрицательного контролей соответственно для гена ESP [4, 19, 28].

Показано, что ESP увеличивает антибио-резистентность *E. faecalis* в мочевом пузыре при экспериментальных инфекциях мочевыводящих путей. Для исследования были взяты ESP положительный штамм *E. faecalis* и изогенный ESP-дефицитный мутантный штамм. В ходе исследования, группы мышей заражали трансуретрально в дозе 100000 CFU ESP содержащего и контрольного штамма. Через 5 дней бактерии были подсчитаны в моче, мочевом пузыре и почках. У экспериментальных мышей, зараженных штаммом *E. faecalis*, содержащим ESP, обнаружено достоверно большее число бактерий. Сделан вывод о том, что ESP способствует фиксации *E. faecalis* к эпителию мочевого пузыря [4, 7, 28].

Агрегативная субстанция (AGG) является феромон-индуцируемым поверхностным белком *E. faecalis*, который способствует образованию агрегатов спаривания во время конъюгации бактерий [22]. AGG является медиатором эффективного энтерококкового контакта донор-реципиент для осуществления трансфера плазмиды. В естественных условиях, AGG может участвовать в патогенезе энтерококковой инфекции посредством ряда механизмов [30]. К различным функциям, приписываемым AGG, в дополнение к продвижению межклеточного контакта, является адгезия к клеткам-хозяевам, включая адгезию к белкам внеклеточного матрикса белков и увеличение гидрофобных свойств поверхности клетки. Было установлено, что энтерококки, обладающие AGG, значительно более резистент-

ны к фагоцитозу, чем изогенные AGG-отрицательные штаммы, в связи с угнетающим воздействием на дыхательный обмен (производство активных форм кислорода) в макрофагах [21, 22].

Коллаген-связывающий белок (ACE) – это коллаген, связывающий MSCRAMM (Microbial surface component recognizing adhesive matrix molecule) что можно перевести, как микробные поверхностные компоненты, распознающие адгезивные молекулы матрикса. Этот фактор вирулентности присутствует как у сапрофитных, так и патогенных штаммах энтерококков [3, 25]. При энтерококковой инфекции у человека производятся антитела к ACE, которые блокируют адгезию протеинам экстрацеллюлярного матрикса *in vitro* [8, 25]. Этот компонент вирулентности выделен в 90% наблюдений при эндокардите энтерококковой этиологии, что подтверждает его экспрессию *in vivo*. Аналог ACE, обозначенный как АСМ, выделен в культуре *E. faecium* [8, 27].

Капсульные полисахариды и углеводы клеточной стенки бактерий. Оперон, кодирующий синтез капсулярного полисахарида наиболее часто обнаруживается у патогенных вариантов *E. faecalis* [23]. Была определена химическая формула второго вида капсулярного полисахарида, находящегося на поверхности как *E. faecalis*, так и *E. faecium* [18]. В экспериментальном исследовании, проведенном на инфицированных энтерококками мышах, были показаны защитные свойства антител, вырабатываемых против очищенной углеводной фракции клеточной стенки энтерококков. Высказано предположение о возможном использовании данных антител для профилактики энтерококковых инфекций [12, 18]. Очищенная углеводная фракция клеточной стенки состоит из глицерола фосфата, глюкозы и остатков галактозы [18, 20, 23].

Внеклеточный супероксид. Изолированные от кровотока *E. faecalis* обладают способностями производить супероксид [11]. Производство супероксида, наблюдаемое при смешанных инфекциях с *Bacteroides fragilis* подкожной локализации, целесообразно для повышения выживаемости микроорганизма [19].

Заключение

В последние годы энтерококки привлекают все большее внимание как этиологические факторы внутрибольничных «супер-инфекций» у пациентов, получающих антибиотики. До недавнего времени эти обычные синантропы кишечника человека находились в неродственной таксономической связи со стрептококками и воспринимались «как микроорганизмы, не вызывающие инфекционный процесс». В настоящее время энтерококки рассматриваются как ведущие микроорганизмы, вызывающие внутрибольничные инфекции. Во многих странах в качестве препарата выбора при лечении инфекций

вызванных грамположительными бактериями применялся ванкомицин. Однако в последнее время по всему миру наблюдался рост штаммов энтерококков резистентных к этому антибиотику. Это создает серьезную проблему для лечения не только инфекций, вызываемых *Enterococcus spp.*, но и других патогенов, поскольку эта резистентность способна передаваться энтерококками как по горизонтали – к другим видам, но и наследоваться генетически.

Таким образом, сегодня необходимы дополнительные исследования и более глубокое изучение факторов вирулентности *Enterococcus spp.* для характеристики молекулярных и клеточных взаимодействий между организмом человека и энтерококками, которые приводят к внутривидовой передачи генетической лекарственной мультрезистентности и факторов вирулентности, а также для выработки актуальных стратегий профилактики и борьбы с распространением ванкомицин-устойчивых энтерококков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абашина В.П., Евдокимов Л.П., Хомичук Т.Ф., Семейкина Л.М. Эпидемиологические особенности внутрибольничной инфекции в Приморском крае // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. №4(58). С. 114-118.
2. Byappanahalli M.N., Nevers M.B., Korajkic A., Staley Z.R., Harwood V.J. Enterococci in the Environment. Microbiol Mol Biol Rev., 2012; 76(4): 685.
3. Billström H., Lund B., Sullivan Å., Nord C.E. Virulence and antimicrobial resistance in clinical *Enterococcus faecium*. Int J Antimicrob Agents, 2008; 32(4): 374.
4. Duh RW, Singh KV, Malathum K, Murray BE. In vitro activity of 19 antimicrobial agents against Enterococci from healthy subjects and hospitalized patients and use of an ace gene probe from *Enterococcus faecalis* for species identification. Microb Drug Resist., 2001; 7: 39-46.
5. Eaton T.J., Gasson M. J.A variant enterococcal surface protein ESP in *Enterococcus faecium*; distribution among food, commensal, medical, and environmental isolates. FEMS Microbiol. Lett., 2002; 216: 26-9.
6. Fisher K., Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. Microbiology, 2009; 155(6): 1749.
7. Garsin A.D., Sifri C.D., Mylonakis E. et al. A simple model host for identifying gram positive virulence factors. Proc Natl Acad Sci., 2001; 98: 10892-7.
8. Giridhara Upadhyaya P.M., Ravikumar K.L., Umamathy B.L. Review of virulence factors of enterococcus: An emerging nosocomial pathogen. Indian J Med Microbiol., 2009; 27: 301
9. Hacker J., Kaper J.B. Pathogenicity islands and the evolution of microbes. Annu Rev Microbiol., 2000; 54(2): 641-79.
10. Hancock L.E., Gilmore M.S. Pathogenicity of Enterococci: In gram positive pathogens. Am Soc Microbiol., 2000; 34(3): 251-8.
11. Hancock L.E., Gilmore M.S. The capsular polysaccharide of *Enterococcus faecalis* and its relationship to other polysaccharides in the cell wall. Proc Natl Acad Sci., 2002; 99(6): 1574-9.
12. Hass W., Shepard B.D., Gilmore M.S. Two-component regulator of *Enterococcus faecalis* cytolysin responds to quorum-sensing autoinduction. Nature, 2002; 415(7): 84-7.
13. Huebner J., Quaas A., Krueger W.A. et al. Prophylactic and therapeutic efficacy of antibodies to a capsular polysaccharide shared among Vancomycin-sensitive and -resistant enterococci. Infect Immun., 2000; 68: 4631-6.
14. Huycke M.M., Moore D., Joyce W. et al. Extracellular superoxide production by *Enterococcus faecalis* requires Demethylmenaquinone and is attenuated by functional terminal quinol oxidases. Mol Microbiol., 2001; 42: 729-40.
15. Hällgren A., Claesson C., Saeedi B., Monstein, H.-J., Hanberger, H., Nilsson, L.E. Molecular detection of aggregation substance, enterococcal surface protein, and cytolysin genes and in vitro adhesion to urinary catheters of *Enterococcus faecalis* and *E. faecium* of clinical origin. Int J Med Microbiol., 2009; 299(5): 323-32.
16. Koch S., Hufnagel M., Theilacker C., Huebner J. Enterococcal infections: host response, therapeutic, and prophylactic possibilities. Vaccine, 2004; 22: 822-30.
17. Marion A.K., Rose A.D., Timothy F.J. et al. Response to emerging infection leading to outbreak of Linezolid-resistant Enterococci. Emerg Infect Dis., 2007; 13(43): 1024-30.
18. Mannu L., Paba A., Daga E., Comunian R., Zanetti S., Dupre I., Sechi L. A. Comparison of the incidence of virulence determinants and antibiotic resistance between *Enterococcus faecium* strains of dairy, animal and clinical origin. Int J Food Microbiol., 2003; 88: 291
19. Mohamed J.A., Huang D.B. Biofilm formation by enterococci. J Med Microbiol., 2007; 56: 1581
20. McCormick J.K., Hirt H., Waters C.M. et al. Antibodies to a surface-exposed, N-terminal domain of aggregation substance are not protective in the rabbit model of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. Infect Immun., 2001; 69: 3305-14.
21. Mundy L.M., Sahm D.F., Gilmore M.S. Relationship between enterococcal virulence and antimicrobial resistance. J Clin Microbiol., 2000; 13: 513-22.
22. Nallapareddy S.R., Qin X., Weinstock G.M. et al. *Enterococcus faecalis* adhesion, Ace mediates attachment to extracellular matrix proteins collagen type IV and laminin as well as collagen Type I. Infect Immun., 2000; 68: 5218-24.

23. Nallapareddy S.R., Singh K.V., Duh R.W. et al. Diversity of ace, a gene encoding a microbial surface component recognizing adhesive matrix molecules, from different strains of *Enterococcus faecalis* and evidence for production of ace during human infections. *Infect Immun.*, 2000; 68: 5210-7.
24. Nallapareddy S.R., Weinstock G.M., Murray B.E. Clinical isolates of *Enterococcus faecium* exhibit strain-specific collagen binding mediated by Acm, a new member of the MSCRAMM family. *Mol Microbiol.*, 2003; 47: 1733-47.
25. Paulson I.T., Banerjee L., Myers G.S. et al. Role of mobile DNA in the evolution of Vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Science*, 2003; 299: 2071-4.
26. Semedo T., Santos M.A., Lopes M.F. et al. Virulence factors in food, clinical and reference enterococci: a common trait in the genus? *Syst Appl Microbiol.*, 2003; 26: 13
27. Shankar N., Baghdayan A.S., Gilmore M.S. Modulation of virulence within a pathogenicity island in Vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Nature*, 2002; 417: 746-50.
28. Shankar N., Lockatell C.V., Baghdayan A.S. et al. Role of *Enterococcus faecalis* surface protein ESP in the pathogenesis of ascending urinary tract infection. *Infect Immun.*, 2001; 69: 4366-72.
29. Tendulkar P.M., Baghdayan A.S., Shankar N. Pathogenic Enterococci: New developments in the 21 st Century. *Cell Mole Life Sci.*, 2003; 60: 2622-36.
30. Vergis E.N., Nathan S., Joseph W.C. et al. Association between the presence of Enterococcal virulence factors gelatinase, haemolysin and enterococcal surface protein and mortality among patients with bacteremia due to *Enterococcus faecalis*. *Clin Infect Dis.*, 2002; 35: 570-5.

A.V. Mironova, O.A. Korshukova

VIRULENCE FACTORS OF ENTEROCOCCI

Medical University «Vladivostok State Medical University», Vladivostok, Russia.

Enterococci are synanthropic typical microorganisms which process evolution is well adapted to survive in the intestine, mouth, and vaginal. However, the majority of enterococci have the ability to easily acquire, store and share extra chromosomal element encoding virulence and antibiotic resistance genes that enable them to survive in adverse environmental conditions and causes their growing importance as nosocomial pathogens. The purpose of this survey – to reveal the current understanding of the factors of pathogenicity of enterococci. Acquisition and dissemination of multidrug-resistant enterococci due to the selective pressure of antibiotics on the normal microflora in the process of intensive, often unsustainable, antibiotic therapy is a serious clinical and environmental problem of modern medicine.

Keywords: enterococci, virulence, hemolysin, gelatinase, surface protein aggregative substance, extracellular superoxide

Citation: Mironova A.V., Korshukova O.A. Virulence factors of enterococci. *Health. Medical ecology. Science.* 2015; 2(60): 73-78. URL: <https://yadi.sk/i/IDR2bRqLfPs6M>.

Сведения об авторах

Миронова Анастасия Владимировна – заведующая родильным отделением, врач оперирующий, акушер-гинеколог родильного отделения Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Районная больница поселка Ключи», Камчатский край, пос. Ключи, тел.: 89147823290, 84153421430, e-mail: anastasiamiro@mail.ru; (автор ответственный за переписку);

Коршукова Ольга Анатольевна – руководитель научного отдела ТГМУ, д.м.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии ТГМУ; Владивосток, ул. проспект Острякова, 2. Тел.: 89147909804, e-mail: doctor_cor51@mail.ru.

© О.В. Овчинникова, Е.К. Сиротинская, 2015 г.

УДК 616.36-002.576.858

О.В. Овчинникова, Е.К. Сиротинская

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МАРКЕРОВ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С СРЕДИ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА МНОГОПРОФИЛЬНОГО ЛЕЧЕБНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Федеральное государственное казначейское учреждение «1477 Военно-морской клинический госпиталь» МО РФ, г. Владивосток.

Одной из самых актуальных проблем отечественного и мирового здравоохранения являются профессиональные контакты с кровью. Для персонала медицинских учреждений и пациентов, которым выполняются инвазивные процедуры большую угрозу представляет контакт с возбудителями, передающимися через кровь. Заболеваемость этими инфекциями медицинских работников чаще всего носит внутрибольничный характер. В условиях растущего год от года количества заносов инфекционных

заболеваний в организации здравоохранения риск заражения медицинского персонала стабильно высок. Целью исследования явилось исследование частоты распространения маркеров вирусных гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС) среди различных групп медицинского персонала многопрофильного стационара на примере 1477 военно-морского клинического госпиталя. Выявлено, что инфицированность медицинского персонала ВГВ и ВГС находится на уровне средне-российских показателей (2% для ВГВ, 12% для ВГС). Показатель распространенности ВГ выше в категории среднего медицинского персонала. В группу профессионального риска заражения ВГ входят лица, имеющие большую парентеральную нагрузку и непосредственный гематологический контакт: хирурги, реаниматологи, операционные и процедурные медсестры, врачи клиничко-диагностических лабораторий.

Ключевые слова: вирусный гепатит В; вирусный гепатит С, медицинский персонал, лечебное учреждение.

