ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ВЕСТНИК

№ 4 2018
Часть 2
ISSN 2409-529X
Журнал издается с 2014 года
Импакт фактор
РИНЦ – 0,336

Электронная версия журнала: **www.eduherald.ru**

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
к.м.н., профессор РАЕ ***Бизенкова Мария Николаевна***

Заместители главного редактора:
к.и.н., профессор РАЕ ***Старчикова Наталия Евгеньевна***
Бизенков Евгений Александрович

Ответственный секретарь
Нефедова Наталья Игоревна

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
Акбасова А.Д. (г. Туркестан), Алтайулы С.А. (г. Астана), Андреева А.В. (г. Уфа), Андреева Н.В. (г. Белгород), Бадюков В.Ф. (г. Хабаровск), Белецкая Е.А. (г. Белгород), Берестнева О.Г. (г. Томск), Березина А.В. (г. Екатеринбург), Валиев М.М. (г. Уфа), Виштак Н.М. (г. Балаково), Бубновская О.В. (г. Артем), Выхрыстюк М.С.(г. Тобольск), Голубева Г.Н. (г. Набережные Челны), Гормаков А.Н. (г. Томск), Горностаева Ж.В. (г. Шахты) , Горшунова Н.К. (г. Курск), Горюнова В.В. (г. Пенза), Губина Н.В. (г. Нижнекамск), Долгополова А.Ф. (г. Ставрополь), Доника А.Д. (г. Волгоград), Евстигнеева Н.А. (г. Москва), Егорова Ю.А. (г. Чистополь), Егорычева Е.В. (г. Волжский), Ершова Л.В. (г. Шуя), Зайцева О.С. (г. Тобольск), Заярная И.А. (г. Находка), Киреева Т.В. (г. Нижний Новгород), Кисляков П.А. (г. Москва), Карпов С.М. (г. Ставрополь), Кобзева О.В. (г. Мурманск), Кобозева И.С. (г. Саранск), Коваленко Е.В. (г. Омск) , Кондратьева О.Г. (г. Уфа), Конкиева Н.А. (г. Санкт-Петербург), Косенко С.Т. (г. Санкт-Петербург), Корельская И.Е. (г. Архангельск), Кочева М.А. (г. Нижний Новгород), Кочеткова О.В. (г. Волгоград), Кубалова Л.М. (г. Владикавказ), Лапп Е.А. (г. Волгоград), Кунусова М.С. (г. Астрахань), Кучинская Т.Н. (г. Чита), Лебедева Е.Н. (г. Оренбург), Кубалова Л. М. (г. Владикавказ), Лапп Е.А. (г. Волгоград), Медведев В.П. (г. Таганрог), Минахметова А.З. (г. Елабуга), Михайлова Т.Л. (г. Нижний Новгород), Николаева Л.В. (г. Якутск), Новикова Л.В. (г. Владимир), Омарова П.О. (г. Махачкала), Орлова И.В. (г. Москва), Осин А.К. (г. Шуя), Панов Ю.Т. (г. Владимир), Пелькова С.В. (г. Тюмень), Постникова Л.В.(г. Москва), Преображенский А.П., Ребро И.В. (г. Волжский), Решетников О.М. (г. Москва), Рыбинцева Г. В., Ткалич С.К. (г. Москва), Павлова Е.А. (г. Санкт-Петербург), Парушина Н.В. (г. Орел), Растеряев Н.В. (г. Новочеркасск), Рева Г.В. (г. Владивосток), Рогачев А.Ф. (г. Волгоград), Рыбанов А.А. (г. Волжский), Салаватова С.С. (г. Стерлитамак), Семёнова Г.И. (г. Тобольск), Сенкевич Л.Б. (г. Тюмень), Тарануха Н.А., Тесленко И.В. (г. Екатеринбург), Ткалич С.К. (г. Москва), Федуленкова Т.Н. (г. Владимир), Френкель Е.Э. (г. Вольск), Шалагинова К.С. (г. Тула), Шестак О.И. (г. Владивосток)

МОЛОДЫЕ УЧЕНЫЕ И СТУДЕНТЫ:
Лошадкина А.А. (г. Казань), Горохова Е.Х. (г. Якутск), Негорожина А.В. (г. Ставрополь), Нуржан А.Н. (г. Астана), Гареева Э.И. (г. Уфа), Саврей Д.Ю. (г. Ухта)

18+

МЕЖДУНАРОДНЫЙ СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ВЕСТНИК

Журнал «МЕЖДУНАРОДНЫЙ СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ВЕСТНИК» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.
Свидетельство – **ЭЛ № ФС-77-55504**

Ответственный секретарь редакции – Нефедова Наталья Игоревна
тел. +7 (499) 705-72-30
e-mail: studforum@rae.ru

Почтовый адрес: г. Москва, 105037, а/я 47, Академия Естествознания,
редакция журнала «Международный студенческий научный вестник»

Издательство и редакция: Информационно-технический отдел
Академии Естествознания

Техническая редакция и верстка М.В. Бурнос

Подписано в печать 30.04.2018

Формат 60×90 1/8
Типография ИД «Академия Естествознания»,
Саратов, ул. Мамонтовой, 5
Способ печати – оперативный
Усл. печ. л. 22
Тираж 500 экз.
Заказ МСНВ/4-2018

СОДЕРЖАНИЕ

Секция «Актуальные вопросы физиологии и патофизиологии», научный руководитель – Гуляева И.Л.

РОЛЬ КОМПОНЕНТОВ ГЕМОСТАЗА В ФОРМИРОВАНИИ ОПУХОЛЕЙ
Антонян А.А., Горбунова Е.А., Гуляева И.Л. 189

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОЖИРЕНИЯ
Антонян А.А., Горбунова Е.А. 192

ОСОБЕННОСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ
Аскаров А.В. 195

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ
Бабяк А.С., Полина А.В., Шилова Е.П. 198

УЧАСТИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗВИТИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
Балтаева Л.И., Поспелова Ю.С. 201

АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПОЛЛИНОЗА
Бачева М.В., Свирепова О.И. 204

ЛИХОРАДКА КАК ТИПОВОЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС
Валиахметова К.Р. 208

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ РЕФЛЕКСА БАБИНСКОГО
Ганеева Е.Р., Феофилактова О.В. 211

ГЛИКЕМИЯ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ
Ганеева Е.А., Надымова Д.А., 214

ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ
Гуляева И.Л., Асташина Н.Б., Холмогорова О.П. 217

О ПОВРЕЖДАЮЩЕМ ДЕЙСТВИИ УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫХ ЛУЧЕЙ НА КОЖУ ЧЕЛОВЕКА
Гущин М.О., Проскурнова Ю.Н. 221

ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ И ЭНУРЕЗА У ДЕТЕЙ
Дерюшева А.Ю., Акберова З.А. кызы 224

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ИНСУЛЬТА И ЕГО ЛЕЧЕНИЕ
Дружинина В.В., Колупаев М.А., Мельчакова А.А., Политова Я.А., Соколова Д.Ю., Пономаренко Е.В. 228

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ
Загороднюк П.А. 232

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ У МЫШЕЙ
Залаева А.Б. 236

СИНДРОМ ШЕГРЕНА
Иванова В.М. 242

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ
Игушева Н.А., Кузнецова В.В. 245

СИНДРОМ КЛИППЕЛЯ – ТРЕНОНЕ – ВЕБЕРА
Игушева Н.А., Кузнецова В.В. 249

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
Казанбаева А.В., Легостина В.А., Ганеева Е.Р. 252

СКРИНИНГ ДИСПЛАСТИЧЕСКОЙ СТИГМАТИЗАЦИИ В СТУДЕНЧЕСКОЙ СРЕДЕ
Казанбаева А.В., Легостина В.А., Ганеева Е.Р. 257

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОФИЗИОЛОГИИ АТЕРОГЕНЕЗА
Емелькина В.В., Карасов И.А. 260

РОЛЬ ЭСТРОГЕНА В ПАТОФИЗИОЛОГИИ И ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ
Касимова Р.М., Гуляева И.Л. 264

АМЕЛОБЛАСТОМА КАК ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ОДОНТОГЕННАЯ ОПУХОЛЬ В СИСТЕМЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛИЦА
Красных И.О. 267

ПОНЯТИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА, ЕГО РОЛЬ В МЕТАСТАЗИРОВАНИИ ОПУХОЛЕЙ
Кузнецова В.В., Игушева Н.А. 270

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА «ОТ И ДО»
Лапыгин К.Н., Богданова Е.В., Жужгова П.А. 274

ТРУДНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ ИНСУЛИНОМЫ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ
Легостина В.А., Казанбаева А.В., Ганеева Е.Р. 278

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГЕСТОЗОВ
Першина И.М., Елисеева А.С. 283

ХАРАКТЕРИСТИКА И ФУНКЦИИ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ КЛАССА Е
Пеленева Е.С., Потапова И.А. 286

ВОЛЧАНОЧНЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ
Роженцева Д.А. 289

ИНСОМНИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, МОДЕЛИ ПАТОГЕНЕЗА, ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ
Савочкина Д.И. 293

DRESS- СИНДРОМ (DIHS-СИНДРОМ): ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, СИМПТОМЫ
Савочкина Д.И. 298

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ
Санникова А.Ю. 301

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС И СИНДРОМ ВЫГОРАНИЯ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ
Сафиуллина Л.А. 305

ГОМЕОПАТИЯ: ЧТО МЫ О НЕЙ ЗНАЕМ
Сергеева Д.А., Наговицин И.А., Мустаева А.Д. 310

ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЛОСТИ РТА ПРИ АНЕМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ
Смышляева А.В., Леушина Е.И 313

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ
Рупасова А.Р., Сорокина А.Ю. 317

ВЛИЯНИЕ РАДИАЦИОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ОРГАНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА
Ерстенюк Ю.Н., Цветкова Д.А. 321

ПАПИЛЛОМАВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ГЕНИТАЛИЙ
Цой А.Е., Самедова О.Р., Пономаренко Е.В. 324

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ
Широбокова К.А., Андреева Е.А. 327

ЭТИОЛОГИЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ
Эргашева У.П. 330

РОЛЬ МЕДИАТОРА ВОСПАЛЕНИЯ ГИСТАМИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ МИГРЕНИ
Ягафарова А.В., Замышляев Р.А. 333

Секция «Процессы адаптации и дезадаптации в биологии и медицине», научный руководитель – Макеева А.В.

ЗАВИСИМОСТЬ УМСТВЕННОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ОТ СТРЕССОВОЙ СИТУАЦИИ У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ ХРОНОТИПОВ
Иванникова И.Д., Макеева А.В. 336

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ И ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ
Картавых И.А., Соколов А.В., Гребенникова И.В., Тумановский Ю.М. 339

ОТЕЧНЫЙ ЭКЗОФТАЛЬМ КАК ФОРМА РАЗВИТИЯ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ
Криворученко М.К., Тумановский Ю.М., Макеева А.В., Крюков В.М. *343*

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ КАК ОСНОВНАЯ ПРОБЛЕМА В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ
Лагутина С. Н., Чижков П.А., Лущик М.В., Макеева А.В. *346*

ИССЛЕДОВАНИЕ СЕКРЕТА СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ НА ФОНЕ ТАБАКОКУРЕНИЯ И ПОД ВЛИЯНИЕМ ДОМИНИРУЮЩЕГО ПОЛУШАРИЯ
Смольянникова А.С., Селютина А.О., Макеева А.В. *350*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ АНКЕТИРОВАНИЯ ШКОЛЬНИКОВ И СТУДЕНТОВ ПО ГИССЕНСКОМУ ОПРОСНИКУ
Турабоева Н.Х., Меньшикова С.С., Мокашева Ек.Н., Мокашева Евг.Н., Макеева А.В. *353*

CONTENTS

ROLE OF THE HEMOSTASIS COMPONENTS IN THE FORMATION OF TUMORS
Antonyan A.A., Gorbunova E.A., Gulyaeva I.L. 189

PATHOPHYSIOLOGY OF OBESITY
Antonyan A.A., Gorbunova E.A. 192

PECULIARITIES OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN
Askarov A.V. 195

ACUTE LEUCOSIS
Babyak A.S., Polina A.V., Shilova E.P. 198

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IS PARTICIPATION IN DEVELOPMENT OF THE MULTIPLE SCLEROSIS
Baltaeva L.I., Pospelova J.S. 201

ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY AS AN EFFECTIVE ETIOPATHOGENETIC METHOD OF TREATMENT OF POLLINOSIS
Bacheva M.V., Svirepova O.I. 204

FEVER AS A TYPICAL PATHOLOGICAL PROCESS
Valiakhmetova K.R. 208

PATHOPHYSIOLOGY OF THE BABINSKY REFLEX
Ganeeva E.R., Feofilaktova O.V. 211

THE GLYCAEMIA UNDER PHYSICAL EXERTION
Ganeeva E.A., Nadymova D.A. 214

DENTAL STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC LEUKEMIA
Gulyaeva I.L., Astashina N. B., Kholmogorova O.P. 217

ABOUT THE DAMAGING EFFECT OF ULTRAVIOLET RAYS ON HUMAN SKIN
Gushchin M.O., Proskurnova Yu.N. 221

FEATURES OF ETIOLOGY AND ENERGY IN CHILDREN
Deryusheva A.Yu., Akberova Z.A. kyzy 224

PATHOPHYSIOLOGY OF THE STROKE AND ITS TREATMENT
Druzhinina V.V., Kolupaev M.A., Melchakova A.A., Politova Y.A., Sokolova D.U., Ponomarenko E.V. 228

PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME
Zagorodnyuk P.A. 232

EFFECTS OF GLUCOCORTICOIDS ON GLUCOSE LEVELS IN THE BLOOD IN MICE
Zalaeva A.B. 236

SJOGREN'S SYNDROME
Ivanova V.M. 242

PARANEOPLASTIC SYNDROME
Igusheva N.A., Kuznetsova V.V. 245

KLIPPEL – TRENAUNAY – WEBER SYNDROME
Igusheva N.A., Kuznetsova V.V. 249

CONNECTIVE TISSUE DISPLASIA
Kazanbaeva A.V, Legostina V.A., Ganeeva E.R. 252

MEDIUMSCREENING OF DISPLATIC STIGMATIZATION IN STUDENTS
Kazanbaeva A.V, Legostina V.A., Ganeeva E.R. 257

RECENT VIEWS ON A PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS
Emelkina V.V., Karasov I.A. 260

THE ROLE OF OESTROGEN IN THE PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA
Kasimova R.M., Gulyaeva I.L. 264