Цитировать: Овчинникова О.В., Сиротинская Е.К. Распространенность маркеров вирусных гепатитов В и С среди медицинского персонала многопрофильного лечебного учреждения // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. №2(60). С. 78-82. URL: <https://yadi.sk/i/ucVnFPusfPs6f>

Введение

Одной из самых актуальных проблем отечественного и мирового здравоохранения являются профессиональные контакты с кровью. Для персонала медучреждений и пациентов, которым выполняются инвазивные процедуры большую угрозу представляет контакт с возбудителями, передающимися через кровь [8, 11, 12]. Парентеральные вирусные гепатиты В (ВГВ) и С (ВГС) являются одними из самых распространенных и опасных вирусных инфекционных заболеваний человека, что обусловлено высокой устойчивостью возбудителей во внешней среде и широким спектром клиничко-эпидемиологических особенностей. Истинная распространенность вирусных гепатитов (ВГ) значительно превышает регистрируемую заболеваемость. Россия относится к регионам с высоким уровнем распространенности ВГ, что представляет реальную угрозу для населения. По данным Коллегии Минздрава страны государственная значимость проблемы ВГ трансформировалась из медицинской в социальную и представляет реальную угрозу для национальной безопасности страны [7, 10].

В группе риска по данным заболеваниям находятся, прежде всего, медицинские работники, контактирующие с пациентами, имеющими различные гемоконтактные инфекции, в том числе протекающие латентно. Медицинский персонал лечебных учреждений относится к группе повышенного риска нозокомиального инфицирования вирусами – возбудителями гемоконтактных ВГ и составляет от 3 до 30% от всех заболевших в РФ, что подтверждается высоким показателем распространенности этих инфекций среди медработников [3, 9]. При этом в XXI в. так как наметился рост несчастных случаев и профессиональных заболеваний. При этом уровень общей заболеваемости среди медработников всегда был достаточно высоким. Основная причина связана с прямым контактом с больными, а также со спецификой условий труда. Медицинские работники болеют

вирусными гепатитами значительно чаще, чем взрослое население в целом [2, 5], их относят к профессиональной группе риска парентерального инфицирования [1, 4, 8].

Своеобразие экологических условий лечебных учреждений являлось причиной того, что показатели заболеваемости профессиональными ВГ в РФ на 10 тыс. медработников в 2005–2013 гг. оставались достаточно высокими, с пиками заболеваемости в 2002 г. (2,25), 2004 г. (3,2) и в 2005 г. (2,17) ДВФО [1, 3, 5]. За время наблюдения заражение ВГ, полученное в процессе трудовой деятельности, было зарегистрировано как в стационарных (87,7%), так и в амбулаторно-поликлинических учреждениях (12,3%), как среди женщин – медицинских работников (83,1%), так и среди мужчин, как среди врачей (50,8%), так и среди медицинских сестер и лаборантов (49,2%) В структуре профессиональной инфекционной заболеваемости в Приморье ВГС находился на первом месте (61,5%), а ВГВ – на втором (38,5%) [1, 2]. Аналогичная ситуация сложилась и в других регионах ДВФО [2, 3, 5].

Это определяет актуальность углубленного изучения ВГ у работников здравоохранения как одной из основных групп риска профессионального инфицирования. В то же время, несмотря на большое количество публикаций, посвященных клиническому течению ВГ, целенаправленного комплексного изучения клинических особенностей этих инфекционных заболеваний у медработников не проводилось.

Целью исследования явилось исследование частоты распространения маркеров ВГВ и ВГС среди различных групп медицинского персонала многопрофильного стационара.

Материалы и методы

Работа проводилась в лаборатории инфекционной иммунологии ФГКУ «1477 ВМКГ» МО РФ в 2011–2014 гг. Обследован медицинский персонал данного учреждения на маркеры ВГ (HBsAg и anti-HCV). Для исследования использовались об-

разцы 1304 сывороток сотрудников лечебно-диагностических отделений. Маркеры ВГ определяли методом иммуноферментного анализа. Исследования проводились с использованием диагностических систем «Вектогеп В-НВs-антиген», «Вектогеп В-НВs-антиген-подтверждающий тест», «Бест анти-ВГС», «Бест анти-ВГС-СПЕКТР» производства ЗАО «Вектор Бест» (Новосибирская область). Анализ проводили на стандартном оборудовании и при использовании стандартных реактивов для ИФА. Оптическую плотность конечных продуктов ферментативной реакции учитывали с помощью анализатора Мультискан (Labsystem) при длинах волн 450 и 620 нм.

Результаты и обсуждение

Были проведены исследования в 2011 г. – 402, в 2012 г. – 429, в 2014 г. – 473 образцов сывороток на наличие маркеров ВГ. Выявленные маркеры ВГ представлены в табл. 1.

Таблица 1
Распределение выявленных маркеров ВГВ и ВГС среди медперсонала ВМКГ в 2011–2014 гг.

Годы	2011		2012		2014	
	Абс.	%%	Абс.	%%	Абс.	%%
Всего обс.	402		429		473	
HBsAg	11	2,73	9	2,09	10	2,1
Anti-HCV	37	9,2	35	8,15	34	7,19

Удельный вес лиц, серопозитивных к маркеру вирусного гепатита В меньше, чем серопозитивных по антителам к гепатиту С (по всем годам).

Из табл. 1 видно, что количество обследуемых увеличилось по годам с 402 до 473, но доля выявленных серопозитивных лиц по ВГВ в абсолютных показателях остается практически прежней. А доля, выявленных серопозитивных по ВГС, несколько снизилась (в абс. и отн. показателях). Это можно объяснить стабильным кадровым составом учреждения.

Результаты наших исследований показали, что существуют различия в обнаружении маркеров ВГ среди профессиональных групп медработников (табл. 2 и 3).

Таблица 2
Выявление HBsAg среди профессиональных групп

Годы	2011		2012		2014	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Всего	11	2,73	9	2,09	10	2,11
Врачи	1	0,25	1	0,23	1	0,21
Мед/сестры	7	1,74	5	1,17	6	1,27
Санитарки	3	0,74	3	0,69	3	0,63

Таблица 3
Выявление антител к HCV среди профессиональных групп

Годы	2011		2012		2014	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Всего	39	9,2	35	8,15	34	7,19
Врачи	6	1,49	5	1,16	5	1,06
Мед/сестры	19	4,73	17	3,96	15	3,17
Санитарки	12	2,98	13	3,03	14	2,96

В результате обследований был выявлен 1 случай микст-инфекции (HBsAg + anti-HCV) у медсестры одного из терапевтических отделений госпиталя.

Из табл. 2,3 следует, что наибольшая частота встречаемости маркеров гепатитов В и С определяется в группе среднего медперсонала. Вероятно, это связано с более частым контактом с кровью пациентов при выполнении различных манипуляций (выполнение инъекций, забор крови и др.), неиспользованием индивидуальных средств защиты.

Был проведен анализ выявляемости маркеров ВГ среди сотрудников хирургического и терапевтического профиля, что нашло отражение в табл. 4 и 5.

Таблица 4
Выявление маркеров ВГ (В и С) среди медперсонала терапевтического профиля

Маркер	2011		2012		2014	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
HBsAg	5	1,24	4	0,95	4	0,85
anti-HCV	14	3,48	14	3,26	13	2,74

Таблица 5
Выявление маркеров ВГ (В и С) среди медработников хирургического профиля

Маркер	2011		2012		2014	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
HBsAg	6	1,49	5	1,17	6	1,27
anti-HCV	23	5,72	21	4,89	21	4,43

Из анализа табл. 4 и 5 следует, что выявляемость маркеров ВГ (HBsAg, anti-HCV) выше в отделениях хирургического профиля. Вместе с тем, выявляемость маркера ВГС выше в 1,5 раза у персонала отделений как хирургического, так и терапевтического профилей, что является подтверждением общей тенденции в распространенности ВГС (рис.)

В нашем исследовании также отмечается тенденция на снижение выявления новых случаев инфицирования ВГВ и С.

Известно, что частота случаев инфицирования медперсонала парентеральными гепатитами при инвазивных вмешательствах за последние 10–15 лет находится на достаточно высоком уровне. Среди причин инфицирования медицинских работников основными являются нарушение санитарно-про-

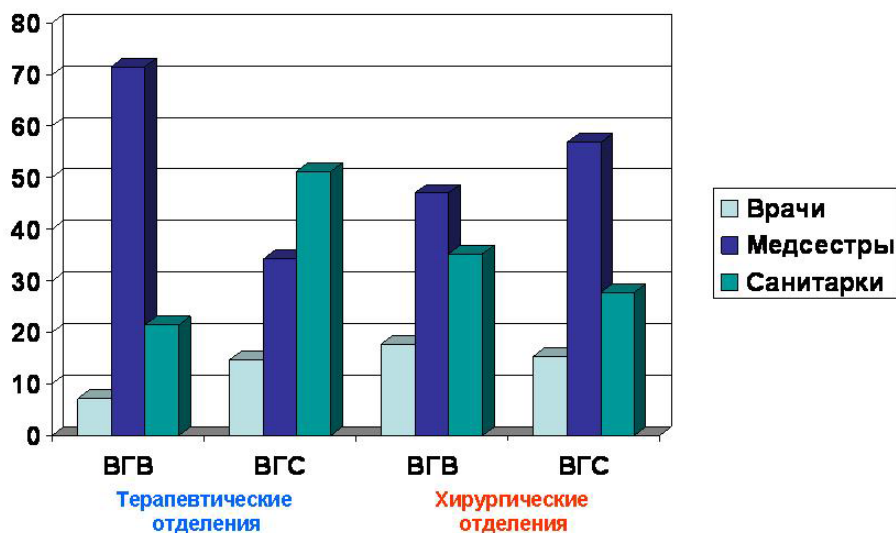


Рис. Структура инфицированности ВГВ и ВГС персонала хирургических и терапевтических отделений госпиталя

тивноэпидемического режима: работа без перчаток, масок, защитных очков; нехватка инструмента одноразового использования, его недостаточная очистка, дезинфекция и стерилизация [7, 9].

Следовательно, обеспечение инфекционной безопасности при оказании медицинской помощи населению является одной из актуальных проблем для всех стран мира, а медперсонал остается в группе повышенного риска инфицирования гемоконтактными инфекциями. В целях повышения безопасности при проведении медицинских манипуляций необходима своевременная вакцинация против гепатита В.

Другим важным аспектом профилактики инфицирования является соблюдение правил и режимов дезинфекции, предстерилизационной очистки и стерилизации медицинского инструментария, контактирующего с кровью, соприкасающегося со слизистой оболочкой (Приказ МЗ № 408 от 12.07.1989), расширение использования одноразового инструментария, шприцев, скальпелей, скарификаторов и др.

Поскольку с кровью и прочими биологическими жидкостями организма человека могут передаваться и другие инфекционные заболевания, медицинские работники, независимо от данных эпидемиологического анамнеза, наличия или отсутствия лабораторных данных по специфической диагностике, должны всегда относиться к биологическим средам организма как к потенциально зараженным.

Выводы.

Выявлено, что инфицированность медицинского персонала вирусными гепатитами В и С находится на уровне средне-российских показателей (2% для ВГВ, 12% для ВГС). Показатель распространенности ВГ выше в категории среднего медицинского персонала. В группу профессионального риска заражения ВГ входят лица, имеющие большую парен-

теральную нагрузку и непосредственный контакт с кровью больных: хирурги, реаниматологи, операционные и процедурные медсестры, врачи КЛД.

Невысокий показатель инфицированности гепатитом В, очевидно, связан с вакцинацией медработников против этой инфекции, выполнением стандартных мер предосторожности, барьерные меры профилактики и динамическое диспансерное наблюдение для предупреждения профессиональных заболеваний медработников.

В нашем учреждении проводится скрининг мед. работников перед приемом на работу на наличие заболеваний, медосмотры – плановые и при возникновении профессиональных инфекций. Ежегодное обследование групп высокого риска на наличие маркеров ВГ В и С позволяет своевременно выявлять потенциальные источники инфекции, предотвращая профессиональные и перекрестные заражения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.В. Частота выявления вирусного гепатита С среди медицинских работников различных специальностей // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2008. № 12. С. 194-5.
2. Бектасова М.В. Состояние здоровья и профилактика заболеваемости медицинских работников лечебных учреждений Приморского края // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2013. №2-3(52). С. 6-9.
3. Бектасова М.В. Профилактика профессионального заражения парентеральными вирусными гепатитами медицинского персонала лечебных учреждений Приморского края // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. №4(58). С. 122-5.
4. Варламова Л.Е., Дьячковская П.С. Вакцинопрофилактика вирусного гепатита в у медицинских работников // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2009. № 15. С. 59-60.

5. Метелица А.С., Лукина З.И., Кузьменко Е.В., Вахнина Л.Н. Состояние поствакцинального иммунитета к вирусному гепатиту у медицинских работников Магаданской области // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2012. Т. 49. № 3-4. С. 202-4.

6. Мельникова С.В., Дрыгина Л.Б. Заболеваемость вирусным гепатитом В среди медицинского персонала многопрофильного стационара // Клинико-лабораторный консилиум. 2009. № 6. С. 47-52.

7. Петрова О.Е., Зуева Л.П., Колосовская Е.Н. Профилактика профессионального инфицирования медицинских работников хирургических отделений вирусными гепатитами В и С // Профилактическая и клиническая медицина. 2007. № 3. С. 124-7.

8. Пенкина Т.В., Чупыра Т.М., Гурбатова Т.Ю., Мельникова С.В., Васильев А.Ю. Широта распространенности маркеров гепатита В среди

медицинского персонала многопрофильного стационара и определение напряженности поствакцинального иммунитета // Мир вирусных гепатитов, 2006. №6. С.12-7.

9. Таги-Заде Р.К. Маркеры вирусных гепатитов В и С среди профессиональных групп риска // Мир вирусных гепатитов, 2006; №3: С.15-7.

10. Чуйков М.Л., Малый В.П., Нартов П.В. Клинико-диагностическая характеристика хронического гепатита С у медицинских работников // Международный медицинский журнал. 2014. №2. С. 96-100.

11. Ippolito G. et al. Italian Multicentre Study, 1993. The risk of occupational HIV infection in HCWs. Arch. Intern. Med., 1993; 153: 1451.

12. Luckhaupt SE, Calvert GM. Deaths due to bloodborne infections and their sequelae among health-care workers. Am J Ind Med. 2008; 51(11): 812-24.

O.V. Ovchinnikova, E.K. Sirotinskaya

PREVALENCE OF MARKERS OF VIRAL HEPATITIS B AND C AMONG THE STAFF OF THE MULTIDISCIPLINARY MEDICAL HOSPITAL

Federal State Treasury Institution «1477 Naval Clinical Hospital» Russian Defense Ministry, Vladivostok.

One of the most pressing issues of national and global health are professional contact with blood. Medical institutions staff and patients undergoing invasive procedures greatest threat is contact with pathogens transmitted through the blood. The incidence of these infections medical workers often is nosocomial character. In the face of increasing year by year the number of drifts of infectious diseases in the organization of health risk of exposure to medical staff consistently high. The aim of the study was to investigate the frequency spread of HBV and HCV markers among different groups of medical staff on the example of a multidisciplinary hospital in 1477 Naval Clinical Hospital. Revealed that infection of medical personnel with viral hepatitis B and C is at mid-Russian indicators (2% for HBV, 12% for HCV). Prevalence is higher in SH categories of nurses. The group of professional risk of infection SH includes persons who have a large load and parenteral direct Hematology contact: surgeons, doctors resuscitators, operational and procedural nurses, doctors of the clinical laboratory.

Keywords: hepatitis B; viral hepatitis C, the medical staff, hospital.

Citation: Ovchinnikova O.V., Sirotinskaya E.K. Prevalence of markers of viral hepatitis B and C among the staff of the multidisciplinary medical hospital. Health. Medical ecology. Science. 2015; 2(60): 78-82. URL: <https://yadi.sk/i/ucVnFPusfPs6f>

Сведения об авторах

Овчинникова Ольга Вениаминовна, заведующая лабораторией инфекционной иммунологии ФГКУ «1477 ВМКГ» МО РФ; 690005, Владивосток, ул. Ивановская, 4. Тел.: 8(423)246-78-14(325);

Сиротинская Елена Константиновна, врач лаборатории инфекционной иммунологии ФГКУ «1477 ВМКГ» МО РФ; 690005, Владивосток, ул. Ивановская, 4. Тел.: 8(423)246-78-14(325).

Е.К. Псарева, Б.Г. Андрюков, Н.Ф. Тимченко

**ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЕ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ БИОГЕННЫХ АМИНОВ
НА РОСТ *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS***

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова», г. Владивосток

Класс биогенных аминов (БА) – это группа соединений, включающая в себя нейромедиаторы, катехоламины, гистогормоны, ферромоны, которые играют важную роль в нейроэндокринной системе человека и животных. Внимание многих исследователей привлекает влияние БА на микроорганизмы. Способность БА, стимулировать рост бактерий был впервые продемонстрирована в конце XX в. В последующих исследованиях было показано, что катехоламины вызывают структурные эффекты в микробных системах, в частности, модулируют агрегацию клеток в колониях, влияют на подвижность и вирулентность микроорганизмов, а также на скорость формирования микробных биоплёнок. Особый интерес представляет влияние БА на рост *Yersinia pseudotuberculosis* – возбудителя псевдотуберкулеза, занимающее ведущее место среди зоонозных природно-очаговых инфекций бактериальной этиологии. Целью настоящей работы явилось исследование действия нейромедиаторных БА дофамина и серотонина на рост *Y. pseudotuberculosis*. Выявлен дозозависимый эффект влияния этих БА на рост и размножение иерсиний. При использовании высоких концентраций регистрировалось более выраженное влияние нейрогормона гипоталамуса катехоламина дофамина (80% при 0,1 М растворе), по сравнению с серотином (25% при 0,01 М раствора).

Ключевые слова: *Yersinia pseudotuberculosis*, биогенные амины (БА), дофамин, серотонин.

Цитировать: Псарева Е.К., Андрюков Б.Г., Тимченко Н.Ф. Характеристика влияния нейромедиаторных биогенных аминов на рост *Yersinia pseudotuberculosis* // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. №2(60). С. 83-86. URL: https://yadi.sk/i/98h4QgX_fPs6s

Введение

Класс биогенных аминов (БА) – это группа соединений, включающая в себя нейромедиаторы, катехоламины, гистогормоны, ферромоны, играющие важную роль в нейроэндокринной системе человека и животных. Проблема влияния БА и одной из их групп, катехоламинов (КА), на рост и биологические свойства микроорганизмов в течение длительного времени была и остается предметом исследования у нас в стране и за рубежом [1, 3, 12, 13].

Способность экзогенных БА субмиллимолярных концентрациях стимулировать рост бактерий был впервые продемонстрирована в конце XX в. В последующих исследованиях было показано, что катехоламины вызывают структурные эффекты в микробных системах, в частности, модулируют агрегацию клеток в колониях, влияют на подвижность и вирулентность микроорганизмов, а также на скорость формирования микробных биоплёнок [5, 9, 11, 12, 15]. Выявлено, что добавление в систему роста серотонина оказывало стимулирующее воздействие на рост дрожжей *Candida guilliermondii* и бактерий *Enterococcus faecalis* [8], норадреналина – *Escherichia coli* и других энтеробактерий, дофамина и эпинефрина – *E. coli*, *Salmonella enterica*, *Yersinia enterocolitica* [13–15].

В начале XXI в. стресс, как основа целостного подхода в развитии и патогенезе инфекционного процесса лег в основу создания нового направления в науке микробной эндокринологии [12, 13]. Это междисциплинарное направление основано на по-

ложении, что микроорганизмы в процессе эволюции развили системы для использования БА в качестве сигналов окружающей среды для инициирования роста и патогенных свойств [13].

С этих позиций особый интерес представляет влияние БА на рост патогенных видов бактерий рода *Yersinia*, в частности, *Yersinia pseudotuberculosis* – возбудителя псевдотуберкулеза, занимающее ведущее место среди зоонозных природно-очаговых инфекций бактериальной этиологии. Этот микроорганизм широко распространен во внешней среде (почве, воде, объектах внешней среды), формирует при этом биопленки и поражает широкий круг животных и человека [4]. Мы не обнаружили работ о влиянии биогенных аминов на рост и размножение *Y. pseudotuberculosis*.

Цель исследования

Целью настоящей работы явилось исследование действия нейромедиаторных БА дофамина и серотонина на рост *Yersinia pseudotuberculosis*.

Материалы и методы

Объектом исследования был штамм *Y. pseudotuberculosis* 512 серотип 01b, изолированный от больного (коллекция ФГБНУ НИИЭМ имени Г.П. Сомова)

Для культивирования микроорганизмов использовали жидкие и плотные среды: питательный агар и бульон pH 7,2–7,3 и дифференциально-диагностическую среду Серова [6].

Использованные нейромедиаторные БА: дофамин (dopamine hydrochloride, Мм 189,64) и серотонин (serotonin hydrochloride, Мм 212,68) производства компании Sigma, США.

Спектрофотометр – T70 UV/VIS Spectrometer PG Instruments Ltd, Англия.

Исследована динамика роста бактерий с помощью двух методов – бактериологического – подсчет числа колониеобразующих единиц (КОЕ/мл) и в жидкой среде – спектрофотометрического (СФМ) при длине волны 600 нм. Микроорганизмы предварительно выращивали на среде Серова при температуре 36–37°C в течение 18–24 ч. и затем при 20–22°C еще 18–24 ч. Типичные колонии бактерий пересевали на питательный агар, инкубировали посевы в течение 18–24 часов при температуре 20–22°C, использовали в работе. Вносили в пробы *Y. pseudotuberculosis* в дозе 10^4 мк/мл.

Перед началом исследований готовили свежеприготовленные водные растворы БА. Затем их титровали в питательном бульоне. Дофамин использован в концентрациях 10^{-12} моль/л, 10^{-10} моль/л, 10^{-8} моль/л, 10^{-6} моль/л и 10^{-4} моль/л при определении КОЕ/мл. В опытах по изучению влияния дофамина на рост бактерий методом СФМ использовали более высокие концентрации: 10^{-12} моль/л, 10^{-10} моль/л, 10^{-8} моль/л, 10^{-6} моль/л, 10^{-4} моль/л, 10^{-3} моль/л, 10^{-2} моль/л и 10^{-1} моль/л.

При исследовании влияния серотонина на накопление биомассы *Y. pseudotuberculosis* с помощью СФМ использовали концентрации этого амина в бактериальной суспензии: 10^{-5} моль/л, 10^{-4} моль/л, 10^{-3} моль/л, 10^{-2} моль/л.

Контролем для опытных исследований являлся питательный бульон с *Y. pseudotuberculosis* (исходная концентрация 104 мк/мл.) и без добавления биогенных аминов.

Культивировали посевы при температуре 37°C в течение 18–20 ч. Кинетику роста оценивали через 1, 2, 3, 4, 5 часов. Статистическую обработку результатов проводили на базе метода медианы и критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test) [1]

Результаты и обсуждение

Экспоненциальная (логарифмическая) фаза роста характеризуется постоянной максимальной скоростью деления клеток. [7, 10]. Поскольку этот процесс имеет место в начальные часы роста бактерий, он часто используется для выявления действия биологически активных веществ на рост микроорганизмов [3, 13, 15]. Скорость деления во время экспоненциальной фазы зависит от вида бактерий, а также от температуры и среды роста [9,11,12].

В данном исследовании приведены результаты, полученные в период экспоненциального роста бактерий псевдотуберкулеза (4–5 ч) при 37°C в питательном бульоне.

По результатам, полученным методом подсчета колониеобразующих единиц *Y. pseudotuberculosis*, было отмечено, что дофамин стимулировал рост бактерий, причем максимальный эффект, по отношению к контрольному измерению (без добавления дофамина), соответствовал по медиане 40%-ной стимуляции и достигался при концентрации 10^{-8} моль/л (рис. 1).

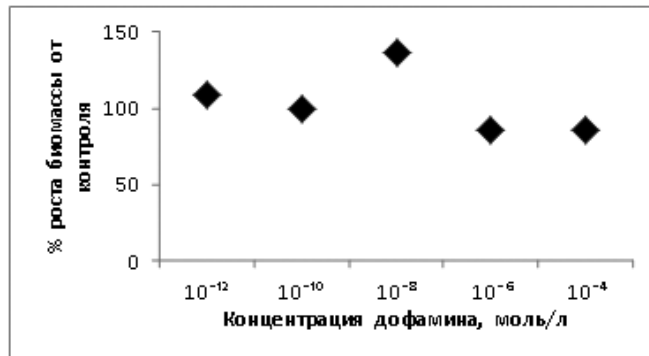


Рис. 1. Влияние дофамина на накопление биомассы *Y. pseudotuberculosis* (метод подсчета колониеобразующих единиц)

При исследовании влияния дофамина на рост *Y. pseudotuberculosis* с помощью спектрофотометрического метода (рис. 2) установлено, что дофамин так же стимулировал рост бактерий, но максимальный эффект, по отношению к контрольному измерению (без добавления дофамина), соответствовал уже ~80%-ной стимуляции и достигался при концентрации 10^{-1} моль/л (0,1М раствор).

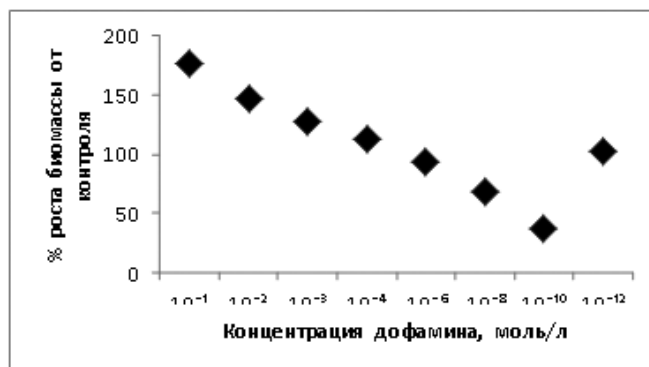


Рис. 2. Влияние дофамина на накопление биомассы *Y. pseudotuberculosis* (спектрофотометрический метод)

При исследовании влияния серотонина на накопление биомассы *Y. pseudotuberculosis* с помощью спектрофотометрического метода, выявлено, что этот нейромедиатор стимулировал рост бактерий в меньшей степени, чем дофамин, 25%-ная стимуляция роста достигалась при концентрации 10^{-2} моль/л (0,01М раствор) (рис 3).

Актуальность и важность исследования связана с одной из важнейших проблем современной микробиологии – изучением механизмов межсистемной коммуникации у микроорганизмов, в частности, QS – *quorum sensing* (системы плотностно-зависимой

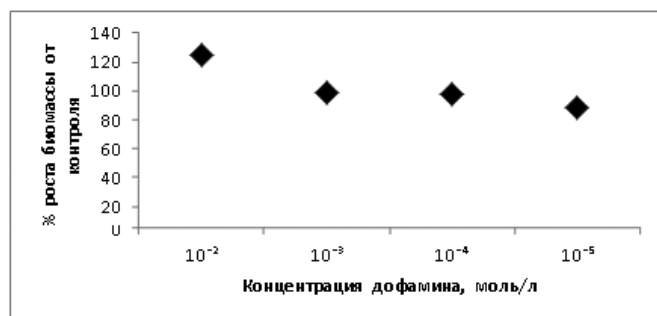


Рис. 3. Влияние серотонина на накопление биомассы *Y. pseudotuberculosis* (спектрофотометрический метод)

коммуникации у микроорганизмов). Так, у грамотрицательных микроорганизмов в качестве QS были выделены сигнальные вещества (аутоиндукторы), напоминающие по структуре КА, действующих в качестве нейромедиаторов и гормонов, которые распространены в живой природе и широко представлены у растений, животных и человека [9, 11].

В настоящее время общепризнано, что БА в живых системах играют роль маркерами стресса. Так, бактерии, попадая в организм человека или животного, испытывает постоянный стресс, преодолевая защитные барьеры организма-хозяина. Выработка собственных аминокислотных биологически активных веществ является возможным триггером реализации патогенных свойств микроорганизмов [11–13].

Полученные результаты показывают, что *Y. pseudotuberculosis*, как и другие грамотрицательные микроорганизмы, способны распознавать и реагировать на стрессорные гормоны человеческого организма (организма-хозяина). Следовательно, нейромедиаторы в развитии инфекционного процесса выступают в качестве сигнальных молекул, которые, с одной стороны, запускают стрессорные реакции организма, а с другой — являются триггерами для ускоренного размножения микроорганизма-патогена. Последующие исследования влияния БА на рост и *Y. pseudotuberculosis* будет связан с исследованием влияния других КА: норадреналина и адреналина, а также влияния нейромедиаторов на вирулентность возбудителя.

Таким образом, изучение межвидовых эндокринных связей обеспечивает создание платформы для изучения механизмов, обеспечивающих взаимодействие между микроорганизмами и человеком при развитии инфекционного процесса.

Выводы.

1. Нейромедиаторные БА серотонин и дофамин при добавлении в жидкую питательную среду оказывают стимулирующее влияние на рост *Y. pseudotuberculosis* при температуре 36–37°C по сравнению с контролем.

2. Выявлен дозозависимый эффект влияния БА на рост и размножение *Y. pseudotuberculosis*. При использовании высоких концентраций регистриро-

валось более выраженное стимулирующее влияние (80% рост) дофамина (0,1 М раствор), по сравнению с серотином (25% рост в 0,01 М растворе).

3. Статистически значимый рост числа колониеобразующих единиц и показателей спектрофотометрии обнаружен на ранних этапах развития популяции *Y. pseudotuberculosis* (экспоненциальная фаза роста).