AMELOBLASTOMA AS A BENEFICIAL ODONTOGENIC TUMOR IN THE SYSTEM OF FACIAL NON-FORMATION
Krasnykh I.O. 267

EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION,
ITS ROLE IN METASTASIS OF TUMORS
Kuznetsova V.V., Igusheva N.A. 270

PARKINSON'S DISEASE «FROM AND TO»
Lapygin K.N., Bogdanova E.V., Zhuzhgova P.A. 274

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS OF INSULINS
ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE
Legostina V.A., Kazanbaeva A.V., Ganeeva E.R. 278

ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF GESTOSIS
Pershina I.M., Eliseeva A.S. 283

CHARACTERISTICS AND FUNCTIONS OF IMMUNOGLOBULINS E
Peleneva E.S., Potapova I.A. 286

LUPUS ANTICOAGOLANT IN MISCARRIAGE PREGNANCY
Rozhentseva D.A. 289

INSOMNIA: DEFINITION, MODELS OF PATHOGENESIS,
FREQUENCY OF MEETING IN DIFFERENT AGE GROUPS
Savochkina D.I. 293

DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS
OR DRUG-INDUCED HYPERSENSITIVITY SYNDROME
Savochkina D.I. 298

EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY, PATHOGENESIS, PREVENTION METHODS
AND THE MAIN DIRECTIONS IN THE TREATMENT OF CERVICAL CANCER
Sannikova A.Y. 301

PROFESSIONAL STRESS AND BURNOUT SYNDROME
AMONG HEALTH CARE WORKERS
Safiullina L.A. 305

HOMEOPATHY: WHAT DO WE KNOW ABOUT IT
Sergeeva D.A., Nagovitcin I.A., Mustaeva A.D. 310

CHANGES IN THE MOUTH WITH ANEMIC SYNDROME
Smyshlyaeva A.V., Leushina E.I. 313

VIRAL HEPATITIS
Rupasova A.R., Sorokina A.Y. 317

THE EFFECT OF RADIATION ON ORGANS
OF THE GASTROINTESTINAL TRACT
Erstenyk. J.N., Tsvetkova. D.A. 321

HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTIONS OF GENITALS
Tsoy A.E., Samedova O.R., Ponomarenko E.V. 324

RELATIONSHIP BETWEEN RISK FACTORS IN DEVELOPMENT
OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE
Shirobokova K.A., Andreeva E.A. 327

THE ETIOLOGY AND MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS
OF CARCINOGENESIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA
Ergasheva U.P. 330

THE ROLE OF MEDIATOR OF INFLAMMATION HISTAMINE
IN A PATHOGENESIS OF MIGRAINE
Yagafarova A.V., Zamyshlyaev R.A. 333

THE DEPENDENCE OF THE MENTAL PERFORMANCE FROM A STRESSFUL
SITUATION AMONG REPRESENTATIVES OF DIFFERENT CHRONOTYPES
Ivannikova I.D., Makeeva A.V. 336

PATHOPHYSIOLOGICAL, CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS
OF HEMORRHAGIC AND ISCHEMIC STROKES: A RETROSPECTIVE ANALYSIS
Kartavykh I.A., Sokolov A.V., Grebennikova I.V., Tumanovsky Yu.M. 339

EDEMATOUS EXOPHTHALMOS AS A FORM OF DEVELOPMENT
OF ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY
Krivoruchenko M.K., Makeeva A.V., Tumanovsky Yu.M., Kryukov V.M. 343

ALLERGIC REACTIONS AS ONE OF THE MAIN PROBLEMS OF MODERN MEDICINE
Lagutina S.N., Chizhkov P.A., Lushchik M.V., Makeeva A.V. *346*

STUDY OF SECRETIONS OF THE SALIVARY GLANDS ON THE BACKGROUND OF SMOKING AND UNDER THE INFLUENCE OF THE DOMINANT HEMISPHERE
Smolyannikova A.S., Selyutina A.O., Makeeva A.V. *350*

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE RESULTS OF THE SURVEY OF HIGH SCHOOL STUDENTS AND STUDENTS IN GIESSEN QUESTIONNAIRE
Turaboeva N. Kh., Menshikova S. S., Mokasheva Ek. N., Mokasheva Evg. N., Makeeva A.V. *353*

Секция «Актуальные вопросы физиологии и патофизиологии», научный руководитель – Гуляева И.Л., д.м.н., доцент

УДК 616-006-092-005.1

РОЛЬ КОМПОНЕНТОВ ГЕМОСТАЗА В ФОРМИРОВАНИИ ОПУХОЛЕЙ

Антонян А.А., Горбунова Е.А., Гуляева И.Л.
ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, e-mail: arturantonyan12@gmail.com

Тромбоциты являются одним из основных клеточных компонентов крови, который отвечает за поддержание целостности сердечно-сосудистой системы через гемостаз. Дисфункция тромбоцитов способствует широкому спектру патологических состояний, таких как кровотечение или тромбоз, но нормальная функция тромбоцитов также связана с заболеваниями, такими как рак. С момента описания синдрома Труссо в 1865 г. различными экспериментальными и клиническими доказательствами было детализировано взаимодействие тромбоцитов с первичными опухолями и циркулирующими метастатическими опухолевыми клетками. Наблюдения показали, что тромбоциты не только увеличивают рост первичных опухолей через ангиогенез, но и обеспечивают физико-механическую поддержку опухолевых клеток для уклонения от иммунной системы. Многие лабораторные исследования определили конкретные цели для применения антитромбоцитарной терапии, которые могут быть эффективными в качестве дополнения к текущим методам лечения рака.

Ключевые слова: тромбоциты, тромбин, гемостаз, опухоли.

ROLE OF THE HEMOSTASIS COMPONENTS IN THE FORMATION OF TUMORS

Antonyan A.A., Gorbunova E.A., Gulyaeva I.L.
Perm State Medical University n.a. Academican Ye.A. Vagner, Perm, e-mail: arturantonyan12@gmail.com

Platelets are the main cellular component in blood responsible for maintaining the integrity of the cardiovascular system via hemostasis. Platelet dysfunction contributes to a wide range of obvious pathologic conditions, such as bleeding or thrombosis, but normal platelet function is also linked to diseases not immediately associated with hemostasis or thrombosis, such as cancer. Since the description of Trousseau's syndrome in 1865 various experimental and clinical evidences have detailed the interaction of platelets with primary tumors and circulating metastatic tumor cells. Observations have suggested that platelets not only augment the growth of primary tumors via angiogenesis but endow tumor cells physical and mechanical support to evade the immune system and extravasate to secondary organs, the basis of metastatic disease.

Keywords: platelets, thrombin, hemostasis, tumors.

Несмотря на значительные достижения в изучении рака и новых терапевтических вмешательств, рак по-прежнему остается одним из самых смертоносных заболеваний современной эпохи. За последние несколько десятилетий достижения в области фундаментальных и клинических наук привели к признанию участия системы гемостаза в росте и распространении различных видов рака у мышей, а также у людей [2]. Различные белки, входящие в систему гемостаза, участвуют в различных стадиях прогрессирования рака. Ключевыми факторами, посредством которых система гемостаза участвует в онкогенезе, являются тромбоциты. За счет коагуляции они взаимодействуют с опухолевыми клетками, образуя покрытие вокруг опухолевых клеток для защиты их от натуральных киллеров. Тромбоциты способствуют выработке различных факторов роста, протеаз, которые участвуют в росте опухоли, инвазии и ангиогенезе [9].

Для гомеостаза сосудистой системы крайне важно поддерживать нормальный уровень тромбоцитов в крови. Экспериментальная тромбоцитопения у мышей, индуцированная антитромбоцитарной сывороткой, привела к 50% уменьшению экспериментального метастазирования, и это может быть отменено переливанием плазмы, обогащенной тромбоцитами. Мыши с тромбоцитопенией имеют значительное уменьшение (94%) метастатической активности в экспериментальных моделях. При внутривенном впрыске клеток опухоли наблюдается тромбоцитопения (50-70%). Опухолевые клетки в совокупности с тромбоцитами чаще производят метастазы в легких, что показывает активирующую способность тромбоцитов [7].

Роль тромбина в функционировании тромбоцитов и в системе свертывания крови подчеркивает его важность в качестве центральной молекулы, которая связывает тромбоцитарную и коагуляционную компоненты гемостаза [3]. Введение тромбина облегчает адгезию тромбоцитов на опухолевых клетках в 2-4 раза. Использование агониста тромбина (пептида активации тромбиновых рецепторов) приводит к увеличению экспериментального метастазирования. Было выявлено, что тромбин разрушает эндотелиальные соединения, тем самым способствуя ангиогенезу и росту опухоли. В экспериментах гирудин, который является антагонистом тромбина, уменьшает скорость опухолевого роста и степень спонтанного метастазирования опухоли [5].

В 1971 году Judah Folkman предположил, что опухолевый рост зависит от ангиогенеза. Тромбоциты вырабатывают различные регулирующие факторы ангиогенеза, такие как васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), тромбоцитарный фактора роста (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), инсулиноподобный фактора роста (IGF), ангиопоэтин, сфингозин-1-фосфат, CD40 лиганд; матриксные металлопротеиназы 1, 2, 9 (MMP–1, MMP–2, MMP–9); желатиназа А и гепариназа. Было показано, что большинство из этих ангиогенных агентов прямо или косвенно участвуют в ангиогенезе для роста опухоли. Тромбоциты также содержат антиангиогенные средства, такие как ангиостатин, тромбоспондин–1, тромбоцитарный фактор-4, эндостатин, трансформирующий фактор роста β (TGF-β), и тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ (TIMPs) [6].

В последнее время установлено, что выработка отрицательного регулятора ангиогенеза тромбоспондина-1 усиливается у мышей с опухолью после резекции опухоли. У мышей с дефицитом TSP-1 обнаружился значительный рост карциномы легких Льюиса, что свидетельствует о роли этого компонента в ангиогенезе при опухолевом росте. Химически синтезированный COOH-терминальный пептид тромбоцитарного фактора-4 (CXCL4L1) может ингибировать ангиогенез и рост индуцированной меланомы B16 in vivo. В совокупности эти результаты указывают на существенную роль антиангиогенных факторов, вырабатываемых тромбоцитами, и могут послужить новым направлением будущих исследований [4].

При раке желудка компоненты гемостатической системы способствуют развитию рака, так как наблюдается активация фактора X (FX). Z-зависимый ингибитор протеазы (ZPI) белка Z (PZ) ингибирует протеолитическую активность фактора Xa. Было проведено исследование, целью которого было определение распределения ZPI и PZ по отношению к FX и протромбиновому фрагменту (F1+2), который является стандартным маркером активации коагуляции крови при раке желудка человека. При методе двойного окрашивания использовали поликлональные антитела против PZ, FX и F1+2 и моноклональное антитело против ZPI. В методе гибридизации in situ (ISH) использовали меченые биотином 25-нуклеотидные одноцепочечные ДНК-зонды, направленные либо на PZ, либо на ZPI-м РНК. FX и компоненты ингибирующей коагуляции PZ/ZPI наблюдались в раковых клетках, как и F1+2. Исследования с использованием двойного окрашивания показали совместную локализацию FX/PZ, FX/ZPI и PZ/ZPI в раковых клетках желудка. Исследования ISH продемонстрировали наличие мРНК PZ и мРНК ZPI в раковых клетках желудка, что указывает на индуцированный синтез этих белков. Совместная локализация PZ/ZPI и FX указывает на участие этих белков в процессах антикоагуляции в опухолевых тканях [10].

Метастазирование остается самой большой проблемой для прогнозирования рака и является ведущей причиной смертности. Стромальные клетки позволяют опухолевой клетке уклоняться от иммунной системы, распознавать преметастатическую нишу и расти в определенном месте [1]. Данные свидетельствуют о том, что тромбоцит при соединении с метастазом образует «плащ», который окружает опухолевую клетку и защищает ее от иммунного надзора. Способность тромбоцитов защищать опухолевые клетки в кровообращении от нормального иммунного ответа, или естественных киллеров, вероятно, значительно способствует метастатическому процессу. Также этот плащ защищает клетки опухоли от циркулирующих в кровотоке защитных факторов, предотвращая тем самым механическое повреждение раковых клеток. Многочисленные рецепторы на поверхностях тромбоцитов могут помочь «подсоединить» замаскированные опухолевые клетки к эндотелию сосудов и облегчить экстравазацию в отдаленном месте. Взаимодействия между тромбоци-

тами и метастазами могут способствовать устойчивому росту и повышению способности опухолевых клеток мигрировать и колонизировать отдаленные места [7].

При определенных условиях, тканевые факторы (ТФ) могут быть обнаружены в циркуляции плазмы при аномально повышенных концентрациях, где он находится в опухоли-производные микрососудах. Это условие позволяет формировать комплекс ТФ/фактор VIIa и последующую внутрисосудистую активацию реакций свертывания крови, которые коррелируют с возникновением тромбоза. Микрососуды рассматриваются как везикулярные структуры, которые образовываются из разрушенной плазменной мембраны различных типов клеток, в том числе нормальных и злокачественных. Это явление тесно связано с воздействием фосфатидилсерина. Эти микрососуды с разным размером (с диаметром от 0.1 до 1 μm) и составом, который включает в себя различные протеины и липиды поверхности клетки. Микрососуды давно изучены в контексте коагуляционной системы. Совсем недавно было установлено, что микрососуды могут участвовать в различных аспектах биологии опухоли, в том числе активации свертывания крови в пробирке и в естественных условиях ангиогенеза и метастазирования [2,8].

Тромбоциты также играют роль в формировании остеолитического метастаза кости при раке молочной железы. Boucharaba et al. установили, что лизофосфатидная кислота (ЛФК), которая образуется в тромбоцитах, может поддерживать и стимулировать метастатические процессы при раке молочной железы. MDA-BO2 клетки рака молочной железы способствуют агрегации тромбоцитов и высвобождению ЛФК, которая обладает мощным митогенным эффектом по отношению к MDA-BO2 клеткам. Далее ЛФК стимулирует высвобождение интерлейкина 6 и интерлейкина 8 из клеток MDA-BO2, которые стимулируют остеокласты в костном мозге, что в итоге приводит к разрушению костей и дальнейшей поддержке метастатического роста. Необходима дополнительная работа для определения того, стимулирует ли высвобождение ЛФК метастазирование в других моделях рака [8].

Данные фундаментальных исследований показывают, что раковые клетки способны активировать систему коагуляции, а гемостатические факторы играют определенную роль в прогрессировании опухоли. Это открывает путь к разработке особых терапевтических подходов, которые способны как остановить злокачественный процесс, так и восстановить систему гемостаза.

Список литературы

1. Адоптивная иммунотерапия интерлейкином-2 и лимфокин-активированными киллерами у больных злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы / А.Н. Грицай, Д.А. Барановский, М.В. Киселевский, И.Л. Гуляева // Опухоли женской репродуктивной системы, 2014. – № 4. – С. 71-74.

2. Сравнительная оценка показателей системы гемостаза при различных инструментальных методах создания операционного доступа в хирургическом лечении рака прямой кишки / Е.А. Гирев, М.Ф. Заривчацкий, И.Л. Гуляева, О.А. Орлов // Периодический научный сборник по материалам XIV Международной заочной научно-практической конференции «Современные тенденции развития науки и технологий». – Белгород, 2016. – С. 90-96.

3. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 267 с.

4. Borsig L, Wong R, Hynes RO, Varki NM, Varki A. Synergistic effects of L- and P-selectin in facilitating tumor metastasis can involve non-mucin ligands and implicate leukocytes as enhancers of metastasis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99:2193–2198.

5. Di Cera E. Thrombin as procoagulant and anticoagulant. J Thromb Haemost. 2007;5 (Suppl 1):196–202.

6. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N Engl J Med. 1971;285:1182–1186.

7. Gasic GJ, Gasic TB, Galanti N, Johnson T, Murphy S. Platelet-tumor-cell interactions in mice. The role of platelets in the spread of malignant disease. Int J Cancer. 1973;11:704–718.

8. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. Blood. 2005;105(1):178–185.

9. Shashank Jain, John Harris, Jerry Ware. Platelets: linking hemostasis and cancer. Arterioscler Thromb Vasc Biol.2010; 30(12): 2362–2367.

10. Sierko E, Wojtukiewicz MZ, Zimnoch L, Tokajuk P, Ostrowska-Cichocka K, Kisiel W. Protein Z/protein Z-dependent protease inhibitor system in loco in human gastric cancer. Ann Hematol.2014;93(5):779-84.

УДК 616-056.52-092

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОЖИРЕНИЯ

Антонян А.А., Горбунова Е.А.

ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, e-mail: arturantonyan12@gmail.com

Ожирение является центральным звеном в патофизиологии сахарного диабета, инсулинорезистентности, дислипидемии, гипертонии и атеросклероза, в значительной степени из-за избыточной секреции адипокинов. Ожирение является основным фактором метаболической дисфункции с участием липидов и глюкозы, но в более широком масштабе, это влияет на дисфункцию органов с участием сердца, печени, кишечника, легких, эндокринной и репродуктивной функций. Адипонектин защищает от фиброза печени из-за его противовоспалительного эффекта, тогда как воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли-α, понижают не только работоспособность печени, но и нарушает выделительную функцию поджелудочной железы. Ожирение способствует иммунной дисфункции от последствий ее воспалительной адипокиновой секреции и является основным фактором риска для многих видов рака, включая гепатоцеллюлярные, пищеводные и ободочные кишки. В данном обзоре были рассмотрены основные патофизиологические процессы ожирения.

Ключевые слова: патофизиология, ожирение, метаболический синдром, лептин, релин.

PATHOPHYSIOLOGY OF OBESITY

Antonyan A.A., Gorbunova E.A.

«Perm State Medical University n.a. Academican Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: arturantonyan12@gmail.com

Obesity is a central element in the pathophysiology of diabetes, insulin resistance, dyslipidemia, hypertension and atherosclerosis, largely because of the excess secretion of adipokines. Obesity is a major factor in the metabolic dysfunction involving lipid and glucose, but on a larger scale, it influences organ dysfunction involving the heart, liver, intestines, lungs, endocrine and reproductive functions. Adiponectin protects against liver fibrosis with its anti-inflammatory effect, whereas inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor-α, lowers not only the efficiency of the liver, but also disturbs the excretory function of the pancreas. Obesity contributes to immune dysfunction from the effects of its inflammatory adipokine secretion and is a major risk factor for many cancers, including hepatocellular, esophageal and colon. In this review, were considered the main pathophysiological processes of obesity.

Keywords: pathophysiology, obesity, metabolic syndrome, leptin, relin.

Растущая распространенность ожирения во всем мире является источником беспокойства для подразделений эпиднадзора за болезнями, агентств по мониторингу здоровья и персонала медицинских услуг во всем мире. Выделение ресурсов в области здравоохранения должно быть приспособлено к борьбе с этой глобальной эпидемией. Однако ключ к успеху в решении этой проблемы лежит в профилактике, и это само по себе требует глубокого понимания физиологии контроля веса и патогенеза ожирения [5]. Развитие ожирения, несомненно, связано с основными причинами, лежащими в основе несоответствующего питания и образа жизни. Было показано, что генетические факторы отвечают за фенотипическое выражение тучности. Такие лекарства, как стероиды и эндокринные заболевания (например, гипотиреоз) могут также вести к нарушениям в нормальной физиологии управления веса [3]. Однако в подавляющем большинстве проблем веса и тучности основным этиологическим фактором является рассогласование между потреблением еды и расходованием энергии [6,8].

Физиологические основы ожирения

Сложная система управления посредством обратной связи состоит из центральной структуры обработки, которая получает афферентные сигналы и производит соответствующие эфферентные стимулы. В итоге контролируется уровень потребляемой пищи, сытость и вес [10].

Возрастные и гендерные различия в потреблении пищи были выявлены с увеличением подросткового возраста, достигнув пика во втором десятилетии, после которого он снижается. Мужчины склонны к большему потреблению пищи, в отличие от женщин. Одновременно снижение концентраций половых стероидных гормонов при перименопаузе приводит к увеличению висцерального жира и является повышенным риском развития метаболического синдрома [1,4]. Метаболический синдром – совокупность проявлений, первоначально

описанных Джеральдом Райвеном в 1993 году, включающих ожирение, инсулинорезистентность и повышенный атеросклеротический риск при диабете, гипертонии и гиперлипидемии [2,9].

Система регулирования

Система обратной связи, регулирующая массу тела и аппетит, является объектом продолжающихся интенсивных исследований, которые проводятся с оцениваем сложности этой системы [7].

Афферентные сигналы

Дистензия желудка совместно с блуждающими афферентными импульсами обусловливает сытость, а посредством желудочных сокращений, сигнализирует о голоде. Питательные вещества, нейронные импульсы и сами гормоны действуют как афферентные сигналы в регулировании потребления и расхода энергии. Например, при всасывании глюкозы инициируется ощущение сытости, в то время как падение уровня глюкозы повышает голод. Этот эффект опосредуется через различные нейромедиаторы, гормоны и пептиды [7].

Лептин – пептид, произведенный адипоцитами, который хорошо коррелирует с массой жира. Уровень секреции данного пептида увеличивается в зависимости от уровня жирового отложения. Его действие направлено на уменьшение потребления еды. Этот пептид стали применять для лечения людей, у которых был обнаружен дефицит гена лептина [5].

Еще один важный пептид гормона роста релин, который вырабатывается в желудке и двенадцатиперстной кишке и стимулирует секрецию гормона роста. Он является эндогенным лигандом для рецептора СТГ. Релин повышает всасывание пищи, и секреция гормона роста в свою очередь снижается при приеме пищи. Концентрация в сыворотке увеличивается при ожидании еды [5].

Центр регуляции

Афферентные импульсы поступают в центр, который находится в задней части гипоталамуса для интеграции и обработки. В результате исследований in vivo, как правило, связанных с разрушением указанного района, было задействовано несколько конкретных анатомических участков [5].

Дугообразные ядра гипоталамуса получают сигналы от лептина и, в свою очередь, увеличивает продукцию и секрецию нейропептида Y (NPY) и агути-связанного пептида (AgRP), тем самым увеличивая объем потребления пищи. С другой стороны, проопиомеланокортин (POMC) снижает уровень потребление пищи [6].

Паравентрикулярное ядро гипоталамуса стимулируется пептидами от дугообразного ядра и передает сигналы дальше. Показано, что разрушение вентромедиального участка гипоталамуса приводит к увеличению потребления пищи и впоследствии к ожирению у экспериментальных животных. Боковое гипоталамическое ядро, в свою очередь, оказывает противоположные эффекты, такие как снижение количества поедаемой пищи и снижение массы тела. Кроме того, определенные области миндалевидного тела могут влиять на питание частично через вентромедиальный регион гипоталамуса [6,7].

Эфферентные посредники

Периферическая нервная система играет определенную роль в стимулировании термогенеза в жировой ткани через активацию бета-3-адренорецепторов, что приводит к уменьшению потребления пищи. Симпатическая нервная система стимулирует процессы расхода энергии. Существуют гормоны, такие как глюкокортикоиды, которые действуют на эфферентные окончания регуляторной системы. Кроме того, они, предположительно, играют важную роль в реализации эффектов, опосредуемых через симпатическую нервную систему. Например, при отсутствии глюкокортикоидов было отмечено, что дефицит лептина не приводит к ожирению [5, 7].

Генетика ожирения

Ожирение может быть моногенным или полигенным в наследовании. Было выявлено пять одиночных дефектов генов:

а) Дефект гена Агути (агути-связанный пептид): в норме белок связывается с рецептором меланокортина-4 в гипоталамусе, тем самым регулируя количество потребляемой пищи. Дефект данного гена у тучных людей встречается чаще, чем у людей с нормальной массой тела, а также коррелирует с индексом массы тела (ИМТ).

б) Дефект гена Лептина: лептин вырабатывается в жировых клетках, кишечнике и плаценте и сигнализирует мозгу о количестве запасенного жира. У мышей с дефицитом данного гена наблюдается гиперфагия, инсулинорезистентность и бесплодие. У людей лептин может действовать на дугообразное ядро, уменьшая продукцию нейропептида Y (NPY), который обычно стиму-

лирует прием пищи. Было обнаружено, что ожирение может возникать из-за дефицита лептина, который возможно устранить с помощью лептиновой терапии. Несмотря на это, большинство пациентов с ожирением имеют высокий уровень циркулирующего в крови лептина, что указывает на резистентность организма к нему.

в) Дефект гена рецептора Лептина.

г) Дефекты генов рецепторов Меланокортина-4 и Меланокортина-3: у трансгенных мышей с мутациями в этих генах отмечается гиперфагия и сильное ожирение. В ходе наблюдений было показано, что рецепторы для MSH обычно ингибируют потребление пищи и накопление жира.

д) Дефект подтипа серотониновых рецепторов: отсутствие данного подтипа рецепторов у трансгенных мышей приводит к аналогичным проявлениям [7, 9].

Генетический фактор

Наследуемость веса, скорости обмена веществ, термической реакции на питание и спонтанную физическую активность была изучена в семьях, в состав которых входили близнецы или усыновленные дети. Близнецы, разделенные при рождении, несмотря на различные экологические условия, сохраняли одинаковые характеристики в отношении контроля веса. Подобные исследования, проведенные в отношении усыновленных детей, показали, что вес и конституция тела приемных детей были аналогичны весу и конституции тела биологических родителей и отличались от тех же параметров усыновителей [9].

Ряд генетических синдромов, характеризующих ожирение, описаны в литературе и связаны с хромосомными аберрациями, как, например, при синдроме Прадера-Вилли-Лабхарта [8].

Исследования, направленные на выявление генетических аномалий, способствующих развитию ожирения, пока оказались безуспешными, однако был проанализирован ряд генов, таких как ген бета-3-адренорецептора, рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами-гамма (PPAR-γ), и рецептора меланокортина-4 (MCR-4) [7].

Ожирение является многофакторным и сложным расстройством, которое имеет значительные последствия для пострадавших людей и для медицинских служб, которые должны иметь дело с последствиями данного расстройства. Следует надеяться, что дальнейшие исследования в области физиологии и патофизиологии ожирения позволят разработать профилактические и терапевтические стратегии для сдерживания эпидемии ожирения [6].

Список литературы

1. Композитный состав тела и функция эндотелия у женщин с ожирением в ранний постменопаузальный период / И.Л. Гуляева [и др.]. // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 6. С. 1107.

2. Оценка качества жизни и некоторых клинико-лабораторных показателей у женщин с метаболическим синдромом в раннем постменопаузальном периоде/ О.Н. Турунцева [и др.]. – Наука, образование, общество: проблемы и перспективы развития: сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. 2014. С. 147-150.

3. Оценка композитного состава тела и вегетативного статуса у женщин с ожирением в ранний постменопаузальный период с гипотиреозом / Е.Н. Смирнова [и др.]. // Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ОО «Российская Ассоциация Эндокринологов»; Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2015. С. 254.

4. Соболь А.А., Турунцева О.Н., Гуляева И.Л. Особенности развития метаболического синдрома у женщин в ранней менопаузе // Научный поиск в современном мире: сборник материалов 5-й Международной научно-практической конференции. 2014. С. 225-228.

5. Bray, GA, York, DA. Leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:2771.

6. Campfield, LA, Brandon P, Smith FJ. On-line continuous measurement of blood glucose and meal pattern in free-feeding rats; the role of glucose in meal initiation. Brain Res Bull 1985; 14:605.

7. Cummings, DE, Weigle, DS, Frayo, RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. N Engl J Med 2002; 346:1623.

8. Kromhout, D. Changes in energy and macronutrients in 871 middle-aged men during 10 years of followup (the Zutphen Study). Am J Clin Nutr 1983; 37:287.

9. Reaven, GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37:1595.

10. Wren, AM, Seal, LJ, Cohen, MA, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:5992.

УДК 616.5-002-056.3-053.2

ОСОБЕННОСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Аскаров А.В.

ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, e-mail: zooparof@mail.ru

Атопический дерматит – одно из самых частых и тяжело протекающих дерматозов. Им страдает более 25% детей и 5% взрослых. В последнее время очень большое внимание уделяется лечению данного заболевания препаратами, которые поддерживают нормальное состояние кожи, а также они способны оказывать лечебное и профилактическое действие. Ведущую роль в развитии данного заболевания играет пищевая сенсибилизация, которая встречается у многих детей в течении первого года жизни (94-100% случаев). Установление диагноза связано с кожными проявлениями, которые варьируют в зависимости от возрастной принадлежности. Атопический дерматит может носить рецидивирующее или хроническое течение, а также осложняться вторичной пиококковой инфекцией. Прогноз АД вполне благоприятен, и при правильно назначенном лечении наблюдается обратное развитие болезни.