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрюков Б.Г., Тимченко Н.Ф. Базовые методы описательной статистики в микробиологических исследованиях // Профилактическая и клиническая медицина, 2012. №4(45). С. 104-7.
2. Андрюков Б.Г. Псевдотуберкулез как объект системного анализа // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2013. № 4(53). С. 4-5.
3. Анучин А.М., Чувелев Д.И., Кировская Т.А., Олескин А.В. Действие нейромедиаторных моноаминов на ростовые характеристики *Escherichia coli* K-12 // Микробиология. 2008. № 6(77). С. 1-8.
4. Кагарлицкий Г.О., Кировская Т.А., Олескин А.В. Действие нейромедиаторных аминов на рост и дыхание микроорганизмов. М.: Биологический факультет МГУ, 2003. С. 13-17.
5. Олескин А.В., Кировская Т.А., Ботвинко И.В., Лысак Л.В. Действие серотонина (5-окситриптамина) на рост и дифференциацию микроорганизмов // Микробиология, 1998. №3(67). С. 306-11.
6. Сомов Г.П., Бузолева Л.С. Адаптация патогенных бактерий к абиотическим факторам окружающей среды. Владивосток, 2004. 167 с.
7. Страховская М.Г., Иванова Е.В., Фрайкин Г.Я. Стимулирующее влияние серотонина на рост дрожжей *Candida guilliermondii* и бактерий *Streptococcus faecalis* // Микробиология, 1993. №2(62). С.46-49.
8. Филиппова С.Н., Сургучева Н.А., Касакина О.Т., Круговов Д.А., Гальченко В.Ф. Индукция роста и стабилизация популяционного состава *Saccharopolyspora erythraea* соединениями из группы катехоламинов // Микробиология, 2010. №2(79). С. 213-8.
9. Belay T., Sonnenfeld G. Differential effects of catecholamines on in vitro growth of pathogenic bacteria. Life Sci. 2002; 71(4): 447-56.
10. Freestone P. Communication between Bacteria and Their Hosts. Scientifica, 2013, vol. 3, article ID 361073.
11. Kinney K.S., Austin C.E., Morton D.S., Sonnenfeld G. Catecholamine enhancement of *Aeromonas hydrophila* growth. Microb Pathog. 1999; 26: 85-91.
12. Lesouhaitier O., Veron W., Chapalain A. et al. Gram-negative bacterial sensors for eukaryotic signal molecules. Sensors (Basel), 2009; 9(9): 6967-90.
13. Lyte M. Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century. Trends Microbiol., 2004; 12(1): 14-20.

14. Lyte M., Freestone P.P., Neal C.P., Olson B.A., Haigh R.D., Bayston R., Williams P.H. Stimulation of *Staphylococcus epidermidis* growth and biofilm formation by catecholamine inotropes. *Lancet*, 2003. 361: 130-5

15. Freestone P.P., Haigh R.D., Lyte M. Blockade of catecholamine-induced growth by adrenergic and dopaminergic receptor antagonists in *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella enterica* and *Yersinia enterocolitica*. *BMC Microbiol.* 2007; 269(2): 221-8.

E.K. Psareva, B.G. Andryukov, N.F. Timchenko

THE CHARACTERISTIC OF INFLUENCE OF BIOGENIC AMINES ON GROWTH *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS*

Federal State Budget Scientific Institution «Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, G. P. Somova», Vladivostok, Russia.

The class of biogenic amine (BA) – a group of compounds includes neurotransmitters catecholamines histohormones, pheromones, which play an important role in neuroendocrine system of humans and animals. Attracted the attention of many researchers on the impact of BA microorganisms. BA ability to stimulate the growth of bacteria was first demonstrated in the late twentieth century. Subsequent studies have shown that catecholamines cause structural effects in microbial systems, in particular, modulate the aggregation of cells into colonies affect the mobility and virulence of microorganisms, as well as on the rate of microbial biofilm formation. Of particular interest is the impact of asthma on the growth of *Yersinia pseudotuberculosis* – pathogen pseudotuberculosis, which occupies a leading position among zoonotic natural focal infections of bacterial etiology. The aim of this work was to study the action of neurotransmitters dopamine and serotonin BA on the growth of *Y. pseudotuberculosis*. Revealed a dose-dependent effect of these BA on the growth and reproduction of *Yersinia*. At higher concentrations detected more pronounced effect of catecholamine hypothalamic neurohormone dopamine (80% at 0.1 M solution), as compared to serotonin (25% of 0.01 M solution).

Keywords: *Yersinia pseudotuberculosis*, biogenic amines (BA), dopamine, serotonin.

Citation: Psareva E.K., Andryukov B.G., Timchenko N.F. The characteristic of influence of biogenic amines on growth *Yersinia pseudotuberculosis*. *Health. Medical ecology. Science.* 2015; 2(60): 83-86. URL: https://yadi.sk/i/98h4QgX_fPs6s

Сведения об авторах

Псарева Екатерина Константиновна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и микробиологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова, телефоны: 8(423)-246-78-14, 89046281858; 690078, г. Владивосток, ул. Сельская, д. 1; e-mail: ekaterinapsareva@gmail.com;

Андрюков Борис Георгиевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и микробиологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова, телефоны: 8(423)-246-78-14, 89242304647; 690078, г. Владивосток, ул. Сельская, д. 1; e-mail: andrukov_bg@mail.ru;

Тимченко Нэлли Федоровна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и микробиологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова, тел./факс: 8(423) 244-14-38; 690078, г. Владивосток, ул. Сельская, д. 1; e-mail: ntimch@mail.ru.

© Коллектив авторов, 2015 г.

УДК 615.468:604.4-7

Н.А. Терентьева^{1,2}, Н.Ф. Тимченко², Л.А. Балабанова^{1,3}, В.А. Голотин¹, А.А. Белик^{1,3}, И.Ю. Бакунина¹, Л.В. Диденко⁴, В.А. Рассказов¹

ВЛИЯНИЕ ФЕРМЕНТОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЕНОВ

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова» Дальневосточного отделения Российской академии наук, г. Владивосток;

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» г. Владивосток;

³ Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток;

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

До конца прошлого столетия микробиология развивалась главным образом на основе исследований чистых культур микроорганизмов. Именно благодаря исследованиям чистых культур сформировалось

понятие о бактериях как об одноклеточных микроорганизмах. В настоящее время в микробиологии является признанным факт, что большинство микроорганизмов в естественных и лабораторных условиях существуют в виде биопленок. Многие острые и хронические инфекции обусловлены способностью бактерий к образованию биопленок, что обеспечивает их повышенной устойчивостью к антибактериальным средствам. Для ингибирования образования или разрушения бактериальной биопленки могут быть использованы низкомолекулярные вещества или ферменты. Целью работы было изучение влияния гидролитических ферментов на формирование и разрушение биопленки *Yersinia pseudotuberculosis* и *Bacillus subtilis*. Показана возможность исследования действия ферментов на модели биопленки, формируемой бактериями. Установлено, что ДНКаза I ингибировала образование биопленки *Y. pseudotuberculosis* и *B. subtilis*, частично разрушая зрелую биопленку. Напротив, α -D-Галактозидаза морских бактерий *Pseudoalteromonas* sp. стимулировала рост биопленок *Y. pseudotuberculosis* и *B. subtilis*, а эндо-1,3- β -D-глюканаза из морской бактерии *Formosa algae* ингибировала формирование биопленки *Y. pseudotuberculosis*, но не разрушала уже сформировавшуюся биопленку.

Ключевые слова: биопленка, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Bacillus subtilis*, ДНКаза I, α -D-галактозидаза, эндо-1,3- β -D-глюканаза.

Цитировать: Терентьева Н.А., Тимченко Н.Ф., Балабанова Л.А. и соавт. Влияние ферментов на формирование бактериальных биопленок // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. №2(60). С. 86-93. URL: <https://yadi.sk/i/M472oC3hfPs7A>

Введение. Большинство видов бактерий существуют в природе не в виде свободно живущих клеток, а в виде специфически организованных биопленок (biofilms). При этом сами бактерии составляют лишь часть массы биопленки, остальная часть – это внеклеточный матрикс. Бактериальная биопленка – сообщество одного или нескольких видов бактерий, прикрепленных к поверхности или друг к другу, и заключенных в матрикс из синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ [6, 13]. Бактерии в биопленке могут «общаться» между собой посредством секреторных интермедиаторов, которые служат основой их «социального» поведения или *Quorum sensing*. В состав внеклеточного матрикса биопленки входят экзополисахариды, белки, нуклеиновые кислоты и другие вещества [4].

Биопленка защищает бактерии от неблагоприятных факторов внешней среды и от факторов специфической и неспецифической защиты иммунной системы хозяина.

Многие острые и хронические инфекции обусловлены бактериями, растущими в виде биопленок. Устойчивость бактерий в биопленке к антибиотикам в 1000 раз больше, чем у планктонных форм [6, 13]. Известно, что в основе повышенной выживаемости лежат как свойства микроорганизмов, так и внеклеточного матрикса. Матрикс биопленки может связывать или не пропускать, и/или инактивировать антибиотики [12–14].

В настоящей работе в качестве модельных микроорганизмов использованы широко распространенные в окружающей среде микроорганизмы *Yersinia pseudotuberculosis*. Возбудитель псевдотуберкулеза человека *Y. pseudotuberculosis* изолирован из почвы, воды и растительных субстратов [5]. Эти микроорганизмы способны образовывать биопленку, которая защищает их от неблагоприятных экологических

условий [3]. Для ингибирования образования или разрушения бактериальной биопленки могут быть использованы низкомолекулярные вещества или ферменты.

Цель работы: изучение влияния гидролитических ферментов на формирование и разрушение биопленки *Y. pseudotuberculosis* и *B. subtilis*.

Материалы и методы. В работе использовали штаммы *Y. pseudotuberculosis* из коллекции ФГБНУ НИИЭМ им. Сомова, изолированные от больного (512 pVM82МД и pYV48МД, 01 серovar), из внешней среды (696 pVM82МД, pYV48МД, 01 серovar) и штамм 2517 (Институт Пастера, Франция), несущий плазмиду вирулентности молекулярной массой 40 МД (pYV+), и утративший ее (pYV-), 03 серovar. Штамм *B. subtilis* из коллекции ФГБУН ТИБОХ ДВО РАН.

Проверена способность исследуемых штаммов *Y. pseudotuberculosis* формировать биопленку при температурах 37°C и 20–22°C в жидкой среде (питательный бульон) в течение 24–48 ч. По истечению этого времени готовили образцы и анализировали их в двулучевом сканирующем электронном микроскопе Quanta 200 3D (FEI Company USA) [26].

Количественное определение способности *Y. pseudotuberculosis* образовывать биопленки проводили в стандартных 96-луночных полистероловых планшетах по методу [29, 30]. Бактерии выращивали в питательном бульоне pH 7,1–7,2 в течение 18–24 ч при температуре 20–22°C. Затем микроорганизмы в дозе 107 мк/мл разносили по 200 мкл в лунки планшета. Для каждого опыта обычно использовали 4–8 дублирующих лунок. Системы инкубировали в течение 4, 7 и 10 суток при температуре 20–22°C. Измеряли количество образовавшейся биопленки и определяли число КОЕ. Для этого среду с клетками удаляли из лунок, промывали их 3–4 раза стерильным 0,85%

раствором NaCl для удаления неприкрепившихся клеток и компонентов среды. В каждую лунку вносили по 200 мкл 0,5% водного раствора кристаллического фиолетового (CV) и инкубировали планшет при комнатной температуре 15 мин. После удаления несвязанного красителя лунки промывали водой 3–4 раза до исчезновения окраски и подсушивали на воздухе в течение нескольких часов или оставляли на ночь. Для количественного определения биопленки в каждую лунку планшета добавляли 200 мкл 96% этанола, содержащего 2% уксусной кислоты (объем/объем), инкубировали планшет при комнатной температуре в течение 15 мин для растворения красителя. Количество биопленки оценивали в планшет-ридере по оптической плотности при 600 нм.

Ингибирование образования биопленки тестировали по методу [28]. Исследовали действие на биопленки ДНКазы I (Sigma), α -галактозидазы морской бактерии *Pseudoalteromonas* spp. КММ 701 [8], эндо-1,3- β -D-глюканазы морской бактерии *Formosa algae* [2].

Для исследования воздействия на процесс образования биопленки различные соединения вносили в лунки одновременно с *Y. pseudotuberculosis*. Инкубировали планшет при 20–22°C, в течение времени, необходимого для развития биопленки. Для выявления разрушения биопленки разные концентрации исследуемых ферментов в буфере добавляли в лунки после формирования биопленки. Затем систему инкубировали дополнительно в течение 1 ч при 37°C или 24 ч при 20–22°C. Дальнейшую обработку лунок планшета и окраску биопленки проводили, как описано выше.

Для определения числа колониеобразующих единиц (КОЕ/мл) в исходной культуре *Y. pseudotuberculosis* готовили серию разведений, затем высевали бактерии в объеме 0,1 мл на дифференциально-диагностическую среду №67 (Г.Д. Серов, 1969). Инкубировали посеы в течение 18–24 ч при 37°C, затем 18–24 ч при 20–22°C и подсчитывали число выросших колоний.

Для определения числа КОЕ *Y. pseudotuberculosis* в составе биопленки из лунок планшета удаляли среду с неприкрепленными клетками и трижды

промывали их стерильным 0,85% раствором NaCl. В каждую лунку вносили по 200 мкл раствора и тщательно ресуспендировали клетки бактерий, прикрепленные ко дну и стенкам лунки. Из полученной взвеси готовили серию разведений и высевали материал по 0,1 мл на среду №67. После инкубирования посевов подсчитывали число КОЕ/мл.

Выращивание и количественное определение биопленки *B. subtilis* проводили аналогично методам, используемым с *Y. pseudotuberculosis*, за исключением того, что инкубацию проводили в течение 24 ч при 37°C.

Все определения проводили в четырехкратной повторности, результаты обрабатывали статистически [1, 2].

Результаты и их обсуждение

Выявлена способность *Y. pseudotuberculosis* образовывать биопленки как в среде выращивания микроорганизмов (питательный бульон), так и на абиотической поверхности, подобраны условия роста бактерий в лунках полистирольных планшетов, дающие возможность количественного тестирования формируемых биопленок.

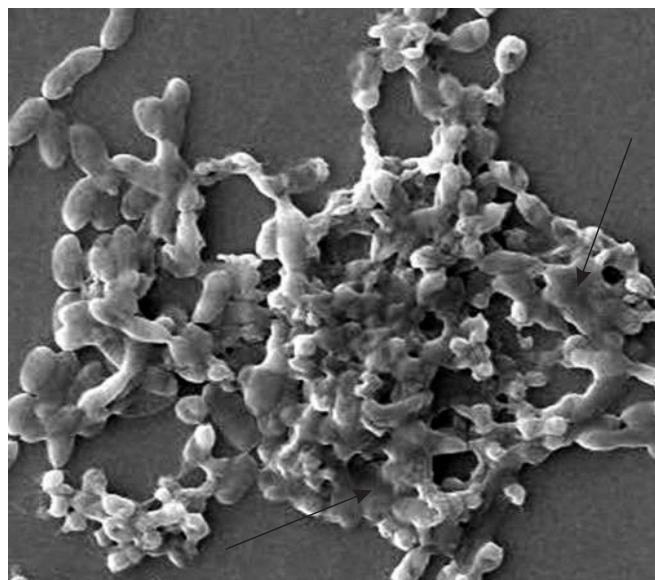


Рис. 1. Биопленка *Y. pseudotuberculosis*, сформировавшаяся в течение 48 ч культивирования бактерий (штамм 2517 pYV-) в питательном бульоне при 37°C. Стрелками показан межклеточный матрикс.