Ключевые слова: атопический дерматит, пищевая сенсибилизация.

PECULIARITIES OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

Askarov A.V.

Perm State Medical University n.a. Academican Ye.A. Vagner, Perm, e-mail: zooparof@mail.ru

Atopic dermatitis is one of the most frequent and heavily leaking dermatoses. It affects over 25% of children and 5% of adults. Recently, much attention has been paid to the treatment of this disease with drugs that maintain normal skin condition, and they are able to provide therapeutic and preventive effects. The leading role in the development of this disease is played by food sensitization, which occurs in many children during the first year of life (94-100% of cases). The diagnosis is associated with cutaneous manifestations, which vary according to age. Atopic dermatitis may have recurrent or chronic course, and may also be complicated by a secondary pyococcal infection. The prognosis of AD is quite favorable, and with properly prescribed treatment, the reverse development of the disease is observed.

Keywords: atopic dermatitis, food sensitization.

Атопический дерматит (АД) – один из наиболее частых и тяжело протекающих дерматозов. Им страдает более одной четверти детей и до 5% взрослых. АД – это хроническое аллергическое заболевание, которое склонно к возрастной стадийности, а также рецидивам. В связи с этими особенностями, упорным течением, а также тем, что нередко возникает резистентность к проводимому лечению, в последнее время встает вопрос о новых подходах к профилактике и лечению данного заболевания [1,2,7,8].

Традиционными препаратами считаются кортикостероиды, однако при лечении данными препаратами зачастую возникают побочные явления, которые ограничивают их применение. В последние годы уделяется большое внимание к препаратам, направленным на поддержание нормального состояния кожи, а также способных оказывать лечебное и профилактическое действие в случае болезни [7].

Каковы же этиология и патогенез данного заболевания?

Ведущую роль в развитии АД играет пищевая аллергия, которая встречается практически у всех детей первого года жизни (94-100% случаев). Также явление пищевой аллергии является стартовой сенсибилизацией, на фоне которой уже формируется гиперчувствительность к другим факторам. Наиболее часто у больных атопическим дерматитом обнаруживается сенсибилизация к аллергенам коровьего молока, яиц, рыбы, цитрусовых. Роль пищевой аллергии уменьшается у детей старшего возраста, но значительно возрастает значимость от ингаляционных раздражителей (бытовые, эпидермальные и пыльцевые) [5,7].

Также играет огромную роль бактериальная сенсибилизация. Она связана с наличием очагов хронической инфекции. И именно она является одной из причин довольно тяжелого течения АД. Один из микроорганизмов, такой как золотистый стафилококк, он зачастую является основным микроорганизмом, колонизирующим участки кожи, которые были поражены, вырабатывает эндотоксин, обладающего свойствами суперантигена. И именно он усиливает аллергическое воспаление кожи [3,7].

Большой вопрос стоит насчет влияния иммунной системы в формировании этого заболевания. Считается, что АД – это иммунодефицитное состояние организма, предрасположенного к аллергии, которое характеризуется увеличением числа лимфоцитов,

повышением сывороточного иммуноглобулина Е, повышенным количеством эозинофилов в крови, а также дефектом хемотаксиса полиморфно-ядерных лейкоцитов [7].

Развитию атопического дерматита также могут способствовать и некоторые неспецифические факторы. В некоторых случаях развитию АД может способствовать транзиторная недостаточность иммуноглобулина А. Очень часто это отмечается у детей первого полугодия жизни, у которых родители предрасположены к развитию сенсибилизации к развитию атопических болезней. Также высказывается предположение о том, что возможны развития врожденной энтеровирусной инфекции у больных АД, поскольку одна из причин активации Th2-лимфоцитов – это вирусная инфекция [7,8].

При атопическом дерматите наблюдается пониженная барьерная функция кожи для химических веществ, которые обладают ирритантным действием, именно они могут вызвать неспецифическое воспаление в коже вследствие привлечения Th0 и/или Th1 клеток [5,7].

Значительная частота развития пищевой сенсибилизации у больных АД подтверждается данными РАСТ, также используются: постановка скарификационных проб и ИФА, необходимо не забывать и об оценке анамнеза. Радиоаллергосорбентный тест (РАСТ) – один из новых методов для определения пищевой аллергии. Он основан на определении антител иммуноглобулина Е в крови пациента к специфическому аллергену. Также аббревиатура РАСТ используется как анализ крови на аллергоспецифичный иммуноглобулин Е. Цель этого метода – это определение специфических аллергенов, которые вызывают данную аллергическую реакцию, исходя из присутствующих в крови антител. РАСТ используется для предотвращения аллергических реакций в будущем на определенный аллерген. Это особо важно для новорожденных детей, т.к. можно предотвратить проявление аллергических реакций на ранних стадиях жизни. Сущность метода ИФА состоит в том, что к исследуемой сыворотке, которая содержит специфические антитела к аллергену, которые связаны с полистироловой поверхностью микропланшетомпланшетом образуются комплексы аллерген-антитело. И далее определяют количество антител, меченных ферментом антител, которые были связаны. При постановке РАСТ у детей, которые больны атопическим дерматитом, довольно часто обнаруживаются специфические IgE-антитела к пищевым аллергенам. Детей же, у которых пищевая сенсибилизация была выявлена путем кожных проб, ИФА и РАСТ значительно меньше, чем общее число детей, у которых была выявлена пищевая сенсибилизация к пищевым продуктам. У части этих детей была отмечена латентная сенсибилизация, которая была подтверждена отрицательными результатами провокационных проб с пищевыми аллергенами [1,7].

Клинические проявления атопического дерматита

Существует рабочая классификация АД у детей:

Возрастные периоды

- Младенческий (с 1 мес. до 2 лет)
- Детский (с 2 до 13 лет)
- Подростковый (старше 13 лет)
- Стадии
- Острая
- Подострая
- Хроническая

Клинико-морфологические формы

- Экссудативная
- Эритемно-сквамозная
- Эритематозно-сквамозная с лихенизацией
- Лихеноидная

Тяжесть течения

- Легкое течение
- Средне-тяжелое
- Тяжелое

Распространенность процесса

- Ограниченный
- Распространенный
- Диффузный

Клинико-этиологические варианты

- С пищевой сенсибилизацией
- С грибковой сенсибилизацией
- С клещевой/бытовой сенсибилизацией
- С пыльцевой сенсибилизацией

Атопический дерматит в большинстве случаев у детей возникает в первые годы жизни. В последующем он приобретает рецидивирующее или хроническое течение. Кожные проявления варьируют в зависимости от возраста, периоды возраста указаны в классификации [6].

АД у детей младенческого периода жизни (с 1 мес. до 2 лет) проявляется в виде красных, сухих бляшек, которые покрыты чешуйками. Первые признаки имеют свое проявление уже с 2 до 7 месяцев. Им может предшествовать появление чешуек на волосистой части головы и бровях. В начале, дерматит проявляется в виде покраснения

на щеках, в случае же прогрессирования заболевания, вовлекаются кожа лба, колосистой части головы, туловища. Возникают папулы и везикулы, может отмечаться зуд пораженных участков кожи. Дети становятся беспокойными. На месте вскрывающихся пузырьков образуются корки. Процесс может поразить всю кожу конечностей [2,7].

У детей детского периода (с 2 до 12 лет) АД часто является продолжением воспалительного процесса. Он характеризуется образованием отдельных куполообразных папул диаметром от 0,5 до 1,5 мм, они зачастую сливаются с образованием бляшек. Чаще всего воспалительный процесс наблюдается на коже задней поверхности шеи, локтевых и коленных сгибов, а также лучезапястных и голеностопных суставов. Дерматит этого детского периода отличается от дерматита младенческого периода образованием воспалительного процесса на коже лица (исключениями является кожа ушных раковин и заушных областей). Пораженные участки кожи имеют менее выраженный экссудативный компонент воспаления и выглядят сухими. Воспаленный процесс сопровождается зудом, образованием папул, тенденцией к распространению, а также образованием корочек, что приводит к лихенификации кожи, ее сухости, пигментации, утолщению, а также усилению рисунка.

У детей подросткового периода (старше 13 лет) воспалительный процесс зачастую носит диффузный характер. Это сопровождается сухостью и шелушением кожи. Очень часто проявления отмечаются на лице, на руках и нога (в частности, в области локтевых, запястных и коленных суставов). В месте поражения у больных выявляются большие участки лихенифицированной кожи, которая окружена папулами и покрыта корочками [4,6,7].

При аллергологическом обследовании у детей обнаруживаются и другие аллергические проявления: у 33% выявляется респираторная аллергия, у некоторых на фоне атопического дерматита выявляются рецидивирующая крапивница и отек Квинке, у 77% детей раннего возраста – гастроинтестинальная аллергия.

АД у детей может носить рецидивирующее или хроническое течение. Атопический дерматит легкой и средней степени тяжести характеризуется периодическими проявлениями воспалительного процесса. При тяжелом же течении на коже почти всегда сохраняются признаки воспаления. У некоторых детей течение АД сопровождается хейлитом (периоральным дермитом), часто это связано с проявлением пищевой сенсибилизации.

Иногда атопический дерматит у детей может осложняться вторичной пиококковой инфекцией по типу стрептококкового импетиго, панариция, реже – буллезной стрептодермией. Также возможно присоединение стафилодермии в виде псевдофурункулов и флегмон. Редким осложнением бывает присоединение вакциноморфного пустулеза (герпетиформной экземы Капоши.

Прогноз при АД у детей благоприятен. Под влиянием лечения у многих детей наблюдается обратное развитие болезни. Обострение заболевания в более поздние сроки характерно для больных, наследственным предрасположением к аллергодерматозам, высоким уровнем сенсибилизации и сопутствующей аллергической патологией [6,7].

Список литературы

1. Астафьева Н. Атопический дерматит // Мед. газета. – 2009. – № 41. 5 июня. – С. 7-10. – (Конспект врача; вып. № 28(1416))

2. Битюц В.В. Атопический дерматит у беременных// Аллергология. – 2006. – № 3. – С.34-37.

3. Гишимова Х. Атопический дерматит, осложненный паразитарной инфекцией // Врач. – 2010. – № 4. – С.36-38.

4. Завадский В. Атопический дерматит // Мед. газета. – 2012. – № 22. 30 марта. – С.9. – (Конспект врача; вып. № 18 (1621))

5. Кочергин Н.Г. Атопический дерматит, качество жизни и приверженность к лечению // Рос. журнал кож. и вен. болезней. – 2010. – №6. – С.13-16.

6. Репецкая М.Н., Вшивцева Н.Б. Аллергические болезни кожи у детей: учеб. пособие // Пермь: ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития Росии, 2012. – С.14-19.

7. Студенкин М.Я., Балаболкина И.И. Аллергические болезни у детей. Руководство для врачей // М.: Медицина, 1998. – С. 258-273.

8. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.Й. Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 267 с.

УДК 616.155.392

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Бабяк А.С., Полина А.В., Шилова Е.П.

ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: polinaalena_16@mail.ru

Острый лейкоз – онкологическое заболевание, с характерным вытеснением нормальных, здоровых ростков кроветворения. К лейкозам относится обширная группа заболеваний, различных по своей этиологии – непромиелоцитарный лейкоз, лимфобластный лейкоз, миелодные лейкозы, миеломоноцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз. В первую очередь поражает костный мозг, а потом затрагивает и другие ткани, и органы, распространяясь в кровь. На начальном этапе заболевания в крови человека концентрируется большое количество опухолевых клеток. При этом они почти не развиваются. Однако даже незрелые раковые клетки способны нарушать нормальное функционирование кровеносной системы. Для диагностики лейкозов применяют такие методы как проточная цитометрия, иммунодиагностика и морфо-цитохимическое исследование пунктата красного костного мозга. Лечение лейкозов длительно и происходит поэтапно в специализированных клинических отделениях.

Ключевые слова: острые лейкозы, острый лимфобластный лейкоз, острые миелоидные лейкозы, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, диагностика лейкозов, лечение лейкозов.

ACUTE LEUCOSIS

Babyak A.S., Polina A.V., Shilova E.P.

«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: polinaalena_16@mail.ru

Acute leucosis is an oncological disease, with a characteristic displacement of normal, healthy germs of hematopoiesis. The extensive group of leucosis, various on the etiology – non-myelocytic leucosis, limfoblastic leucosis, myeloid leucosis, myelomonocytic leucosis, promyelocytic leucosis. In first of all it affects to marrow, after then to another tissues and organs, spreading in to blood. At the initial stage of a disease in blood of the person concentrates a large number of tumor cells, but almost they aren't developing yet. Together with that even immature cancer cells are capable to destroy a normal functioning of circulatory system. Known methods of diagnosis of leucosis are flowing tsitometriya, immunodiagnostics and a morfo-cytochemical research by puncture applying of red marrow. Treatment of persons with diagnosis of leucosis requires long and continuously healing in specialized clinical units.

Keywords: acute leucosis, acute lymphoblastic leucosis, acute myeloid leucosis, acute myelomonocytic leucosis, acute promyelocytic leucosis, methods of diagnosis of leucosis, treatment of persons with diagnosis of leucosis.

Острые лейкозы – это группа злокачественных заболеваний крови, основной характеристикой которых является клональная экспансия генетически измененных предшественников гемопоэза. Основной причиной развития заболевания является дисбаланс между пролиферацией и дифференцировкой клеток, который приводит к повреждению нормального кроветворения. Опухолевые клетки образуются в ткани красного костного мозга и в последующем мигрируют в периферическую кровь, с током крови распространяются в различные органы. При острых лейкозах в генах обнаруживаются изменения на генетическом и на эпигенетическом уровне, т.е. на уровне регуляции считывания генетической информации с участием белковых и нуклеотидных структур, присутствующих в клетке [2].

Острые лейкозы характеризуются:

- Пролиферацией клеток «+»
- Дифференцировкой «-»
- Субстратом опухоли являются незрелые клетки
- Формулой крови: IV – десятки %; V класс клеток отсутствует; VI класс клеток – цитопения.

Этиология лейкозов: вирус (HTLV-I, HTLV-II, вирус Эпштейна – Барр), ионизирующее излучение, химические вещества (Бензапирен), генетические и хромосомные нарушения (синдром Дауна).

Общая органопатология при лейкозах

1.Костномозговой синдром:
– Гипопластическая анемия
– Лейкопения
– Тромбоцитопения
– Пиоидный костный мозг
– Более 20% бластных клеток среди неэритроидных элементов

2. Экстрамедуллярные поражения:
– Гепатомегалия
– Спленомегалия
– Лимфаденопатия
– Нейролейкемия

Изменения периферической крови

Классификация острых лейкозов:

- Острый лимфобластный лейкоз
- Острые миелоидные лейкозы
- Острый миеломоноцитарный лейкоз
- Острый промиелоцитарный лейкоз [4].

Т-клеточный лимфобластный лейкоз/ лимфома (Т-ОЛЛ) – это гематологическое заболевание, возникающее в результате злокачественной трансформации предшественников Т-клеток. Встречаемость заболевания в 10-15% случаев ОЛЛ у детей и в 25% случаев ОЛЛ у взрослых. Чаще заболевают люди молодого возраста, соотношение мужчин и женщин 3:1.

Клинические проявления: гиперлейкоцитоз, диффузная инфильтрация красного костного мозга бластными Т-клетками, спленомегалия, гепатомегалия; редко встречается лимфоаденопатия; часто имеются поражения кожи вследствие ее лейкемической инфильтрации и поражения центральной нервной системы [7].

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) – это злокачественные заболевания, субстратом которых являются гемопоэтические стволовые клетки, утратившие способность к дифференцировке и характеризующиеся способностью к неограниченному размножению и подавлению нормального гемостаза. Острые миелоидные лейкозы относительно редкое заболевание, встречающаяся с частотой 1.4:100000 пациентов в возрасте до 65 лет и 13.4:100000 у лиц старше 65 лет.

Различают следующие виды ОМЛ:

– Острая миелоидная лейкемия
– Острая промиелоцитарная лейкемия
– Острая миеломоноцитарная лейкемия
– Острая моноцитарная лейкемия
– Острая эритроидная лейкемия (болезнь Ди Гульельмо)
– Острая мегакариобластная лейкемия
– Острая базофильная лейкемия
– Острый панмиелоз с миелофиброзом [1].

Острый миеломоноцитарный лейкоз (ОММЛ) – клональное гемопоэтическое заболевание детей. При ЮММЛ отмечается пролиферация гранулоцитарной и моноцитарной клеточных колоний. Но также нередко встречаются аномалии эритроидного и мегакариоцитарного ростков, поэтому ЮММЛ относится к заболеваниям, исходящим из стволовых гемопоэтических клеток.

Клиническая картина ЮММЛ определяется гиперпролиферацией и дисфункцией клеток миеломоноцитарной природы – кахексией, инфекциями, органомегалией, лихорадкой, лимфоаденопатией.

При остром миеломоноцитарном лейкозе редко поражаются лимфатические узлы, в отличие от слизистой ЖКТ и десен, что проявляется кровоточивостью. Аналогичные осложнения со стороны слизистой оболочки ротовой полости описаны также и при хронических лейкозах [5,8].

Острый промиелоцитарный лейкоз. Отмечается повышение процента заболеваемости среди населения данным видом острого нелимфобластного лейкоза. В 70-х гг. XX века заболеваемость составляла 2-5%, а в настоящее время – от 5 до 15%. Острый промиелоцитарный лейкоз характеризуется клинико-лабораторными признаками. Характерна злокачественность и быстрота течения. К признакам относится: типичная морфология опухолевых клеток, тяжелый геморрагический синдром, который характеризуется кровотечениями из слизистых оболочек и кровоизлияниями в кожных покровах, имеют вид экхимозов (на конечностях и туловище), часто образуются в местах инъекций, гематомный тип кровоточивости, избыточно активированный фибринолиз, ДВС-синдром. Смерть может наступить от кровоизлияния в желудочно-кишечный тракт или головной мозг [9,10].

Для диагностики лейкозов применяют проточную цитометрию. Этот метод наиболее показательный при контроле эффективности терапии.

Иммунодиагностика является приложением проточной цитометрии. Она позволяет установить иммунологические подварианты острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ).

Метод проточной цитометрии не часто используется для дифференциальной диагностики ОЛЛ и острых миелоидных лейкозов. Для установления варианта острого лейкоза используется морфо-цитохимическое исследование пунктата красного костного мозга. Более того, морфо-цитохимическое исследование позволяет различить острый лимфобластный лейкоз от острого миелоидного лейкоза и установить вариант последнего. Иммунофенотипирование следует начинать одновременно с морфо-цитохимическим исследованием.

В настоящий момент стандартом является 3- и 4-цветная цитометрия, которая проводится с добавлением к каждой пробе антител к CD45. Это необходимо для того, чтобы разделять бластные клетки от лимфоцитов, чтобы иммунофенотипически характеризовать популяцию клеток-предшественниц на основании слабой экспрессии CD45 [6].

Основные направления при лечении лейкозов:

1. Специфическая химиотерапия, которая направлена на достижение и закрепление ремиссии заболевания. Поводится в несколько этапов. Для разных форм лейкозов различна и проводится по стандартным схемам для каждого вида.

2. Сопутствующая терапия, которая направлена на борьбу с инфекциями, обусловленная агранулоцитозом, проводят, чтобы уменьшить интоксикацию при лизисе опухолевых лейкоцитов и уменьшить побочные токсические эффекты химиопрепаратов.

3. Заместительная терапия при угрозе тромбоцитопении, тяжелой анемии, нарушениях свертывания крови.

4. Трансплантация стволовых клеток крови или красного костного мозга [3].

Список литературы

1. Вавилов В.Н. Трансплантация костного мозга при остром миелоидном лейкозе у взрослых // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика – 2010. С. 410-411.

2. Демидова И. А. Эпигенетические нарушения при острых лейкозах // Клиническая онкогематология – 2008. Т. 1. №1 – С. 16-20.

3. Литвицкий П.Ф. – Патофизиология. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 496.

4. Новицкий В.В., Уразова О.И. Патофизиология. Руководство к практическим занятиям: учебное пособие. – М. : ГЭОТАР-Медиа – 2011. С. 656.

5. Суборцева И.Н. Меликян А.Л. –Миелодиспластические/ миелопролиферативные заболевания //Онкогематология – 2016. Т.11.- С. 8-17.

6. Тупицын Н.Н., Гривцова Л.Ю., Купрышина Н.А. Проточная цитометрия в онкогематологии. Часть I. Основы и нововведения в диагностике острых лейкозов// Клиническая онкогематология- 2012. Т.5 № 1 – С. 42-47.

7. Фиясь А.Т. Зуховицкая Е.В. Чайковская О.П. Т-Лимфобластный лейкоз/ Лимфома // Журнал Гродненского государственного медицинского университета – 2013. №2 – С. 109-110.

8. Холмогорова О.П., Гуляева И.Л., Асташина Н.Б. Стоматологический статус пациентов с хроническим лейкозом // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 4-9. – С. 1304-1307.

9. Черепанова В.В., Тарасова Л.Н., Владимирова С.Г., Зорина Н.А. – Изменение гемостаза при применении полностью трансретиновой кислоты в репапии острого промиелоцитарного лейкоза // Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии – 2014. С. 248-251.

10. Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Самоделкин Е.И., Гаврилова Т.В., Гусев Е.Ю., Гуляева И.Л. – Экспериментальные модели в патологии: учебник/ – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. С. 267.

УДК 616-004

УЧАСТИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗВИТИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Балтаева Л.И., Поспелова Ю.С.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: baltaeva.lilia2013@yandex.ru

Пермский край относится к регионам с высокой заболеваемостью рассеянным склерозом (РС). Это заболевание хроническое, то есть неизлечимое. Его можно только замедлить его развитие. Одним из основных факторов, который приводить к прогрессированию РС, является нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Сам ГЭБ состоит из капилляров, на базальной мембране которых имеются эндотелиальные клетки, связанные плотными контактами. Нарушение проницаемости ГЭБ возможно только при повреждении эндотелия. Эндотелиальной дисфункцией называют нарушение функций эндотелия, возможных также при ее повреждении. В данной работе мы рассмотрим эндотелиальную дисфункцию и ее участие в развитии РС для своевременного выявления, снижения инвалидизации и улучшения жизни пациентов.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, рассеянный склероз, гематоэнцефалический барьер, демиелинизация нервных волок.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IS PARTICIPATION IN DEVELOPMENT OF THE MULTIPLE SCLEROSIS

Baltaeva L.I., Pospelova J.S.

«Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Heaithcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: baltaeva.lilia2013@yandex.ru

Perm region concerns to the regions with a high level of desease of multiple sclerosis. This deseas is chronic, that means incurable. Its development can be slown down only. One of the main factors, which leads to the progressing of multiple sclerosis, is the breach of penetration of the blood-brain barrier. The blood-brain barrier itself consists of capillars, on the basal membrane of them the endothelial cells there are, connected by tight contacts. The bleach of penetration of the blood-brain barrier is able only by the damage mechanism of endothelium. The endothelial dysfunction is the bleach of functions of endothelium, which also can be by its damage. In this work we will consider the endothelial dysfunction and it`s participation in development of the multiple sclerosis for opportune reveal, decrease of invalidness and improvement of patients' life.

Keywords: endothelial dysfunction, multiple sclerosis, blood- brain barrier, demyelination of the nerve fiber.

Эндотелий является однослойным тонким пластом плоских эпителиальных клеток мезенхимального происхождения, который выстилает внутреннюю поверхность сосудов (кровеносных, лимфатических), а также поверхности полостей сердца. Ее основная функция – отделить кровь от более глубоких слоев стенки сосуда (барьерная). Но также эндотелий является крупнейшим паракриновым органом, диффузно рассеянный по организму. [4]

При патологических факторах идет нарушение функций эндотелия, которые проявляются эндотелиальной дисфункцией.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) – патологический состояние, возникающее в результате нарушения регионального кровообращения и микроциркуляции, приводящее к усиленному тромбообразованию и усилению адгезии лейкоцитов. [4]

Выделяют несколько типовых форм дисфункции эндотелия по определенной функции: адгезионная, гемостатическая, ангиогенная и вазомоторная. [4]

Фазы эндотелиальной дисфункции:

• Повышение секреторной активности эндотелиацитов – фаза компенсации при увеличении нагрузки на сосудистую стенку;

• Промежуточная фаза – нарушение баланса эндотелиальной секреции;

• Истощение эндотелия – фаза декомпенсации.

Актуальность

ЭД является многогранным процессом и хорошо изучена при сахарном диабете, при гепатитах, при хронических заболевания сердца и плацентарной недостачности.

Работ по роли ЭД в патогенезе РС не так много, как в перечисленных выше.

РС – это мультифакториальное хроническое индивидуальное заболевание, развивается у генетически предрасположенных лиц под воздействием факторов окружающей среды.

Причина заболевания – повреждение миелиновой оболочки нервных волокон вследствие неправильной реакции иммунной систе-

мы на миелин. Из-за длительного разрушения миелина организм не успевает восстановить миелиновый слой. Очаги разрушения миелина беспорядочно разбросаны по проводникам головного и спинного мозга. [2]

Частота встречаемости – в мире насчитывается около 2 млн больных рассеянным склерозом, в России – более 150 тыс. [6] Частота встречаемости у женщин больше чем у мужчин, связано это с большей вероятностью возникновения аутоиммунных заболеваний из-за репродуктивной функции. РС является болезнью молодых людей 20-30 лет, хотя диапазон с 10 до 59 лет. Лечения данного заболевания очень дорогое, лекарства токсичные и высокоспецифичные, а также их надо принимать всю жизнь.

Цель: исследование литературы по ЭД и ее участие в патогенезе РС. Возможно ли использование этих данных для создания новых методов лечения или хоть торможение развития РС?

Этот вопрос изучили в статье «Рассеянный склероз и эндотелиальная дисфункция (обзор)» авторы Н.Н. Спирина, Н.Н. Спирин и другие соавторы. Статья основана на одной из известных теорий патогенеза РС, которая называется сосудистой. На основе патологоанатомических исследований, согласно которым участки демиелинизации обычно прослеживаются вдоль хода вен, нередко тромбированных, подтверждает эту теорию. А также в толще бляшки РС имеются изменения просвета мелких сосудов с зонами тромбоза и микрогеморрагии. [3] Связь воспалительных бляшек при РС с нарушением циркуляции в мелких сосудах мозга, особенно в венулах, подтверждается на высокопольной магнитно- резонансной томографии. Ключевым феноменом для образования бляшки является повышенная экспрессия активационных маркеров, как HLA-DR-молекулы, молекулы адгезии ICAM-1 и VCAM-1, которые находятся под контролем цитокинов. Установлена также прямая зависимость между высоким уровнем ЛПНП и холестерина, ухудшающий функциональное состояние эндотелия, и объемом очагов РС, что говорит о возможном влиянии дисфункции эндотелия на течение и прогрессирование заболевание.

Эндотелий является инициатором или модулятором многих патологических реакций, в том числе и РС, при неблагоприятных условиях, как нарушение обмена веществ, гипоксия, атеросклероз и т.д. Все эти нарушения связаны с основными функциями эндотелия:

• Высвобождение вазоактивных агентов: оксид азота, ангиотензин I и II, эндотелин, тромбоксан, простациклин и др.;

• Участие в процессах гемостаза: синтез и ингибирование факторов агрегации тромбоцитов, прокоагулянтов (ингибиторы плазминогена, тромбоксан В2, компоненты VI фактора свертывания крови, фактор Виллебранда) и антикоагулянтов и компонентов фибринолитической системы (антитромбин III, активатор плазминогена);

• Участвует в продукции цитокинов и также являются их мишенью, так проявляется их иммунорегуляторная функция;

• Участвует в ремоделирование сосудов и сохранение анатомического строения (в регуляции роста гладкомышечных клеток, синтез/ингибирование факторов пролиферации);

• Эндотелиальная стенка является иммунологическим звеном в аутоиммунных и воспалительных заболеваниях;

• Ферментативная активность (экспрессия ангиотензинпревращающего фермента – АПФ);

• Транспортная (осуществление между кровью и тканями двустороннего транспорта веществ).

Имеется 3 основных фактора, которые активируют эндотелий: изменение скорости кровотока; циркулирующие и/или «внутристеночные» нейрогормоны; тромбоцитарные медиаторы. [5]

При нарушении строения или функции эндотелия меняется резко спектр выделяемых им биологических активных веществ. Формируется состояние ЭД.

ЭД – это патологическое состояние эндотелия, которое является механизмом патогенеза артериальной гипертензии, атеросклероза, цереброваскулярных заболеваний, СД, ИБС. Его участие в патогенезе РС до сих точно не доказано, а также неясно, является ли ЭД первичной или вторичной по отношению к данному заболеванию. [4]

РС относится к группе заболеваний с демиелинизацией нервных волокн.