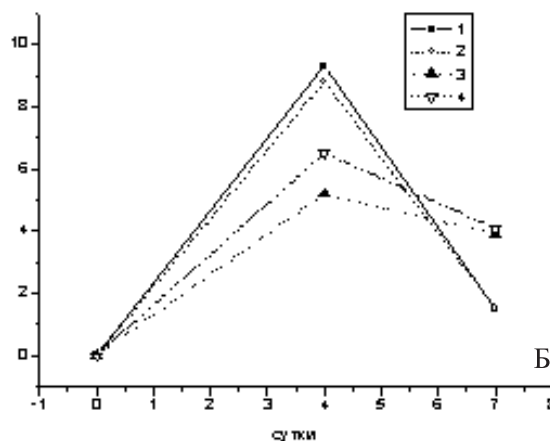
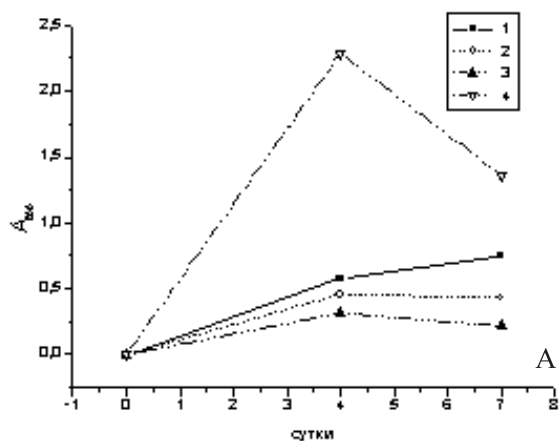


Рис. 2. Количество биопленки (А) и число КОЕ (Б) *Y. pseudotuberculosis*: 1 – 2517 pYV-; 2 – 2517 pYV+; 3 – 512 pYV+; 4 – 696 pYV+

Как видно из представленных результатов, количество образовавшейся биопленки различается у разных штаммов *Y. pseudotuberculosis* (рис. 2А). Наиболее интенсивный рост биопленки был выявлен у штамма 696 pYV+, изолированного из смыва с овощей (свежая капуста). Меньше всего биопленки формировали бактерии штамма 512 pYV+, выделенного от больного псевдотуберкулезом. Коллекционный штамм *Y. pseudotuberculosis* 2517, несущий плазмиду вирулентности и штамм, утративший ее, занимали промежуточное положение. Увеличение количества биопленки наблюдалось до 7 сут., после чего ее количество стабилизировалось на одном уровне, либо уменьшалось.

Поскольку бактерии в составе биопленки могут представлять собой как активно функционирующие клетки, так и находящиеся в состоянии покоя или некультивируемые формы, нами было проведено определение числа колониеобразующих единиц в составе биопленки у исследуемых штаммов *Y. pseudotuberculosis* (рис. 2Б). Максимальное число КОЕ обнаружено при культивировании системы в течение 4 сут., а затем оно снижалось в разной степени у разных штаммов.

Известно, что внеклеточный матрикс состоит из белков, полисахаридов, липидов, гликолипидов, ну-

клеиновых кислот и некоторых других компонентов [16, 23]. Одним из подходов к борьбе с биопленками является использование ферментов, специфичных к структурным компонентам биопленки. В литературе имеются сведения о том, что бактериальные биопленки могут разрушаться при обработке разрушающими матрикс ферментами – ДНКазами [28, 32–34], протеазами [9, 11, 18], полисахарид деградирующими ферментами [23, 25].

Поскольку известно, что основную часть внеклеточного матрикса биопленки составляют полисахариды, мы изучили влияние О-гликозидгидролаз морских бактерий, участвующих в трансформации углеводов и углеводсодержащих биополимеров на формирование биопленки модельными микроорганизмами (табл. 1 и 2). В экспериментах был использован рекомбинантный белок α -галактозидазы морской бактерии *Pseudoalteromonas sp.* штамма KMM 701(α -PsGal) [8]. Имеются данные, что α -D-галактозидаза катализирует гидролиз α -галактозидной связи в таких олигосахаридах, как раффиноза, мелибиоза, стахиоза и в таких полисахаридах, как галактоманнаны, а также в гликоконъюгатах, включая гликопротеины и гликолипиды [7, 8].

Таблица 1
Влияние α -галактозидазы *Pseudoalteromonas spp.* KMM 701 на биопленки *Y. pseudotuberculosis* и *B. subtilis*

Штаммы <i>Y. pseudotuberculosis</i>	Образование биопленки, %		Разрушение биопленки, %	
	1 мкг/мл α -галактозидазы	2 мкг/мл α -галактозидазы	22°C, 1 час	22°C, 24 часа
2517 pYV-	403 \pm 28	692 \pm 39	0	0
2517 pYV+	585 \pm 41	626 \pm 43	0	0
696 pYV+	828 \pm 53	755 \pm 51	0	4
512 pYV+	1209 \pm 85	1265 \pm 94	0	0
<i>B. subtilis</i>	-	159 \pm 11	0	2

Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что α -галактозидаза, внесенная в систему вместе с бактериями, оказывала стимулирующее действие, увеличивая количество биопленки *Y. pseudotuberculosis* и *B. subtilis*. Если количество биопленки *B. subtilis* увеличилось в присутствии α -галактозидазы в полтора раза, то стимуляция образования биопленки *Y. pseudotuberculosis* составила для разных штаммов от 4 до 12 раз. На уже сформированную биопленку α -галактозидаза не оказывала влияния.

Мы предполагаем, что α -галактозидаза в природном штамме *Pseudoalteromonas spp.* KMM 701 может участвовать в процессе формирования биопленки наряду с другими механизмами, поскольку эти бактерии часто оказываются в экстремальных условиях выживания. Либо морские бактерии, обладая α -галактозидазой, занимают определенную нишу в симбиотическом сообществе и помогают выживать другим участникам этого сообщества – бактериям, водорослям, животным. Выяснению ме-

ханизма действия фермента на формирование структуры биопленки будет способствовать дальнейшее исследование свойств фермента, а именно способности к трансгликозилированию – переносу галактозной группы на другие субстраты (олиго- и полисахариды), что является важным на сегодняшний день инструментом в получении новых пищевых и медицинских биодобавок на основе полисахаридов – известных модуляторов и стимуляторов иммунной системы человека.

Другим исследуемым ферментом явилась эндо-1,3- β -D-глюканаза из морской бактерии *F. algae* KMM 3553, обитающей на талломах бурой водоросли *Fucus evanescens* [2]. Эндо-1,3- β -D-глюканазы широко распространены среди представителей всех царств живой природы от археобактерий до эукариот. Функции, выполняемые этими ферментами, чрезвычайно разнообразны, так как полисахариды 1,3-*D-глюканы являются одними из важнейших составляющих любых живых клеток и тканей. В

частности, 1,3- β -D-глюканазы бактерий участвуют в деградации полисахаридов, которые используются бактериями в качестве источника энергии. У грибов эти ферменты осуществляют лизис собственного клеточного матрикса в процессе развития клеток, в растениях они участвуют в клеточной дифференциации,

в системе защиты растений от патогенных грибов. Эндо-1,3- β -D-глюканаза расщепляла β -(1 \rightarrow 3)-связи в смешанных (1 \rightarrow 3); (1 \rightarrow 6)- β -D-глюканах. Глюканы с другими типами связей, такие как пустулан, пуллулан, амилопектин и КМ-целлюлоза не гидролизировались этим ферментом [24, 35].

Таблица 2

Влияние 1,3- β -глюканазы *F. algae* на биопленку *Y. pseudotuberculosis*

Штаммы <i>Y. pseudotuberculosis</i>	Образование биопленки, %		Разрушение биопленки, %	
	18 мкг/мл β -глюканазы ¹	12 мкг/мл β -глюканазы ²	22°C, 1 час	22°C, 24 часа
2517 pYV-	100 \pm 6	92 \pm 6	0	0
2517 pYV+	19 \pm 2	31 \pm 3	0	0
696 pYV+	13 \pm 2	65 \pm 5	0	4
512 pYV+	90 \pm 6	100 \pm 5	0	0

Примечание: ¹ - фракция β -глюканазы после стадии очистки на Ni-агарозе; ² - фракция β -глюканазы после стадии гель-фильтрации

Как видно из табл. 2, фермент 1,3- β -глюканаза, внесенный в систему с бактериями, оказывал ингибирующее действие на формировании биопленки *Y. pseudotuberculosis*. Процент ингибирования составил у разных штаммов этих микроорганизмов от 10% до 87%. Самыми чувствительными к действию 1,3- β -глюканазы оказались бактерии штамма 2517, несущего плазмиду вирулентности pYV. На уже сформированную биопленку *Y. pseudotuberculosis* 1,3- β -глюканаза не оказывала влияния.

Есть предположение, что механизм ингибирования образования биопленок может быть связан с подавлением экспрессии каких-то компонентов пленкообразования, поскольку 1,3- β -глюканаза в природной морской бактерии *F. algae* является поставщиком простых углеводов для катаболизма. Возможно, *Y. pseudotuberculosis* 2517 pYV+ и 696 pYV+ отключают какие-то механизмы пленкообразования в присутствии 1,3- β -глюканазы морской бактерии в связи с улучшением питания бактерий, а значит, ухудшений условий окружающей среды не предвидится. Однако имеются сведения о трансгликозилирующей активности данного фермента, способного из полисахарида морской водоросли ламинары синтезировать трансламинаран – известный полисахарид с антирадиационной активностью. Тем не менее, трансгликозилирующую активность 1,3- β -глюканазы штамма *Y. pseudotuberculosis* не используют в строительстве полисахаридных компонентов пленки, что косвенно указывает на отсутствие субстратов для фермента в составе пленок. Интересно отметить, что фракция 1,3- β -глюканазы после элюции с Ni-агарозы давала наибольший ингибирующий эффект, скорее всего, из-за присутствия большой концентрации ЭДТА (50 мМ) (табл. 2).

Экзополисахариды являются одним из основных компонентов матрикса большинства биопленок. Хотя состав этих полимеров обычно колеблется у

разных бактерий, есть полисахариды, продуцируемые несколькими видами бактерий, а некоторые бактерии способны синтезировать несколько видов полисахаридов. Одним из наиболее распространенных полисахаридов матрикса является полимер β -1,6-N-ацетил-D-глюкозамина (PNAG), обнаруженный в разных видах бактерий, в том числе *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Yersinia pestis*, *Actinobacillus spp.*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Bordetella spp.* [23]. В матриксе биопленки обычно находят целлюлозу, линейный полимер (1–4)- β -глюкозы. Целлюлоза является основным компонентом матрикса биопленки некоторых штаммов *E. coli* и некоторых видов *Salmonella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, и *Pseudomonas*, а также *Agrobacterium tumefaciens*. Среди бактериальных экзополисахаридов встречаются сложные разветвленные полимеры, имеющие в своем составе глюкозу, галактозу, маннозу, рамнозу, маннуроновую и гулуруоновую кислоты [23]. Полисахариды не только помогают бактериям выживать в морской среде, но являются факторами, способствующими проникновению их в организм человека в период сезонных эпидемий [17]. Данных о составе полисахаридов внеклеточного матрикса биопленок *Y. pseudotuberculosis* в литературе пока нет.

Важнейшим компонентом матрикса является ДНК. Экстраклеточная ДНК играет важную роль в развитии биопленки, обеспечивая структурную стабильность [19, 20] и защиту от антимикробных агентов [27]. В присутствии ДНКазы происходит ряд изменений в количестве, архитектуре, морфологии биопленок, а также в количестве КОЕ различных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Расщепление внеклеточной ДНК приводит к изменению биопленки, что позволяет проникать антибиотикам. Таким образом, добавление ДНКазы усиливает действие антибиотиков, что

приводит к снижению биомассы биопленки и числу КОЕ [34]. В табл. 3 приведены данные по действию

ДНКазы I на образование и разрушение биопленок *Y. pseudotuberculosis* и *B. subtilis*.

Таблица 3

Влияние ДНКазы I на биопленку *Y. pseudotuberculosis* и *B. subtilis*

Штаммы <i>Y. pseudotuberculosis</i>	Образование биопленки, %	Разрушение биопленки, %	
		37°C, 1 час	22°C, 24 часа
2517 pYV-	83 ± 6	30 ± 3	-
2517 pYV+	52 ± 4	21 ± 2	11 ± 1
696 pYV+	50 ± 3	50 ± 4	49 ± 4
512 pYV+	71 ± 5	20 ± 2	33 ± 3
<i>B. subtilis</i>	46 ± 3	59 ± 4	-

Примечание: (-) – исследования не проводились.

Из табл. 3 видно, что количество биопленки, образованной *Y. pseudotuberculosis* штаммами 696 pYV+ и 2517 pYV+ в присутствии ДНКазы I, снижалось вдвое при концентрации фермента 20 мкг/мл и инкубирования системы в течении 4 с. при температуре 20–22°C. У бактерий двух других штаммов *Y. pseudotuberculosis* (512 pYV+ и 2517-) ингибирование формирования биопленки было менее выражено. Показано, что ДНКазы I в концентрации 20 мкг/мл частично разрушала зрелые биопленки *Y. pseudotuberculosis*. Процент разрушения варьировал у разных штаммов микроорганизмов от 11% до 50% и зависел также от условий инкубации с ферментом.

Биопленка *B. subtilis* оказалась также подвержена действию ДНКазы I. Нуклеаза ингибировала формирование биопленки, а также разрушала более половины уже образовавшейся биопленки.

В литературе есть данные о влиянии нуклеаз на формирование и разрушение биопленок как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, включая *B. licheniformis*, *B. subtilis*, *E. coli*, *Micrococcus luteus*, разных видов *Pseudomonas* [28]. Так, ДНКазы I уменьшала образование биопленки *Rhodococcus ruber* (C208) на ранней стадии формирования на 20–25%, но не оказывала существенного влияния на зрелые биопленки. В то же время, добавление ДНК значительно увеличивало образование биопленки на ранней стадии (на 50–100%) [19].

Формирование биопленки, как правило, включает в себя производство внеклеточного матрикса, который позволяет клеткам взаимодействовать между собой и/или адгезировать к поверхности. Одной из стратегий борьбы с биопленками является деградация этого матрикса. Некоторые виды бактерий, как было показано, секретируют ферменты, специфичные к тем или иным компонентам матрикса [23]. Например, альгинат биопленки мукоидных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, может разрушаться альгинатализой [10]. Внеклеточные протеазы участвуют в разрушении биопленки некоторых штаммов золотистого стафилококка [9]. В *Xanthomonas campestris* биопленки могут быть диспергированы с помощью

фермента эндо-β-(1,4)-маннаназы [15]. Дисперсин В (β-гексозаминидаза) гидролизует гликозидные связи PNAG матрикса биопленок ряда бактерий. В его присутствии может полностью ингибироваться образование биопленок штаммов *E. coli*, а также *S. epidermidis*, *S. aureus*, *P. fluorescens* и *Y. pestis* [21]. Дисперсин В также способствовал отторжению и повышению проницаемости для антибактериальных агентов вновь сформировавшейся биопленки [22, 31].