Факторы, способствующие проявлению иммунных реакций на миелин: вирусы (имеют схожую часть структуры миелина в антигене); повышение проницаемости ГЭБ; питание (избыток насыщенных жирных кислот): городская местность; наличие промышленности: химической, нефтеперерабатывающей, металлургической и т.д.; нехватка микроэлементов; черепно-мозговые травмы. [2]

Обострение РС происходит при активации патологической иммунной реакции.

Клинические проявления РС: зрительные расстройства; нарушение координации движений, походки; головокружение; мышечная слабость рук и ног, уменьшение мышечной силы; изменение чувствительности; нарушение речи (замедление, скандированная речь и т.п.); нарушение глотания; синдром хронической усталости; нарушение функции тазовых органов (частые мочеиспускания, недержания мочи, запоры); иногда сексуальная дисфункция; ухудшение кратковременной памяти и т.д. То есть нет точного эксклюзивного признака РС в клинике, диагноз подтверждается только после диагностики. Методы диагностики: электроэнцефалограмма (определяется скорость проведения импульса по времени); магнитно-резонансная томография (основной, нахождение очагов **демиелинизация**); анализ ликвора (нахождение олигоклональных иммуноглобулинов).

Лечение при обострении включает в себя коррекцию нарушений иммунной системы: прием иммуносупрессеров, гормоны; плазмаферез, метаболическая терапия.

Лечение при ремиссии состоит в удлинение этого периода: иммунорегулирующие препараты; ПИТРС – это препараты, изменяющие течение РС (интерфероны, копаксон); препараты для улучшения обменных процессов моноклональных антител; витаминотерапия и употребление полинасыщенных жирных кислот.

ЭД можно рассматривать как терапевтическую мишень при РС, так как длительная патогенетическая терапия положительно влияет на уменьшение повреждения эндотелия. Свои предположения авторы статьи про ЭД и РС подтвердили клиническими исследованиями в статье «эндотелиальная дисфункция при рассеянном склерозе и возможности ее коррекции препаратами альфа-липоевой кислоты» 2015 г.

В настоящее время для лечения РС используют препараты из группы антиоксидантов, такие как альфа-липоевая кислота и цитофлавин, а также нейротрофиков – церебролизин, которые могут влиять на функцию эндотелия. [3] Акцент направлен в статье на альфа-липоевую кислоту. Исследования, проведенные в статье, доказывают положительный эффект альфа-липоевой кислоты при РС. Положительный эффект проявляется в уменьшении уровня антигена фактора фон Виллебранда, который является высокоспецифичным маркером ЭД. Происходит уменьшение повреждения эндотелия церебральных сосудов, являющего важнейшей частью ГЭБ.

Вывод

Опираясь на рассмотренные статьи и также результатов клинического исследования в одной статьей, выявлена взаимосвязь ЭД в патогенезе РС. С помощью восстановления функций эндотелия можно более длительно сохранять РС в стадии ремиссии. Целесообразно проведение дальнейших исследований для уточнения того, что восстановление эндотелия при помощи тех или иных средств поможет приостановить или даже улучшить течение рассеянного склероза.

Список литературы

1. Антонова Т.В., Романова М.А., Лымарь Ю.В. Маркеры дисфункции эндотелия (VCAM-1, vWE) при хроническом гепатите С. / Терапевт.арх. – 2013, № 12: С. 86-89.

2. Байдина Г.В., Грушникова Г.Н. Рассеянный склероз. Болезнь и я. Опыт. мед. справочник для всех. – Пермь: РИЦ «Здравствуй»- 2013 – 184 С.

3. Спирина Н.Н., Спирин Н.Н., Бойко А.Н. Эндотелиальная дисфункция при рассеянном склерозе и возможности ее коррекции препаратами альфа-липоевой кислоты // Медицинский совет – 2015, № 18: С.68-72

4. Спирина Н.Н., Спирин Н.Н., Фадеева О.А., Шипова Е.Г., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и эндотелиальная дисфункция (обзор). / Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013.113, 10-2: С. 32-42.

5. Сторожаков Г.И., Федотова Н.М., Верещагина Г.С., Чернякова Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии // Лечебное дело, 4.2005: С.58-64.

6. Кудрявцева Е. «Болезнь красивых и талантливых» с А.Н. Бойко // Огонек. – № 27 от 13.07.2015, стр. 30

УДК 616-056.3-022.854-085

АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПОЛЛИНОЗА

Бачева М.В., Свирепова О.И.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: maria.bacheva@mail.ru

В данной статье рассмотрены понятие, этиология, патогенез поллиноза и основные симптомы данного заболевания. Изложено понятие, принципы лечения, условия проведения, механизмы действия и основные эффекты аллерген-специфической иммунотерапии. Выделены достоинства и недостатки аллерген-специфической иммунотерапии. Показана роль аллерген-специфической иммунотерапии в педиатрической практике. Указаны показания, противопоказания и побочные эффекты аллерген-специфической иммунотерапии. Рассмотрены основные способы проведения аллерген-специфической иммунотерапии при поллинозе. Проведено сравнение подкожного и сублингвального видов аллерген-специфической иммунотерапии. Показаны преимущества сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии в педиатрической практике.

Ключевые слова: аллерген-специфическая иммунотерапия, сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия, поллиноз.

ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY AS AN EFFECTIVE ETIOPATHOGENETIC METHOD OF TREATMENT OF POLLINOSIS

Bacheva M.V., Svirepova O.I.

Perm state medical university, Perm, e-mail: maria.bacheva@mail.ru

This article demonstrates meaning, etiology, pathogenesis of pollinosis and main symptoms of this disease. Meaning, the conception of the treatment, conditions, the action mechanisms and main effects of an allergen-specific immunotherapy were described. The advantages and flaws of an allergen-specific immunotherapy were shown. The article provides the role of an allergen-specific immunotherapy in paediatric practice. The indications, contraindications and side effects were shown. The main ways of an allergen-specific immunotherapy were demonstrated. Sublingual and subcutaneous immunotherapies were compared. The advantages of sublingual immunotherapy in paediatric practice were shown.

Keywords: allergen-specific immunotherapy, sublingual immunotherapy, pollinosis.

Поллиноз – это аллергическая реакция, возникающая у лиц с увеличенной проницаемостью внешних барьеров (кожи, слизистых оболочек пищеварительного и дыхательного тракта) при взаимодействии с пыльцой растений, которая вызывает острые аллергические воспалительные изменения в слизистых оболочках дыхательных путей и глаз. Повышенная проницаемость наружных барьеров (кожи, слизистых оболочек пищеварительного и дыхательного тракта) облегчает поступление аллергена к антигенпрезентирующим клеткам. Поллиноз наследственно обусловлен, однако решающую роль играет антигенная стимуляция организма в детском возрасте.

Поллиноз развивается по I типу аллергических реакций (реагиновому, немедленному, анафилактическому, ГНТ).

Патогенез поллиноза

Стадия иммунных реакций. Дендритная клетка сталкивается с нативным антигеном (аллергеном), при этом происходит его эндоцитоз с последующим процессингом, и он презентируется на наружной мембране антигенпрезентирующей клетки в виде комплекса с HLA II для предоставления Т-хелперам второго типа (Th2) (CD4+). Th2 после представления им антигена становятся аллергенспецифическими Т-лимфоцитами. Это обусловлено наличием специфических костимулирующих молекул на поверхности дендритных клеток (CD80/B7.1, CD86/B7.2, ICOS, OX40) и рецепторами к ним на поверхности Th2 (CD28, ICOS, OX40) [5]. В дополнение к приобретенному, в этом процессе участвует врожденный иммунитет, вовлекая клетки эндотелия, которые под действием различных аллергенов продуцируют тимусный сторомальный лимфопоэтин (TSLP), IL-25, IL-31, IL-33. Эти цитокины направляют приобретенный иммунный ответ по Th2 типу и, в частности, стимулируют образование как Т-хелперами 2, так и клетками врожденного иммунитета, IL-4, IL-13, и IL-5, которые нужны для регуляции.

В это же самое время происходит взаимодействие аллергена с В-лимфоцитами, после чего запускаются процессы актива-

ции и дифференцировки в плазматические клетки для начала синтеза антител. Активированные аллергенспецифичекие Th2-клетки переключают синтез антител на изотип IgE при помощи продукции IL-4 и IL-13. Синтезированные IgE проникают в ткани и «садятся» на FcεRI-рецепторы, которые расположены на цитоплазматических мембранах различных клеток. Самая высокая афинность к антителам класса Е у рецепторов на тучных клетках и базофилах крови (в связи с чем они названы клетки-мишени I порядка). Такие клетки, как макрофаги, моноциты, эозинофилы, тромбоциты и лимфоциты также имеют на своей поверхности рецептор для IgE, но их афинность ниже, поэтому данные клетки названы клетки-мишени II порядка. Таким образом, происходит сенсибилизация организма.

Когда аллерген во второй и во все последующие разы попадет в организм человека, образуется комплекс «антиген-антитело», при этом антитело (IgE) будет связано с рецептором на поверхности тучной клетки (или базофила). Для активации каскада патологической реакции аллергену достаточно связать 2 IgE, прикрепленных к рецепторам на соседних клетках.

В стадию биохимических реакций особенно важны процессы, проходящие в базофилах и тучных клетках. В цитоплазме этих клеток имеются гранулы, которые содержат различные медиаторы: например, гистамин, гепарин, фактор хемотаксиса эозинофилов (ФХЭ), фактор хемотаксиса нейтрофилов (ФХН). После того, как с рецептором соединился аллерген, он приобретает ферментативную активность и запускает внутриклеточные реакции. Происходит активация мембраносвязанных ферментов, таких как фосфолипаза С и аденилатциклаза, которые являются катализаторами для реакций с образованием инозитол-1,4,5-трифосфата, 1,2-диацилглицерина и цАМФ. Инозитол-1,4,5-трифосфат и цАМФ фосфорилируют и активируют белок кальмодулин, который затем мобилизирует Ca2+ из эндоплазматического ретикулума в цитоплазму. Это приводит к активации протеинкиназы С при участии цАМФ и 1,2-диацилглицерина. В дальнейшем протеинкиназа С фосфорилирует и активирует некоторые другие внутриклеточные ферменты, в частности Ca2+-зависимую фосфолипазу А2. За счет сокращения микротрубочек, запущенного Ca2+, гранулы приближаются к мембране клетки, а объединение гранул с цитоплазматической мембраной, через которую в дальнейшем произойдет высвобождение медиаторов, происходит под воздействием 1,2-диацилглицерина, продуктов его расщепления (моноацилглицерин, лизофосфатидиловая кислота) и активации фосфолипазы А2 (лизофосфатидилхолин). Медиаторы бывают двух типов: первичные и вторичные. Первичные медиаторы уже содержатся в гранулах, а вторичные образуются только после активации клетки. Вторичные медиаторы – продукты распада жиров: фактор активации тромбоцитов (ФАТ), простогландины, тромбоксаны и лейкотриены.

Клиническая картина является результатом воздействия медиаторов на различные структуры ткани и клетки. Главным из всех медиаторов, несомненно, является гистамин. Он вызывает расширение сосудов, увеличивает сосудистую проницаемость, способствует выходу плазмы за пределы сосудистого русла в ткани, этим определяется развитие отека. Вместе с лейкотриенами и простогландинами гистамин стимулирует гиперпродукцию слизи в воздухоносных путях. Эозинофилы, привлеченные в место реакции с помощью фактора хемотаксиса эозинофилов, начинают выделять вещества для подавления аллергической реакции. Для инактивации некоторых медиаторов аллергии выделяются, например, эозинофильная гистаминаза (инактивирует гистамин), арилсульфатаза (инактивирует лейкотриены). Так же эозинофилы выделяют медиаторы воспаления (IL-4, IL-5, TGF-a, TGF-β) и воспалительные белки (катионные белки, пероксидазу, главные основный белок эозинофилов), которые повреждают выстилку дыхательных путей. TGF-β, выделенный эозинофилами, индуцирует апоптоз клеток эпителия. Все это потенцирует аллергическое воспаление. Основными проявлениями поллиноза являются: слезоточивость, чихание, зуд и покраснение в глазах и носоглотке, слизистые выделения из носа.

АСИТ: понятие, суть, механизмы действия

АСИТ (Аллерген-специфическая иммунотерапия) – единственный на сегодняшний день стратегический этиопатогенетический метод лечения аллергических заболеваний. Применение этого метода началось достаточно давно – более 100 лет назад – при этом он показывает высокую эффективность в лечении. Аллерген-специфической иммунотерапией достигается стойкая ремиссия или как минимум останавливается прогрессирование тяжелых аллергических

заболеваний [3]. Суть данного метода заключается в перестройке иммунного ответа с атипического на физиологический, что достигается введением пациенту того аллергена, который и вызывает у него аллергию. Однако эффекты достигаются при выполнении следующих условий: количество вводимого аллергена должно существенно превышать количество аналогичного аллергена, попадающего в организм в естественных условиях; изменяется путь введения аллергена – при аллерген-специфической иммунотерапии препарат вводят подкожно либо сублингвально; аллерген вводят с определенной периодичностью достаточно длительное время. Данный вид терапии особенно эффективен при поллинозе, то есть при аллергическом рините, аллергическом риноконъюнктивите, аллергической астме. Актуально использование этого метода лечения у детей, так как это способствует предотвращению морфологических изменений в детском организме, связанных с аллергическими заболеваниями, и снижает или исключает применение другой лекарственной терапии, что улучшает развитие ребенка, качество его жизни и значительно влияет на прогноз развития заболевания.

Эффекты от АСИТ являются следствием нескольких иммуноопосредованных механизмов. Главная роль в перестройке иммунного ответа при АСИТ принадлежит изменению Т-клеточного ответа. В результате применения АСИТ происходит перестройка дифференцировки Th0-лимфоцитов с Th2-лимфоцитов на Tregs, чем достигается как увеличение Tregs, так и снижение Th2-лимфоцитов, ответственных за развитие аллергической реакции. Соответственно, снижается количество продуцируемых Th2-лимфоцитами цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13), направленных на дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, синтезирующие IgE, и повышается количество продуцируемых Tregs цитокинов, в частности IL-10, TGF- β и IL-35. Эффекты АСИТ как раз и обеспечены в основном действием этих цитокинов. С их помощью Tregs подавляют активность дендритных клеток, вызывают супрессию Th1-лимфоцитов, Th2-лимфоцитов, Th17- лимфоцитов (кроме того, могут вызывать их апоптоз), тучных клеток, базофилов, эозинофилов, подавляют миграцию эффекторных Т-клеток в ткани. TGF- β индуцирует продукцию тучными клетками IgA, что увеличивает протективные свойства слизистых. IL-10 способствует уменьшению продукции IgE, снижению экспрессии FcεRI рецепторов на тучных клетках и увеличению продукции IgG4. Последний также играет значительную роль в снижении выраженности аллергической реакции, так как он связывается с аллергенами, которые являются лигандами IgE, прежде чем это сделают сами IgE. Следовательно, активации и дегрануляции клеток-мишеней первого (тучные клетки, базофилы) и второго (нейтрофилы, эозинофилы) порядков не происходит. Кроме того, связанные IgG4 аллергены не могут быть поглощенными, переработанными и представленными в комплексе с HLA-II Th0-лимфоцитам дендритными клетками, что также ведет к угнетению дифференцировки Th0-лимфоцитов по пути Th2.

Следует отметить, что эффекты АСИТ разделяют на ранние и поздние. Ранние в большей степени опосредованы изменением соотношения популяций Т-клеток, десенсибилизацией тучных клеток, базофилов, эозинофилов [2]. Поздние – с изменениями В-клеток и продуцируемыми ими иммуноглобулинами [2].

Особенности применения АСИТ

Как уже было сказано, в основном введение аллергена при аллерген-специфической иммунотерапии осуществляют сублингвально (СЛИТ) либо парентерально – подкожно (ПКИТ). Предпочтительным является сублингвальное применение АСИТ по ряду причин:

- Низкая реактогенность: малая вероятность системных и низкая частота возникновения местных реакций реакций при проведении СЛИТ;
- Возможность амбулаторного применения СЛИТ, меньшая потребность к посещению врача-аллерголога;
- СЛИТ – неинвазивная методика.

Кроме того, существуют существуют также пероральное, интраназальное и эндотрахеальное введение препаратов при АСИТ.

Среди противопоказаний к проведению АСИТ выделяют абсолютные: возраст до 2 лет, неконтролируемая бронхиальная астма, аутоиммунные заболевания в активной форме, злокачественные новообразования; и относительные: возраст с 2 до 5 лет, частично-контролируемая бронхиальная астма, аутоиммунные заболевания в фазе ремиссии, терапия бета-блокаторами, заболевания сердечно-сосудистой системы, ВИЧ-инфекция [3]. Отдельно стоит выделить временное противопоказание – вакцинацию.

К побочным эффектам АСИТ относят местные и системные реакции. Местные реакции чаще возникают при ПКИТ и протекают в виде гиперемии, зуда, отека в месте инъекционного введения препарата. Системные реакции возникают за пределами области введения аллергена и включают в себя заложенность носа, слезотечение, сухость и першение в горле. Такие тяжелые реакции, как анафилактический шок встречаются крайне редко при лечении аллергеном из яда ос и пчел либо при некорректном проведении ПКИТ [3].

У пациентов с поллинозами АСИТ проводится в зимний период в связи с тем, что это исключает попадание естественного аллергена в составе пыльцы растений в организм. При избыточном попадании аллергена возможны нежелательные местные и системные реакции.

Стоит указать, что лечение при АСИТ может осуществляться как моноаллергеном, так и комбинированным препаратом, то есть препаратом, содержащим несколько аллергенов. При этом отмечается большая эффективность при использовании комбинированных препаратов, например, препарата с экстрактом аллергенов из смеси пыльцы нескольких растений, наиболее эндемичных данному региону.

Таким образом, поллинозы имеют достаточно сложный многоступенчатый патогенез, обусловленный реакцией гиперчувствительности немедленного типа. При этом только такой метод терапии, как антиген-специфическая иммунотерапия, способен либо предотвратить развитие поллиноза, либо свести до минимума проявления данного заболевания, действуя непосредственно на механизмы патологических иммунных реакций, изменяя атипический иммунный ответ на физиологический. Стоит добавить, что эффекты АСИТ обусловлены многогранностью действия этого вида терапии на различные стадии патогенеза поллиноза. Следовательно, АСИТ позволяет уменьшить применение или полностью отказаться от использования других видов терапии при поллинозе, тем самым исключить множество нежелательных последствий этих методов. АСИТ влечет за собой минимальное количество побочных эффектов, особенно при сублингвальном пути введения аллергена. Исходя из перечисленного, особенно эффективно проводить АСИТ в педиатрической практике.

Список литературы

Княжеская Н.П., Потапова М.О., Яковенко И.В. Поллиноз [электронный ресурс] // практическая пульмонология: научн. журн. 2005 N1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/pollinoz (дата обращения: 17.11.2017).

Пичужкина О.В., Гущин И.С., Курбачева О.М. Реаранжировка иммунного ответа в результате проведения аллергенспецифической иммунотерапии [Электронный ресурс] // Иммунология: научн. журн. 2013 N 1. С. 43-48. URL: https://cyberleninka.ru/journal/n/immunologiya (дата обращения: 17.11.2017).

Царев С.В. АСИТ – решение в лечении аллергии [Электронный ресурс] // Медицинский совет: научн. журн. 2017 N 9. С. 116-119/ DOI: 10.21518/2079-701X-2017-9-116-119

Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Самоделкин Е.И., Гаврилова Т.В., Гусев Е.Ю., Гуляева И.Л. Экспериментальные модели в патологии: учебник: Изд-во Пермь: Перм. Гос. Ун-т, 2011.

Corrado Pelaia, Alessandro Vatrella, Nicola Lombardo, Rosa Terracciano, Paolo Navalesi, Rocco Savino, Girolamo Pelaia. Biological mechanisms underlying the clinical effects of allergen-specific immunotherapy in asthmatic children // Expert Opinion on Biological Therapy. 2017. DOI: 10.1080/14712598.2018.1402003

УДК 616-092:612.57

ЛИХОРАДКА КАК ТИПОВОЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

Валиахметова К.Р.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: valiakhmetovak1998@gmail.com

Приведены определение и характеристика лихорадки как типового патологического процесса, описаны ключевые моменты этиологии и патогенеза лихорадки. Поясняется происхождение первичных и вторичных пирогенов, их роль в развитии лихорадочного состояния, взаимодействие друг с другом. Рассматривается прямое и опосредованное влияние пирогенных веществ на центр теплорегуляции гипоталамуса, смещение «установочной точки», механизм перестройки метаболизма. Описываются стадии лихорадки и их особенности. Анализируются изменения обмена веществ (основного, углеводного, жирового, белкового и водно-солевого), функционирования различных органов и систем (сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и выделительной) под действием симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. Отмечаются положительные и отрицательные эффекты лихорадки на организм человека. Лихорадочные состояния, встречающиеся в стоматологии (хирургической, детской, терапевтической), гнойно-резорбтивная лихорадка.

Ключевые слова: лихорадка, цитокины, пирогены, патогенез

FEVER AS A TYPICAL PATHOLOGICAL PROCESS

Valiakhmetova K.R.

«Perm State Medical University academician Ye.A. Vagner » of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: valiakhmetovak1998@gmail.com

The definition and characteristics of fever as a typical pathological process, the key moments of the etiology and pathogenesis of fever are described. Explanation of the genesis of primary and secondary pyrogens, their interaction with each other and contribution in the development of febrile state. The direct and indirect influence of pyrogenic substances on the center of thermoregulation of the hypothalamus, the displacement of the «set point», the mechanism of metabolism rearrangement are considered. The description of the stages of fever and their features. Analysis of the changes in metabolism (basic, carbohydrate, fat, protein and water-salt), the functioning of various organs and systems (cardiovascular, respiratory, digestive and excretory) under the influence of sympathetic-adrenal and hypothalamic-pituitary-adrenal systems. Positive and negative effects of fever on the human body. Feverish conditions occurring in dentistry (surgical, pediatric, therapeutic), purulent-resorptive fever.

Keywords: fever, cytokines, pyrogen, pathogenesis

Понятие лихорадки. Этиология и патогенез

Лихорадка представляет собой типовой патологический процесс (неспецифическую реакцию организма), который развивается под влиянием особых химических соединений – пирогенов и выражается временным повышением температуры «ядра» организма, не зависящим от температуры окружающей среды.

При данном патологическом процессе сохраняется нормальное функционирование системы терморегуляции, однако происходит ее функциональная перестройка в связи со сдвигом термоустановочной точки центра теплорегуляции.

Развитие лихорадки начинается при поступлении в организм пирогенных веществ. Главным этиологическим фактором является первичный пироген. В зависимости от происхождения первичные пирогены подразделяют на инфекционные (экзогенные) и неинфекционные. К инфекционным пирогенам относятся ЛПС мембран бактерий, вирусы, патогенные грибки, простейшие и т.д. Неинфекционные пирогены – продукты разложения некротизированных тканей, иммунные комплексы, остатки системы комплемента.

Однако самостоятельно первичные пирогены не способны вызвать переключение механизмов теплообмена, характерное для лихорадочного состояния. Основным патогенетическим фактором, вне зависимости от причины, является образование эндопирогенов, к которым относятся провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, фактор некроза опухолей), интерферон, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор и др. Источником вторичных пирогенов являются фагоциты, эндотелиоциты, клетки микроглии, а также лимфоциты. Продукция эндопирогенов начинается после взаимодействия вышеупомянутых клеток с первичными пирогенными веществами.

Лихорадка начинает развиваться при воздействии пирогенных раздражителей на центр терморегуляции, который

находится в гипоталамусе. Они активируют фермент фосфолипазу А2, которая расщепляет фосфолипиды мембран нейронов головного мозга с образованием продуктов арахидоновой кислоты. Из них в дальнейшем синтезируются простагландины, которые являются основными медиаторами лихорадки; идет перестройка метаболизма. Вследствие этого изменяются пороги чувствительности температурных рецепторов, и происходит смещение термоустановочной точки на уровень более высокой температуры. Термоустановочная точка – группа нейронов, которая определяет необходимую температуру тела в определенный момент. При ее сдвиге происходит повышение чувствительности рецепторов к холоду, нормальная температура тела воспринимается как низкая. Результат – теплоотдача снижается, а теплопродукция – повышается, происходит избыточное накопление тепла [4].

Стадии лихорадки

Стадия повышения температуры характеризуется преобладанием теплопродукции над теплоотдачей. Усиливаются окислительные процессы в тканях организма (несократительный термогенез), а также повышается тонус мускулатуры, появляется дрожь (сократительный термогенез). Спазм периферических сосудов приводит к снижению отдачи тепла. Недостаток кровоснабжения обуславливает угнетение функций потовых желез, снижается потоотделение. Человек ощущает озноб.

Существует три варианта изменения терморегуляции:

• Сильное усиление теплопродукции и ограничение теплоотдачи.

• Возрастание как теплопродукции, так и теплоотдачи с преобладанием теплообразования.

• Преимущественное снижение теплоотдачи и относительно невысокое повышение теплопродукции.

Однако каков бы ни был механизм изменения терморегуляции, температура увеличивается до тех пор, пока не достигнет уровня, на который сместилась термоустановочная точка.

Система терморегуляции активна и стремится сохранить температурный гомеостаз.

Стадия сохранения высокой температуры: устанавливается баланс между теплопродукцией и теплоотдачей, но на более высоком уровне, чем в норме. Больной чувствует жар (из-за расширения сосудов кожи), у него учащается дыхание, усиливается потоотделение. Термогенез уменьшается за счет снижения интенсивности обмена веществ.

Стадия снижения температуры начинается, когда прекращается образование вторичных пирогенных веществ. Термоустановочная точка возвращается к нормальному уровню, высокая температура тела воспринимается как чрезмерная. Теплоотдача преобладает над теплообразованием, температура тела уменьшается.

Снижение температуры тела может быть:

• Критическим: стремительный спад (за несколько часов) вследствие сильного расширения периферических сосудов и усиленного потоотделения. Артериальное давление снижается (риск развития коллапса).

• Литическим: медленное снижение в течение нескольких дней [6].

Метаболизм, функционирование органов и систем при лихорадке

Изменения со стороны обмена веществ. При лихорадке активизируются симпатоадреналовая и гипофизарно-гипоталамонадпочечниковая системы. За счет этого усиливается основной обмен. Происходит активация окислительных процессов, и, следовательно, возрастает потребность в кислороде (усиливается вентиляция легких, развивается гипокапния).

Перестройка со стороны углеводного и жирового обмена связаны с активацией симпатической нервной системы: усиливается липолиз, повышается распад гликогена в печени (сопровождается повышением концентрации глюкозы в крови). Помимо этого, для лихорадки характерны незавершенность окисления жирных кислот и повышение образования кетоновых тел.

Изменение белкового обмена проявляется усиленным распадом белков и, как следствие, отрицательным азотистым балансом (на это влияет и сокращение поступления белка с пищей из-за снижения аппетита).

Водно-солевой обмен изменяется в зависимости от стадии лихорадки:

• На первой стадии усиливается выведение воды из организма (увеличивается диурез: спазм периферических сосудов провоцирует отток крови к центу тела, в том числе и к почкам),

• На второй стадии происходит задержка воды и NaCl в тканях (активация реабсорбции воды и электролитов в почечных канальцах под воздействием альдостерона),

• На третьей стадии, наоборот, повышается выделение воды и солей (с мочой и потом).

Работа органов и систем при лихорадке. Активация симпатико-адреналовой системы влечет за собой изменение функционирования различных органов и систем. Со стороны сердечно-сосудистой системы регистрируется учащение сердечных сокращений, увеличение МОК, повышение артериального давления. На третьей стадии сердечная деятельность восстанавливается, за исключением ситуации резкого падения температуры, когда происходит чрезмерное снижение артериального давления.

Изменения дыхательной системы характеризуются повышением частоты дыхания, увеличением вентиляции легких и активацией газообмена.

Существенно меняется деятельность ЖКТ: снижается слюноотделение (вследствие чего возникает сухость во рту, больной чувствует жажду, у него пропадает аппетит), угнетается выработка пищеварительных соков и перистальтика (усиление процессов брожения и гниения). Все это приводит к значительному нарушению пищеварения [3].

Биологическая роль лихорадки

Лихорадка обладает относительной биологической целесообразностью. С одной стороны, являясь защитно-приспособительной реакцией, она повышает сопротивляемость организма к патогенам, с другой – может оказать отрицательное воздействие вследствие чрезмерного повышения температуры.