Внеклеточная ДНКазы (NucB) *Bacillus licheniformis* ингибировала образование биопленок таких микроорганизмов, как *B. licheniformis*, *B. subtilis*, *E. coli*, *Micrococcus luteus* и *Pseudomonas* [28]. Имеются данные о возможности использования нуклеаз морских бактерий для разжижения слизистых биопленок в терапии заболеваний верхних дыхательных путей [32, 33].

Нами было показано влияние ДНК-азы I и двух гликозидаз на формирование биопленок. Так, ДНКазы I оказывала ингибирующее действие на образование биопленки и разрушала зрелую биопленку. Не выявлено существенного влияния гликозидаз на уже сформированную биопленку, однако, обнаружены различия их в действии на образование биопленки. Если 1,3-β-D-глюканаза ингибировала образование биопленки штаммами *Y. pseudotuberculosis*, то α-D-галактозидаза проявляла стимулирующее действие на биопленки. Механизм такого действия предстоит выяснить. Ранее было установлено, что α-галактозидаза из морской бактерии *Pseudoalteromonas spp.* КММ 701 обладает антибактериальным свойством разрушать пленки патогенных микроорганизмов, образующихся на слизистых поверхностях человека. Обработка эпителиальных клеток гортани человека препаратом такого фермента значительно снижала адгезию возбудителя дифтерии *C. diphtheriae* [7].

Современные представления о биопленках требуют изменения подходов к диагностике и лечению инфекций в самых различных областях медицины и ветеринарии. Терапевтическое воздействие на биопленки может быть направлено на механизмы

первоначальной адгезии бактерий к поверхности, блокирование синтеза или разрушение полимерного матрикса, нарушение межклеточного обмена информацией, а также оно может сочетаться с собственно бактерицидными агентами. Подобное лечение, действующее на структуру или функции биопленок, может оказаться более эффективным, чем стандартная антибактериальная терапия.

Работа поддержана грантами РФФИ (13-04-00806, 15-04-08654) и Научным фондом ДВФУ (14-08-06-10_и).

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрюков Б.Г., Тимченко Н.Ф. Базовые методы описательной статистики в микробиологических исследованиях // Профилактическая и клиническая медицина, 2012, №4(45). С.104-7.
2. Андрюков Б.Г., Тимченко Н.Ф. Первичная обработка исходных данных микробиологических исследований // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2013. Т. 53. № 4. С. 5-11.
3. Белик А.А., Захаренко А.М., Кусайкин М.И., Балабанова Л.А., Рассказов В.А.. Особенности каталитической активности рекомбинантной эндо-1,3- β -D-глюканазы из морской бактерии *Formosa algae* // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. № 57. С. 16-17.
4. Видяева Н.А., Ерошенко Г.А., Шавина Н.Ю., и др. Изучение способности к образованию биопленок у штаммов *Yersinia pestis* основного и неосновного подвидов // Журн. микробиол. эпидемиол. и иммунобиол. 2009. №5. С. 13-19.
5. Ильина Т.С., Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития // Генетика. 2004. №11. С. 1-12
6. Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина // Журн. микробиол. эпидемиол. иммунобиол. 2011. №33. С. 99-109.
7. Терентьева Н.А., Тимченко Н.Ф., Рассказов В.А. Исследование влияния биологически активных веществ на формирование бактериальных биопленок // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. Т. 57. № 3. С. 54-55.
8. Balabanova L.A., Bakunina I.Y., Nedashkovskaya O.I. et al. Molecular Characterization and Therapeutic Potential of a Marine Bacterium *Pseudoalteromonas* spp. KMM 701 α -Galactosidase. Mar Biotechnol. 2010; 12: 111-20.
9. Balabanova L.A., Golotin V.A., Bakunina I.J., Rasskazov V.A. Plasmid 40Gal determining synthesis of α -galactosidase α -PsGal, strain E.coli Rosetta(DE3)/40Gal – producer of chimeric protein containing amino-acid sequence α -PsGal, and method for its production. Патент RU 2 504 583 C1 03.10.2012.
10. Boles B. R., Horswill A. R. Agr-mediated dispersal of *Staphylococcus aureus* biofilms. PLOS Pathogens. 2008; 4: e1000052.
11. Boyd A., Chakrabarty A.M. Role of alginate lyase in cell detachment of *Pseudomonas aeruginosa*. Appl. Environ. Microbiol. 1994; 60: 2355-9.
12. Chaignon P., Sadovskaya I., Ragunah C. et al. Susceptibility of Staphylococcal biofilms to enzymatic treatments depends on their chemical composition. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2007; 75(1): 125-32.
13. Chambless J.D., Hunt S.M., Philip S.S. A three-dimensional computer model of four hypothetical mechanisms protecting biofilms from antimicrobials. Appl. Environ. Microbiol. 2006; 72: 2005-13.
14. Costerton, J. W., Stewart P. S., and E. P. Greenberg. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science. 1999; 284: 1318-22.
15. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. Nat. Rev. Drug Discov. 2003; 2: 114-22.
16. Dow J.M., Crossman L.K. Findlay Y.Q. et al. Biofilm dispersal in *Xanthomonas campestris* is controlled by cell-cell signaling and is required for full virulence to plants. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003; 100: 10995-1000.
17. Flemming H.C., Neu T. R., Wozniak D. J. The EPS matrix: The House of Biofilm Cells. J. Bacteriology. 2007; 189(22): 7945-7.
18. Fong J.C.N., Syed K.A., Klose K.E., Yildiz F.H. Role of *Vibrio* polysaccharide (vps) genes in VPS production, biofilm formation and *Vibrio cholerae* pathogenesis. Microbiology. 2010; 156: 2757-69.
19. Gilan I., Sivan A. Effect of proteases on biofilm formation of the plastic-degrading actinomycete *Rhodococcus ruber* C208. FEMS Microbiol Lett. 2013; 342(1): 18-23.
20. Gilan I., Sivan A. Extracellular DNA plays an important structural role in the biofilm of the plastic degrading Actinomycete *Rhodococcus ruber*. Adv. Microbiology. 2013; 3. 543-51.
21. Hall-Stoodley L., Costerton J.W., Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. Nat. Rev. Microbiol. 2004; 2(2): 95-108.
22. Itoh Y., Wang X., Hinnebusch B.J., Preston J. F. Depolymerization of beta-1,6-N-acetyl-D-glucosamine disrupts the integrity of diverse bacterial biofilms. J. Bacteriol. 2005; 187: 382-7.
23. Kaplan J.B. Biofilm dispersal. J. Dent Res. 2010; 89: 205-18.
24. Karatan E., Watnick P. Signals, regulatory networks, and materials that build and break bacterial biofilms. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2009; 73(2): 310-47.

25. Kovalchuk, S. N., Bakunina, I. Y., Burtseva, Y. V. et al. An endo-(1 \rightarrow 3)-beta-D-glucanase from the scallop *Chlamys albidus*: catalytic properties, cDNA cloning and secondary-structure characterization. *Carbohydr. Res.* 2009; 344(2): 191-7.
26. Landini P., Antoniani D., Burgess J.G., Nijland R. Molecular mechanisms of compounds affecting bacterial biofilm formation and dispersal. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2010; 86(3): 813-23.
27. Lyubov V., Didenko L.V., Avtandilov G.A., et al. Nanoparticles production and inclusion in *S. aureus* incubated with polyurethane: An electron microscopy analysis. *Open J. Medical Imaging.* 2013; 3: 69-73.
28. Mulcahy H., Charron-Mazenod L., Lewenza S. Extracellular DNA chelates cations and induces antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *PLoS Pathogens*, 2008; 4(11): 27. e1000213.
29. Nijland R., Hall M.J., Burgess J.G. Dispersal of biofilms by secreted, matrix degrading, bacterial DNase. *PLoS One.* 2010; 5: 12 : e15668.
30. O'Toole G.A., Kolter. R. Initiation of biofilm formation in *Pseudomonas fluorescens* WCS365 proceeds via multiple, convergent signalling pathways: a genetic analysis. *Mol. Microbiol.* 1998; 28: 449-61.
31. O'Toole G.A. Microtiter dish biofilm formation assay. *J. Vis. Exp.* 2011; 47; pii: 2437.
32. Meng Chen. Qingsong Yu, Hongmin Sun. Novel strategies for the prevention and treatment of biofilm related infections. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14: 18488-501.
33. Shakir A., Reda M., Badawey E. et al. Removal of biofilms from tracheoesophageal speech valves using a novel marine microbial deoxyribonuclease. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2012; 147(3): 509-14.
34. Shields R.C., Mokhtar N., Ford M., et al. Efficacy of a marine bacterial nuclease against biofilm forming microorganisms isolated from chronic rhinosinusitis. *PLoS ONE.* 2013; 8(2). e55339.
35. Tetz G.V, Artemenko N.K., Tetz V.V. Effect of DNase and Antibiotics on Biofilm Characteristics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53(3): 1204-9.
36. Zakharenko A. M., Kusaykin M. I., Kovalchuk S. N. et al. Enzymatic and molecular characterization of an endo-1,3-beta-d-glucanase from the crystalline styles of the mussel *Perna viridis*. *Carbohydr Res.* 2011; 346(2): 243-52.

N.A. Terent'eva¹, N.F. Timchenko², L.A. Balabanova^{1,3}, B.A. Golotin¹, A.A. Belik^{1,3}, I.Yu. Bakunina¹, L.V. Didenko⁴, V.A. Rasskazov¹

THE INFLUENCE OF ENZYMES ON THE FORMATION OF BACTERIAL BIOFILMS

¹ Federal State Budget Institution of Science «Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, G. B. Elyakova», Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia;

² Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Somov Institute of Epidemiology and Microbiology», Vladivostok, Russia;

³ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia;

⁴ Federal State Budget Institution «Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, N.F. Gamaleya» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Until the end of the last century, microbiology developed mainly based on studies of pure cultures of microorganisms. It is thanks to the research of pure cultures of bacteria formed a concept of how to single-celled microorganisms. Currently in microbiology is a recognized fact that the majority of microorganisms in natural and laboratory conditions exist in the form of biofilms. Many acute and chronic infections caused by bacteria's ability to form biofilms, which ensures their increased resistance to antibacterial agents. For inhibiting the formation or destruction of bacterial biofilms can be used low-molecular substances or enzymes. The purpose of the study was the effect of hydrolytic enzymes on the formation and destruction of biofilm *Yersinia pseudotuberculosis* and *Bacillus subtilis*. There was shown the possibility of studies on the action of enzymes on the model of biofilm formed by bacteria. It is established that DNase I inhibited the formation of biofilm by the bacterial strains of *Y. pseudotuberculosis* and *B. subtilis*, partially destroying the natural biofilm. In contrast, α -D-Galactosidase from the marine bacteria *Pseudoalteromonas spp.* was found to stimulate the growth of *Y. pseudotuberculosis* and *B. subtilis* biofilms, whereas endo-1,3- β -D-glucanase from the marine bacterium *Formosa algae* inhibited the formation of *Y. pseudotuberculosis* biofilms, but did not destroy already formed biofilm.

Keywords: biofilm, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Bacillus subtilis*, DN-ase I, α -D-galactosidase, endo-1,3- β -D-glucanase.

Citation: Terent'eva N.A., Timchenko N.F., Balabanova L.A. et al. The influence of enzymes on the formation of bacterial biofilms. *Health. Medical ecology. Science.* 2015; 2(60): 86-93. URL: <https://yadi.sk/i/M472oC3hfPs7A>

Сведения об авторах

Терентьева Наталья Александровна, к.б.н., старший научный сотрудник ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова» ДВО РАН, 690022, г. Владивосток, пр. 100 лет Владивостоку, 159. тел.: 8(423) 2310703, e-mail nattere@mail.ru

Тимченко Нэлли Федоровна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и микробиологии. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова», 690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1; Тел.: 244-11-47; e-mail ntimch@mail.ru

Балабанова Лариса Анатольевна, к.б.н., старший научный сотрудник ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова» ДВО РАН, 690022, г. Владивосток, пр. 100 лет Владивостоку, 159. тел.: 8(423) 2310703, инженер-микробиолог Дальневосточного федерального университета, г. Владивосток, ул. Суханова, 8. e-mail: balaban@piboc.dvo.ru

Голотин Василий Анатольевич, младший научный сотрудник лаборатории морской биохимии ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Елякова» ДВО РАН, 690022, г. Владивосток, пр. 100 лет Владивостоку, 159. тел.: 8(423) 2310703, тел.: 8(423) 2310703; e-mail: golotin@bk.ru

Белик Алексей Анатольевич, младший научный сотрудник ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова» ДВО РАН, 690022, г. Владивосток, пр. 100 лет Владивостоку, 159. тел.: 89146640272, e-mail: belik_a_a@mail.ru;

Бакунина Ирина Юрьевна, д.х.н., ведущий научный сотрудник лаборатории химии ферментов ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Елякова» ДВО РАН, 690022, г. Владивосток, пр. 100 лет Владивостоку, 159. тел.: 8(423) 2310705; e-mail: bakun@list.ru

Диденко Любовь Васильевна, д.м.н., руководитель лаборатории анатомии микроорганизмов. «Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации», 123098 г. Москва, ул. Гамалеи, 18. Тел.(499) 193-30-01; e-mail: lyubov_didenko@mail.ru

Рассказов Валерий Александрович, к.б.н., заведующий лабораторией морской биохимии ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова» ДВО РАН, 690022, г. Владивосток, пр. 100 лет Владивостоку, 159. тел.: 8(423) 2310703, e-mail: rasskaz@piboc.dvo.ru

© Коллектив авторов, 2015 г.

УДК 615.468:604.4-7

Н.Ф. Тимченко¹, А.Ф. Попов², Б.Г. Андрюков¹

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МИКРОБИОЛОГИИ, КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОЙ СКАРЛАТИНОПОДОБНОЙ ЛИХОРАДКИ, ВЫЗВАННОЙ *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS*

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» г. Владивосток;

² ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Владивосток

В обзоре изложены материалы, отражающие основные этапы развития представлений о дальневосточном варианте псевдотуберкулезе – дальневосточной скарлатиноподобной лихорадке (ДСЛ) и его возбудителе – *Yersinia pseudotuberculosis*, а также факторах патогенности бактерий, клинике и диагностике болезни. Отражены ключевые аспекты патогенности возбудителя, связанные с инвазией бактерий в клетки, их способностью противостоять фагоцитозу, выживать и размножаться в клетках, продуцировать токсины, а также с молекулярно-генетическими характеристиками возбудителя. Приведены данные об использовании полученных сведений для разработки специфических диагностических тест-систем.

Ключевые слова: псевдотуберкулез, дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка (ДСЛ), *Yersinia pseudotuberculosis*, патогенность, белки, токсины, гены, инфекция, клиника, диагностика.

Цитировать: Тимченко Н.Ф., Попов А.Ф., Андрюков Б.Г. Актуальные вопросы микробиологии, клиники и диагностики дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки, вызванной *Yersinia pseudotuberculosis* // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. №2(60). С. 94-100. URL: <https://yadi.sk/i/xJVVluQYfPs7W>

Сообщения о появлении новых болезней стали уже обычными для медицинской общественности, в частности, для микробиологов и инфекционистов. Ярким

примером этого являются чума и псевдотуберкулез. Род *Yersinia* входит в семейство *Enterobacteriaceae*. Он включает в себя 17 видов бактерий, среди кото-

рых медицинское значение имеют три вида: *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica*.

Известно, что вид *Y. pestis* – возбудитель чумы, одной из наиболее грозных и опустошительных болезней в истории человека, является клоном *Y. pseudotuberculosis*. Оба вида генетически почти идентичны. Переход *Y. pseudotuberculosis* в *Y. pestis* сопровождался утратой этим микробом многих и приобретением нескольких генов [36].

Медико-биологическое значение проблемы иерсиниозов обусловлено также широким распространением и растущей заболеваемостью иерсиниозами в разных странах мира с умеренным и холодным климатом; фенотипической и генотипической близостью *Y. pseudotuberculosis* и *Y. pestis*; выраженным полиморфизмом клинических проявлений инфекций.

Честь открытия возбудителя псевдотуберкулеза принадлежит французским исследователям L. Malasses и W. Vignal [43]. Долгое время считалось, что псевдотуберкулез является болезнью животных, поскольку его возбудитель *Y. pseudotuberculosis* был выделен у многих видов млекопитающих, птиц, пресмыкающихся, земноводных, рыб и членистоногих [16, 18]. Диагностирование первых случаев псевдотуберкулеза у людей было результатом случайных находок. В первой отечественной монографии В.М. Туманский (1958) сообщил, что это заболевание у человека встречается редко, протекает тяжело, без ясно выраженной клинической картины и часто заканчивается смертью больных [25].

Представление о псевдотуберкулезе у человека стало меняться в середине 1950-х гг. [44, 45]. В этот период из обширной группы мезентериальных аденитов был выделен ретикулоцитарный абсцедирующий лимфаденит, часто протекающий как острый аппендицит, этиологическим агентом которого являлся *Y. pseudotuberculosis*. На основании результатов анализа данных, полученных к тому времени, было сделано заключение о том, что найдено основное проявление псевдотуберкулеза у людей. Были опубликованы данные о 400 случаях псевдотуберкулеза с клиникой мезентериального аденита, зарегистрированные в странах Европы [45]. В России эта форма болезни впервые была описана Г. В. Ющенко и Р.И. Кузмайте в виде единичных клинических случаев [31]. Со временем стало ясно, что псевдотуберкулез, кроме мезентериального аденита, может сопровождаться и другими симптомами [17, 39, 43].

Важной вехой в развитии представлений о псевдотуберкулезе стали события, происшедшие в марте 1959 г на Дальнем Востоке в Приморском крае России [10]. В одном из коллективов была зарегистрирована крупная вспышка заболевания, охватившая свыше 300 человек. Эпидемиологическое изучение вспышки выявило, что заражение людей произошло алиментарным путем в результате одновременного

употребления в пищу продукта (творога), инфицированного неизвестным возбудителем.

Поскольку в начале болезни у большинства пациентов отмечались ярко выраженные, характерные для скарлатины проявления (мелкоточечная сыпь на фоне гиперемизированной кожи, ангина, бледный носогубный треугольник, увеличенные подчелюстные лимфатические узлы, малиновый кончик языка), был поставлен диагноз «скарлатина». В дальнейшем на основании клинико-эпидемиологических данных, полученных в ходе изучения вспышки, а также литературных источников было сделано заключение о том, что выявленная инфекция приводит к развитию новой неизвестной болезни. Учитывая большое сходство симптоматики с проявлениями скарлатины, ее назвали дальневосточной скарлатиноподобной лихорадкой (ДСЛ). В опыте самозаражения был выделен *Y. pseudotuberculosis* – возбудитель ДСЛ [12]. В последующие годы вспышки, групповые и спорадические случаи ДСЛ постоянно регистрировались на территории России, преимущественно в северных и умеренных широтах [5, 8, 18, 26].

В связи с этим возникла необходимость углубленного изучения микробиологии *Y. pseudotuberculosis* – возбудителя ДСЛ, патогенеза инфекции, клиники и эпидемиологии болезни, а также разработки алгоритма диагностики заболевания. Так начался новый этап в изучении псевдотуберкулеза.

В 70–80 г XX в. была представлена микробиологическая характеристика *Y. pseudotuberculosis* [11, 28]. С помощью световой и электронной микроскопии показано, что этот микроорганизм имеет структуру, характерную для грамотрицательных бактерий (рис. 1).



Рис. 1. Ультраструктура *Y. pseudotuberculosis*

Бактерии имеют трехслойную клеточную стенку, трехслойную цитоплазматическую мембрану, компактный нуклеоид и значительное число внутриклеточных включений. На поверхности клеток обнаружен массивный слой капсульной субстанции, а также перитрихально расположенные жгутики и фимбрии (рис. 2) Деление клеток происходит путем простой перетяжки.

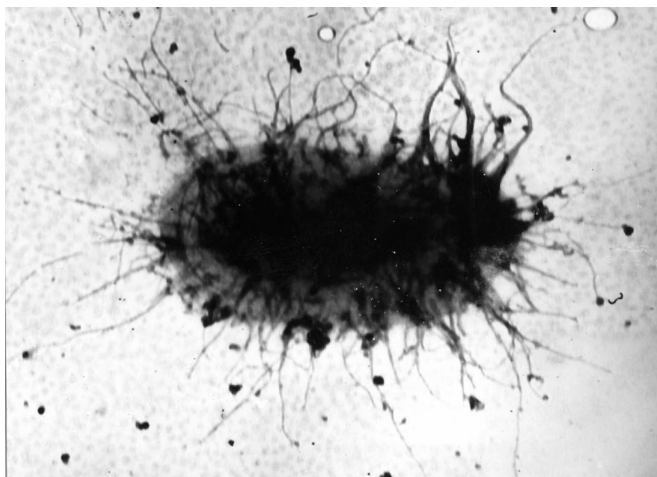


Рис. 2. Фимбрии и жгутики *Y. pseudotuberculosis*

Было установлено, что температура среды влияет на формирование жгутиков у *Y. pseudotuberculosis*. При низкой положительной температуре у бактерий формируется аппарат движения и действует механизм хемотаксиса. Через 10–15 ч при температуре культивирования около 37°C из-за прекращения образования жгутиков и потери бактериями подвижности происходит блокировка таксисного механизма. Также определены аттрактанты и репелленты и обоснована важная роль этого свойства бактерий в патогенезе болезни. Механизм хемотаксиса дает возможность возбудителю псевдотуберкулеза «находить» тканевые мишени организма хозяина, способствуя реализации потенциала патогенности микробов [22, 28]

Обнаружено, что после попадания в организм *Y. pseudotuberculosis* адсорбируются на поверхности эпителиальных клеток, проникают в цитоплазму, но не в ядро клетки, размножаются в цитоплазме клеток и в фагосомах, выживают в них, продуцируют токсины и повреждают клетки [14]. Замечено, что бактерии изолируются от цитоплазмы клеток многослойными мембранными структурами. При этом *Y. pseudotuberculosis* остаются морфологически неизменными. Важным моментом в патогенезе болезни является способность этого микроорганизма выживать и даже размножаться в фагоцитах [3, 46].

Исходя из полученных данных, был сделан вывод, что микроорганизмы, попадая с пищей в кишечник, используют жгутики и, связанный с ними механизм хемотаксиса, двигаются по градиенту концентрации аттрактантов и репеллентов к поверхности эпителия кишки, преодолевая все трудности этого пути, перистальтику кишечника, неблагоприятную среду микроорганизма, а также действие индигенной микрофлоры [23]. Далее *Y. pseudotuberculosis* реализуют адгезивный, инвазивный и токсический потенциалы. Они адсорбируются на эпителии слизистой поверхности, проникают через мембраны эпителиальных клеток во внутрен-

нюю среду организма. Бактерии проникают через стенку сосудов в кровяное русло, в ткань печени, селезенки, легких, лимфатических узлов.

Удивительные явления обнаружены в результате наблюдения за скоростью проникновения *Y. pseudotuberculosis* через эпителий слизистых во внутреннюю среду теплокровного организма и в кровотоки [22]. В опытах использован метод прижизненной микроскопии микроциркуляторного русла легкого лабораторного животного (крысы).

Уже в первые 5–7 мин после интратрахеального введения меченных акридиновым оранжевым *Y. pseudotuberculosis* в трахею они обнаруживались в большом количестве в кровеносном русле животных («яркие светящиеся бактерии на темном фоне содержимого сосудов»). Через 10 мин большая часть из них была фиксирована на лейкоцитах. Через 15 мин в кровеносном русле встречались единичные клетки с бактериями. Через 20 мин наблюдения не обнаружены ни свободные, ни фиксированные на клетках крови бактерии. Так же быстро *Y. pseudotuberculosis* проникали через эпителий в кровь при интраназальном, интрагастральном и при пероральном введении [2, 6].

При исследовании более 300 штаммов *Y. pseudotuberculosis* было установлено, что ДСЛ чаще всего вызывал возбудитель 01 серологического типа (82%), реже – III (16,7%) и IV (0,9%) [28].

Таким образом, результаты, полученные в этот период, свидетельствуют о том, что возбудитель ДСЛ способен быстро (в течение нескольких минут) проникать через эпителиальный барьер слизистых поверхностей в кровяное русло и цитоплазму клеток теплокровного организма, размножаться, повреждать их, противостоять фагоцитозу, а также проникать, выживать и даже размножаться в фагоцитах, продуцировать разные токсины, оказывать выраженные повреждения в организме [23, 24]. Токсическое действие возбудителя на организм нейтрализуется сывороткой человека, переболевшего ДСЛ [9, 28, 38].

Полученные данные явились основанием для проведения дальнейшего анализа микробиологических и молекулярно-генетических аспектов *Y. pseudotuberculosis*, возбудителя ДСЛ, и прежде всего его факторов патогенности с инвазивной, антифагоцитарной, токсической функциями, их роли в инициации и патогенезе болезни [8, 17, 20, 33, 38, 41, 40].

У *Y. pseudotuberculosis* была обнаружена ДНК плазмиды вирулентности молекулярной массой 40–50 МД [37, 35] и плазмиды молекулярной массой 82 МД [30]. При изучении плазмидного профиля 489 штаммов *Y. pseudotuberculosis*, изолированных от больных, инфицированных в 23 вспышках и спорадических случаях болезни, были установлены 3

типа вспышек (в зависимости от клональной характеристики микроба) и выявлено присутствие доминантного клона возбудителя. Инфекция, вызванная комбинацией нескольких клонов, была названа поликлональной. Доказано, что псевдотуберкулез в РФ вызывает преимущественно возбудитель 01b серотипа, несущий плазмиды молекулярной массой 82 и 48 МД [30].

В настоящее время с помощью молекулярно-генетических исследований выявлены различия при секвенировании геномов штаммов *Y. pseudotuberculosis*, изолированных от больного ДСЛ и от больного псевдотуберкулезом с симптомами желудочно-кишечной патологии [36]. Было предположено, что эти различия могут отражаться на вирулентности возбудителей.

Кроме того, получены новые данные, позволяющие сделать вывод о том, что клинико-эпидемическое проявление ДСЛ связано с узкой клональной линией *Y. pseudotuberculosis* [13]. В России наиболее распространен клон возбудителя, характеризующийся определенным сиквенстипом (ST2), аллелем гена адгезина *yadA* (аллель1), инвазина *inv* (аллель1), цитотоксина *uorE* (аллель1), цитотоксического некротизирующего фактора *cnf* (аллель1), наличием 2 делеций, в том числе одной в функционально-значимом Rho домене гена *cnf*, серотипом (01b) и наличием плазмид pVM 82MD и pYV 48MD. Этот клон возбудителя играет ведущую роль в заболеваемости псевдотуберкулезом в РФ.

Псевдотуберкулез относится к сапронозам – болезням, резервуаром возбудителей которых является внешняя среда [21, 19]. Возбудитель широко распространен в окружающей среде и выделен из почвы, воды, разных видов эндо и эктотермных организмов, растений [16, 18]. Путь заражения при псевдотуберкулезе алиментарный. Микроб попадает в организм с инфицированной пищей и водой. Наряду с природными при псевдотуберкулезе формируются антропогенные очаги, представляющие основную эпидемиологическую опасность для человека.

В настоящее время ДСЛ определяется как острая инфекционная болезнь, характеризующаяся циклическим течением, общей интоксикацией, лихорадкой, экзантемой и преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта, печени и суставов [6, 18, 32, 29]. В течении болезни выделено несколько периодов: инкубационный, начальный, высыпания, ремиссии, рецидивов и обострений, реконвалесценции. Инкубационный период продолжается от 3 до 19 дней, но чаще составляет 7–10 дней. Болезнь начинается остро с повышения температуры тела до 38–40°C, озноба, появления головной боли, болей в мышцах и суставах, сопровождается слабостью, потливостью, отсутствием аппетита.

При осмотре пациентов выявляются гиперемия лица и шеи – симптом «капюшона», бледный носогубный треугольник, ограниченная гиперемия кистей и стоп – симптомы «перчаток» и «носков». Постоянным проявлением болезни является лихорадка. Она носит ремитирующий, постоянный или волнообразный характер длительностью от 3 до 10 дней. У большинства больных сыпь на коже появляется на 1–4 день болезни на гиперемизированном или нормальном фоне кожи. Экзантема обильная, чаще всего мелкоочечная. Нередко сыпь появлялась по всему телу, располагалась на симметричных участках и определялась на боковых поверхностях туловища, нижней части живота, в пахово-бедренных и плечевых треугольниках, преимущественно на сгибательных поверхностях рук, ног, сгущаясь в естественных складках. Язык обложен белым налетом с первых дней болезни, затем, очищаясь от налета, на его поверхности появляются хорошо выраженные сосочки, и он приобретает малиновую окраску («малиновый язык»).

Поражение печени проявляется её увеличением, желтушным окрашиванием кожных покровов, иктеричностью склер. Поражение желудочно-кишечного тракта проявляется острым гастритом, гастроэнтеритом, энтеритом, но чаще терминальным илеитом. ДСЛ может протекать с обострениями и рецидивами. Иногда рецидив проявляется синдромом узловатой эритемы. В периоде реконвалесценции на 2–3 неделе болезни появляется пластинчатое или отрубевидное шелушение на мочках ушей, кистей рук, ладоней, стопах, туловище. Исходы болезни благоприятные. Продолжительность болезни обычно не превышает 1–1,5 месяцев, но иногда она приобретает затяжное и хроническое течение (свыше 3–6 месяцев).

В РФ приказом руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 88 от 17.03.2008 «О мерах по совершенствованию мониторинга за возбудителями инфекционных и паразитарных болезней» при Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии им. Пастера был создан и активно функционирует референс-центр по мониторингу за иерсиниозами. Опорные базы Центра ФГУЗ Иркутского научно-исследовательского противочумного института Сибири и Дальнего Востока (г. Иркутск) и ФГБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» (г. Владивосток).

Основными задачами Центра и опорных баз являются:

- идентификация и изучение биологических, молекулярно-генетических, биохимических характеристик иерсиний, в том числе культур с атипичными свойствами и вновь выявленных возбудителей;

- оказание практической помощи при проведении лабораторных исследований по диагностике псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза с тяжелым и атипичным клиническим течением, а также при расследовании вспышек;

- анализ состояния лабораторной диагностики и мониторинга за иерсиниями;

- оказание консультативно-методической помощи по проведению лабораторных исследований и мониторинга органам и учреждениям Роспотребнадзора и учреждениям здравоохранения в субъектах Российской Федерации;

- повышение профессиональной подготовки специалистов органов и учреждений Роспотребнадзора и учреждений здравоохранения по вопросам лабораторной диагностики при наличии соответствующих разрешительных документов.

Референс-центром подготовлен и направлен в регионы РФ Информационный бюллетень «Иерсиниозы в Российской Федерации» [13], в котором представлена эпидемиологическая характеристика иерсиниозов (псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза), обсуждены вопросы диагностики с оценкой эффективности методов обнаружения возбудителей, а также материалы по распространению и роли в заболеваемости основного клона возбудителя *Y. pseudotuberculosis*.

Для лабораторной диагностики псевдотуберкулеза определен алгоритм, включающий прежде всего бактериологический, серологический и ПЦР-методы [27]. Бактериологический метод является «золотым стандартом». Он наиболее эффективен, если материал брать в первые дни заболевания, до начала его лечения. Диагноз «псевдотуберкулез» подтверждался выделением возбудителя у 26–70% больных при вспышках и групповых заболеваниях и у 10–15% при спорадических заболеваниях [18].

Исследования по созданию новых высокочувствительных систем для диагностики иерсиниозов ведутся как в России, так и за рубежом [2, 4, 15, 23; 42]. В настоящее время для повышения эффективности бактериологической и серологической диагностики заболеваний, вызванных патогенными бактериями рода *Yersinia*, в РФ имеются и доступны практическим и научным лабораториям необходимые питательные среды и тест-системы.

В заключение следует отметить, что Международные конгрессы по *Yersinia* проводятся регулярно через каждые 3 года в разных странах мира. Главной темой этих форумов является анализ достижений и поиск новых подходов к раскрытию причин появления высоковирулентных клонов возбудителей инфекций. Появление новых клонов, как видно на модели *Yersinia*, делает проблему слежения за возбудителями инфекционных болезней в масштабах всего мира весьма актуальной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адгамов Р.Р., Тимченко Н.Ф., Алленов А.В. и др. Вариабельность фрагмента гена *inv*, кодирующего функционально-значимый домен инвазина *Yersinia pseudotuberculosis* // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2010. № 1. С. 16-21.
1. Андрюков Б.Г., Тимченко Н.Ф., Раев М.Б. Конструирование неферментной тест-системы для безинструментального определения антител к *Yersinia pseudotuberculosis* на основе конъюгированных наночастиц углерода в формате иммуно-мембранных технологий и возможности ее применения в клинической практике // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2012. № 4. С. 148-51.
2. Андрюков Б.Г. Псевдотуберкулез как объект системного анализа // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2013. № 4(53). С. 4-5.
3. Андрюков Б.Г., Тимченко Н.Ф. Апоптоз-модулирующие стратегии детерминант патогенности иерсиний // Здоровье. Медицинская экология. Наука, 2015, Т. 59, № 1, С. 29-40.
4. Беседнова Н.Н., Тимченко Н.Ф., Горшкова Р.П., Сомов Г.П. Взаимодействие возбудителя псевдотуберкулеза с перитонеальными макрофагами иммунного и неиммунного организма // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. 1975. №10. С.39-44.
5. Беседнов А.Л., Недашковская Е.П., Тимченко Н.Ф. Разработка видоспецифических диагностических препаратов на основе термостабильного токсина *Yersinia pseudotuberculosis* // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. 1997. №5. С. 52-4.
6. Болошинов А.Б., Ханкареев С.С., Шобоева Р.С. и др. О групповой заболеваемости псевдотуберкулезом в республике Бурятия // Дальневост. журн. инфекц. патол. 2010. №17. С. 185-7.
7. Борисова М.А. Клиника иерсиниозов. Владивосток: Изд-во ДВГУ, 1990. 152 с.
8. Венедиктов В.С. Тимченко Н.Ф., Антоненко Ф.Ф., Степаненко В.И. Хемотаксис *Yersinia pseudotuberculosis* как механизм поиска тканевых мишеней хозяина // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. 1988. №5. С.77-80
9. Грунин И.И., Сомов Г.П., Залмовер И.Ю. Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка // Воен. мед. журн., 1960. №8. 62-6.
10. Дашкова Н.Ф., Павлова И.Б. Электронномикроскопическое изучение ультраструктуры псевдотуберкулезного микроба различной степени вирулентности // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунобиол., 1971. №10. С.139-42.
11. Знаменский В.А., Вишняков А.К. Этиология дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки // Ж. микробиол. эпидемиол., иммунобиол. 1967. №2. С. 125-30.
12. Иерсиниозы в Российской Федерации: Информационный бюллетень. СПб. 2014. №1.70 с.

13. Кириллова Ф.М., Тимченко Н.Ф. Электронно-микроскопическое изучение взаимодействия *Yersinia pseudotuberculosis* с макрофагами и клетками Hela // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунобиол., 1984. №7. С. 95-6.
14. Королюк А.М. Реакция непрямо́й гемагглютинации при псевдотуберкулезе – дальневосточной скарлатиноподобной лихорадке // Журн. микробиол., 1967. №1. С. 121-5.
15. Кузнецов В.Г. Роль местообитаний внеорганизменной популяции возбудителя в эпидемиологии псевдотуберкулеза // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунобиол., 1997. №5. С. 17-22.
16. Плехова Н.Г., Дробот Е.И., Тимченко Н.Ф. и др. Влияние термолabileного летального токсина *Yersinia pseudotuberculosis* на функции клеток врожденного иммунитета // Бюл. эксп. биол., 2014. Т. 157, № 4. С. 483-8.
17. Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н. и др. Псевдотуберкулез. М.: Медицина, 2001. 254 с.
18. Сомов Г.П. Еще раз о сапронозах // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. 1985. № 5. С. 98-103.
19. Сомова Л.М., Плехова Н.Г., Дробот Е.И. Новые аспекты патологии псевдотуберкулеза // Архив патологии. 2012. № 3. С. 60-4.
20. Терских В.И. Сапронозы (о болезнях людей и животных, вызываемых микробами, способными размножаться вне организма во внешней среде, являющейся для них местом обитания) // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунобиол., 1958. №8. С. 118-22.
21. Тимченко Н.Ф., Венедиктов В.С., Павлова Т.Н. Моделирование инициации псевдотуберкулезной инфекции // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунобиол., 1988. №7. С. 16-20.
22. Туманский В.М. Псевдотуберкулез. М.: Медгиз, 1958. 82 с.
23. Тимченко Н.Ф., Недашкова Е.П., Долматова Л.С., Сомова-Исачкова Л.М. Токсины *Yersinia pseudotuberculosis*. Владивосток: Примполиграфкомбинат, 2004. 219 с.
24. Timchenko N.F., Adgamov R.R., Ermolaeva S.A. Variability of the functional domains of the Rho-modifying toxins of *Yersinia pseudotuberculosis*. Adv. Exp. Med. Biol., 2012; 954: 261-6.
25. Tseneva G.Ya., Chesnokova M.V., Klimov V.T. et al. Pseudotuberculosis in the Russian Federation. Adv. Exp. Med. Biol., 2012; 954: 63-8.
26. Чеснокова М.В., Климов В.Т., Каримова Т.В. и др. Алгоритм лабораторной диагностики иерсиниозов // Дальневост. журн. инфекц. патол., 2010. №17. С. 188-92.
27. Шарапова Т.А., Дашкова Н.Ф. К микробиологической характеристике штаммов *Yp*, Выделенных от больных дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки в Приморском крае // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. 1971. №6. С.76-9.
28. Шестакова И.В., Ющук Н.Д. Хронический иерсиниоз как терапевтическая проблема // Тер. арх., 2010. №3. С. 71-7.
29. Шубин Ф.Н. Эпидемиологические аспекты поликлональной псевдотуберкулезной инфекции // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. 1997. №5. С. 22-5.
30. Ющенко Г.В., Кузмайтэ Р.И. Случаи мезентериального лимфаденита, вызванного возбудителем псевдотуберкулеза // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунобиол., 1964. №5. С. 96-9.
31. Ющук Н.Д., Шестакова И.В. Особенности течения и отдаленные исходы генерализованной и вторично очаговой формы иерсиниозной инфекции // Леч. Врач, 2009. №11. С. 82-6.
32. Carniel E. The *Yersinia* high-pathogenicity island. Int. Microbiol., 1999; 2: 161-7.
33. Carnoy C., Mullet C., Muller-Alouf H. Superantigen YPMa exacerbates the virulence of *Yersinia pseudotuberculosis* in mice. Infect. Immun., 2000; 68: 2553-9.
34. Cornelis G.R., Boland A., Boyd A.P. et al. The virulence plasmid of *Yersinia*, an antihost genome. Microbiol. Mol. Biol. Rev., 1998; 62(4): 1315-52.
35. Eppinger M., Rosovitz M.J., Fricke W.F. et al. The complete genome sequence of *Yersinia pseudotuberculosis* IP31758, the causative agent of Far East scarlet-like fever. PLoS Genet., 2007. 3(8). 1508-23.
36. Gernski P., Lasere L.R., Casey T. et al. Presence of a virulence-associated plasmid in *Yersinia pseudotuberculosis*. Infect. Immun., 1980; 28(3): 1044-7.
37. Isberg R.R., Voorhis D., Falkow S. Identification of invasion: a protein that allows enteric bacteria to penetrate cultured mammalian cells. Cell, 1987; 50: 769-78.
38. Jalava K., Hakkinen M., Valkonen M. et al. An outbreak of gastrointestinal illness and erythema nodosum from grated carrots contaminated with *Yersinia pseudotuberculosis*. J. Infect. Dis., 2006; 194: 1209-16.
39. Laukkanen-Ninios R., Didelot X., Jolley K.A. et al. Population structure of the *Yersinia pseudotuberculosis* complex according to MLST. Environ. Microbiol., 2011; 13(12): 3114-27.
40. Lockman H.A., Gillespie R.A., Baker B.D. et al. *Yersinia pseudotuberculosis* produces a cytotoxic necrotizing factor. Infect. Immun. 2000; 70: 2708-14.
41. Lai Kuan Tan, Peck Toun Ooi, Carniel, E. et al. Evaluation of a Modified Cefsulodin-Irgasan-Novobiocin Agar for Isolation of *Yersinia* spp. PLOS ONE, 2014; 9(8): e106329.
42. Malasses L., Vignal W. Sur le microorganisme de la tuberculose zoologique. Arch. Physiol., 1983; 4: 81-105.
43. Masshoff W., Dolle W. Über eine besondere form des sog. mesenterialen Lymphadenopathie: «Die abscedierende reticulocyt Äre Lymphadenitis». Virsh. Arch., 1953; 323(6): 664-84.

44. Mollaret H. Z'infection humain eetanimale a bacilli de Mallasser et Vignal en France. De 1959, A, 1967: Intern. Symp. on pseudotuberculosis. Basel; New York, 1968; 45-58.
45. Pujol C., Bliska J.B. The ability to replicate in macrophages is conserved between *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis*. Infect. Immun., 2003; 71(10): 5892-9.
46. Zang Y., Murtha J., Roberts M.A. et al. Type III secretion decreases bacterial and host survival following phagocytosis of *Yersinia pseudotuberculosis* by macrophages. Infect. Immun., 2008; 76(9): 4299-10.
47. Voskresenskaya E.A., Klimov V.T., Tseneva G.Y. et al. Molecular epidemiological characterization of *Yersinia pseudotuberculosis* circulating in different geographic areas of the Russian Federation. Adv. Exp. Med. Biol., 2003; 529: 391-4.
48. Voskresenskaya E., Savin C., Leclercq A., Tseneva G., Carniel E. Typing and Clustering of *Yersinia pseudotuberculosis* Isolates by Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis Using Insertion Sequences. J. Clinical Microbiolog., 2014; 52(6): 1978-89.

N.F. Timchenko¹, A.F. Popov², B.G. Andryukov¹

CURRENT ISSUES MICROBIOLOGY, CLINIC AND DIAGNOSTICS FAR EAST SCARLET-LIKE FEVER CAUSED BY *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS*

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Somov Institute of Epidemiology and Microbiology», Vladivostok, Russia;

² State Educational Institution of Higher Professional of Education «Pacific State Medical University», Vladivostok, Russia.

This review includes the materials reflecting the main stages in the development of ideas about pseudotuberculosis (Far East scarlet-like fever), its agent – *Yersinia pseudotuberculosis*, bacterial pathogenicity factors, clinical presentation and diagnosis of disease. The key aspects of the strategy pathogenicity *Yersinia pseudotuberculosis*, associated with the invasion of bacteria into the cells, their ability to resist phagocytosis, survive and replicate in the cells, to produce toxins, and molecular genetic characterization of the causative agent. Highlights the data on the use of the information obtained for the construction of specific diagnostic test systems is presented.

Keywords: Far East scarlet-like fever, *Yersinia pseudotuberculosis*, pathogenicity, proteins, toxins, genes, infection, clinic, diagnostic.

Citation: Timchenko N.F., Popov A.F., Andryukov B.G. Current issues microbiology, clinical picture and diagnosis far east scarlet-like fever caused by *Yersinia pseudotuberculosis*. Health. Medical ecology. Science. 2015; (N): 94-100. URL: <https://yadi.sk/i/xJVVluQYfPs7W>

Сведения об авторах

Тимченко Нэлли Федоровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и микробиологии. ФГБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова», 690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1; Тел.: 244-11-47; e-mail ntimch@mail.ru;

Попов Александр Федорович, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Владивосток, проспект Острякова, 2; тел.: 2745620; e-mail: doctor.popov@mail.ru

Андрюков Борис Георгиевич, д.м.н., заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии и микробиологии. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова»; 690005, Владивосток, ул. Ивановская, 4. Тел.: (423)253-94-43; e-mail: andrukov_bg@mail.ru