Положительное значение:

• Активация фагоцитоза, цитотоксических реакций (NK-клетки), Т- и В-лимфоцитов;

• Подавление размножения бактерий и снижение устойчивости микроорганизмов к лекарствам;

• Усиление защитной функция печени (продукция цитокинов, реактантов острой фазы);

• Лихорадка сигнализирует о действии болезнетворных агентов на организм.

Негативное воздействие (при сильном и долгосрочном повышении температуры тела):

• При критическом повышении температуры белковые молекулы организма могут необратимо денатурировать (вследствие этого подавляются иммунные реакции, так как гуморальные факторы иммунитета представляют собой вещества преимущественно белковой природы);

• Стимуляция работы сердца, которая может привести к последующему нарушению сердечно-сосудистой деятельности;

• Возможность развития коллапса на 3 стадии из-за резкого снижения артериального давления;

• Отсутствие аппетита, риск развития истощения организма.

Лихорадка в стоматологии

Прежде всего стоит обратить внимание на хирургическую стоматологию и челюстно-лицевую хирургию. Лихорадка может сопровождать операции удаления зубов, когда происходит инфицирование лунок [5].

При абсцессах и флегмонах существует риск развития гнойно-резорбтивной лихорадки: происходит расплавление тканей за счет протеолитических ферментов гноя, токсические продукты распада всасываются в кровь и лимфу. Степень тяжести гнойно-резорбтивной лихорадки зависит от распространенности и нагноительного процесса. При устранении гнойного очага, лихорадочное состояние проходит [1].

У детей лихорадка является одним из характерных симптомов прорезывания зубов [2]. Кроме того, лихорадочные состояния возникают при пародонтите, герпетических поражениях ротовой полости, гингивите и других заболеваниях, вызванных бактериями, вирусами и грибками.

Список литературы

1. Давыдовский И. В. Травматическое истощение в свете учения о сепсисе и гнойно-резорбтивной лихорадке – М., 1944; – С. 144

2. Детская терапевтическая стоматология. Национальное руководство / под ред. В.К. Леонтьева, Л.П. Кисельниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 19, 581.

3. Литвицкий П.Ф. Патофизиология: учебник: в 2 т. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – Т. 1. – С. 215-230.

4. Патофизиология: учебник: в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд., перераб. и доп. – ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – С.498-518.

5. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия. Национальное руководство / под ред. А.А. Кулакова, Т.Г. Робустовой, А.И. Неробеева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 474-475, 469.

6. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – С. 110-115.

УДК 616.8-009.818.9-092

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ РЕФЛЕКСА БАБИНСКОГО

Ганеева Е.Р., Феофилактова О.В.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail:olesya.grey1488@yandex.ru

Врожденный безусловный рефлекс Бабинского определяется с момента рождения ребенка до двух лет и носит положительный симметричный двусторонний характер. Патологический симптом (положителен у детей старше двух лет и у взрослых) свидетельствует о нарушении связей между головным и спинным мозгом. Положительный рефлекс у взрослых вызван патологией пирамидных путей, связан с неврологическими заболеваниями и зачастую появляется раньше клинических проявлений основной патологии. При обнаружении рефлекса Бабинского для дальнейшего диагностического поиска необходимо обследование. В ходе исследования выявлена низкая информированность и высокая частота выявляемости положительного рефлекса Бабинского у студентов. Лицам с положительным симптомом рекомендуется консультация невролога, особенно студентке имеющей наследственную предрасположенность к аутосомно-рецессивному заболеванию атаксия Фридрейха.

Ключевые слова: рефлекс Бабинского, неврологические заболевания, пирамидный путь.

PATHOPHYSIOLOGY OF THE BABINSKY REFLEX

Ganeeva E.R., Feofilaktova O.V.

«Perm State Medical University n.a. Academican Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail:olesya.grey1488@yandex.ru

Congenital unconditioned reflex Babinsky regime with a positive symmetrical bilateral character. The pathological symptom (negative in children older than 2 years and positive in adults). A positive reflex in adults caused by pathologies of pyramidal pathways is associated with neurological diseases and often appears before clinical manifestations of the underlying pathology. When a Babinsky reflex is discovered, a further examination is necessary for further diagnostic search. The study revealed a low level of awareness and a high incidence of Babinsky's positive reflex in students. Persons with a positive symptom of an approved consultation of a neurologist, especially a student with a hereditary predisposition to Friedreich's ataxia.

Keywords: Babinsky reflex, neurological diseases, pyramidal path.

Все организмы с нервной системой обладают способностью отвечать на раздражение стереотипными движениями – рефлексами. Выделяют врожденные (безусловные) рефлексы – наследственно передаваемые и присутствующие весь период жизни, их утрата свидетельствует о патологии; и приобретенные (условные) рефлексы – индивидуальны, формируются организмом в течение жизни. Состояния, при которых выявляется рефлекс, не свойственный данному периоду жизни человека или отмечается усиление либо ослабление его, относятся к сфере деятельности врача-невролога [6,8].

Диагностическую ценность для врачей имеют врожденные патологические рефлексы, свидетельствующие о нарушении связей между головным и спинным мозгом. Обычно оценивают разгибательный рефлекс Бабинского (РБ), который считается одним из ранних и наиболее тонких проявлений синдрома верхнего центрального мотонейрона. Невролог Ж. Бабинский в конце 19 века подробно описал патофизиологические механизмы этого феномена и связь с нарушением пирамидных путей [2,5,8].

Это кожный рефлекс, при котором в ответ на штриховое раздражение наружного края подошвы происходит изолированное разгибание (дорзифлексия) большого пальца ступни или разведения других пальцев («знак веера»). Может быть одно- или двусторонним. Механизм действия рефлекторной дуги можно представить в виде схемы. В ответ на штриховое раздражение кожи наружного края подошвенной поверхности стопы по направлению сверху вниз рецепторы тактильной чувствительности передают сигнал на большеберцовый нерв (лат. *nervus tibialis*) → далее на седалищный нерв (лат. *nervus ischiadicus*) → возбуждение чувствительных нейронов задних рогов спинного мозга (сегменты L_{IV}, L_{V}, S_{I}). Теперь, двигательные нейроны передних рогов спинного мозга производят передачу на седалищный нерв (лат. *nervus ischiadicus*) → малоберцовый нерв (лат. *nervus fibularis*) (сегменты L_{IV}, L_{V}, S_{I}) → передает импульс мышце, разгибающей большой палец ноги. В норме легкое раздражение не должно вызывать болевых ощущений, может проявляться отсутствием реакции – стопа со-

храняет нейтральное положение, либо непроизвольным сгибанием большого пальца или всех пяти пальцев [1,2,3].

У детей с момента рождения до полутора или двух лет РБ должен носить положительный симметричный двусторонний характер. Созревание коры головного мозга сопровождается исчезновением симптома. **У взрослых положительный РБ может появляется при следующих состояниях и заболеваниях:** боковой амиотрофический склероз или болезнь Шарко; атаксия Фридрейха; рассеянный склероз и другие заболевания с демиелинизацией; энцефалопатии различного генеза; туберкулез костей и позвоночника с вовлечением спинного мозга; сирингомиелия; нарушения мозгового кровообращения; злокачественная анемия; бешенство и другие нейротропные инфекции; воспалительные заболевания, травмы, опухолевые образования спинного и головного мозга [3,6,7,9].

При обнаружении РБ для дальнейшего диагностического поиска необходимо обследование: общеклинические анализы, ангиографическое исследование, КТ или МРТ головы и позвоночного столба, спинномозговая пункция с анализом ликвора и другие анализы для выяснения более точной причины возникновения рефлекса [2,4,5].

Таким образом, наличие симптома (рефлекса) Бабинского говорит о поражении целой системы центрального двигательного нейрона, когда происходит нарушение супраспинального контроля и расстройство функции тормозных нейронов. Это приводит к дисбалансу антагонистических спинальных центров и возникновению патологических разгибательных стопных знаков. Так, при рефлексе Бабинского повышается возбудимость мотонейронов экстензоров с последующим реципрокным торможением центра сгибателя (в норме а-клетки флексоров имеют более низкий порог возбуждения, чем экстензоры) [5,8].

Клиницистам важно определять диагностическую значимость РБ для определения уровня поражения верхнего мотонейрона. Яркий, быстрый, веерообразный рефлекторный ответ с возможной длительной экстензией большого пальца и сильным тоническим напряжением его разгибательной мышцы и сухожилия в сочетании с проксимальным парезом, тазовыми нарушениями и отсутствием поверхностных брюшных рефлексов, говорит неврологу о патологическом очаге на уровне спинного мозга, Медленная тоническая реакция при вызывании РБ в сочетании с преимущественно дистальным парезом, гиперрефлексией и синкинезиями – отсылает диагноста к церебральному уровню поражения верхнего мотонейрона. Следовательно, такое сочетание составляющих, как определенный «двигательный паттерн» при вызывании РБ, распределение пареза и выделенные симптомы у больных с поражением верхнего мотонейрона могут быть полезными для дифференцированного подхода к диагностике патологического очага.

Целью настоящего исследования было изучение представленности рефлекса Бабинского у студентов Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера (ПГМУ) и Пермского государственного национального исследовательского университета (ПГНИУ).

Задачи. Изучить литературу о рефлексе Бабинского и его диагностической значимости. Провести анкетирование. Проанализировать полученные данные.

Материалы и методы

В дистанционно проводимом исследовании по желанию приняло участие 75 студента ПГМУ и ПГНИУ. Проведен опрос по специально разработанным оригинальным анкетам, выложенным в группы вузов в социальной сети «Вконтакте». Участникам исследования было предложено провести тест на выявление РБ. Методика была предложена в виде текста и сопровождалась схематичными рисунками. Дополнительно предлагались видеоматериалы, демонстрирующие технику определения симптома. Комплексная баллированная анкета в программе «Google форма», позволяет количественно (в баллах) оценить наличие патологии, а так же учитывает возраст, пол, информированность по обсуждаемому вопросу среди респондентов, неврологические заболевания и предрасположенность к ним. Из общего количества учащихся, были отсеяны лица, которые некорректно отвечали на вопросы. Средний возраст студентов в группе исследования (54 человека) составил 21±0,35 лет, среди них 40 девушек и 14 юношей.

Рефлекс Бабинского в зависимости от представленности и выраженности оценивался следующим образом: 1 – ярко выражен или экстензия всех пальцев стопы, 2 – отсутствует, 3 – затрудняюсь ответить. Другой принцип оценки предусматривал следующие характеристики: 1 – рефлекс присутствует односторонний, 2 – рефлекс присутствует двухсторонний, 3 – рефлекса

не наблюдается, 4 – затрудняюсь ответить. Все данные были занесены в таблицу. Статистическая обработка данных проводилась при помощи компьютерной программы STATISTICA 10.0. Для обработки данных использовались параметрические и непараметрические методы статистики с использованием критериев Стьюдента и Уилкоксона-Манна-Уитни, соответственно. При сравнении вариационных рядов учитывались достоверные различия ($p<0,05$).

Результаты и их обсуждение

Среди респондентов женщин в 3 раза больше чем мужчин и в 2,5 раза больше лиц старше 20 лет ($p<0,03$). Половина участников исследования не имеет представления о РБ. Почти все, исключая 2-х человек, выразили желание узнать о нем. Среди студентов медицинского ВУЗа 36% ничего не знают про симптом, 2/3 из них – учащиеся 1 курса. Среди студентов ПГНИУ неинформированных о рефлексе ожидаемо больше – 80% ($p<0,03$).

Положительный рефлекс Бабинского наблюдали у себя 22,2% участников исследования. Симптом был одинаково часто представлен среди студентов обеих университетов ($p>0,05$). Достоверных гендерных и возрастных различий в группах не найдено ($p>0,05$). Положительный симптом выявили у себя только девушки, половина из них была старше 20 лет. Студентов ПГМУ среди них 16%, а учащихся ПГНИУ – 60%. У 11 человек он носил двусторонний характер. Затруднялись интерпретировать результаты теста еще 18% студентов. Болезненные или неприятные ощущения при проведении теста испытуемые не отмечают.

2 студента ПГНИУ и 9 учащихся медицинского университета (20%) имеют неврологические заболевания или предрасполагающие факторы: сотрясение головного мозга, дорсопатия, нарушение координации движений, анемия. В данной группе анкетируемых РБ отсутствует. У 1 студентки имеется генетическая предрасположенность – атаксия Фридрейха и при этом определяется положительный двусторонний РБ.

Выводы

Интерес к проблеме проявили преимущественно девушки в возрасте старше 20 лет, получающие медицинское образование. Половина опрошенных не знает о рефлексе Бабинского. Возможно, это связано с тем, что исследование рефлекса Бабинского и его диагностическая значимость не являются часто обсуждаемой и широко освещаемой темой. Информированы в основном студенты старших курсов, получающие специальное медицинское образование.

Высокая частота выявляемости положительного РБ у студентов ПГНИУ вероятно объясняется отсутствием медицинских навыков, неверной трактовкой полученных результатов.

Студентка, имеющая генетический предрасполагающий фактор, ранее не определяла у себя РБ. В медицинской карте со слов девушки информации о представленности симптома нет. На наш взгляд это может быть связано с отсутствием обращений ее к неврологу. Студентке рекомендовано в ближайшее время пройти обследование у соответствующего специалиста.

Список литературы

1. Гринберг, Девид А, Аминофф, Михаэль Дж, Саймон, Роджер П. –»Клиническая неврология» 2001г.

2. Ефремов А.В., Самсонова Е.Н., Начаров Ю.В. Патофизиология. Основные понятия //Под ред.А.В.Ефремова – учеб.пособие – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008 – С.120-122.

3. Жарова, Е. Ю. Основы неврологии в общей врачебной практике / Е. Ю. Жарова. – Москва : Медпрактика-М, 2012. – 728 с.

4. Карлов В.А. Неврология. Руководство для врачей. – М.: МИА, 2002. – 644 с.

5. Неврология и нейрохирургия / под ред. А.Н. Коновалова, А.В. Козлова ; Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова : учебник : – т. 1. – 2009. – 624 с.

6. Патологическая физиология. Учебник //Под ред. Зайко Н.Н., Быця Ю.В. – 3- изд. – М.:МЕДпресс-информ, 2002 – С. 436 – 452.

7. Патофизиология //Под ред.Новицкого В.В., Гольдберга Е.Д. – Томск:Изд-во Том.ун-та, 2006 – С.452-465.

8. Петрухин А. С.. Детская неврология : учебник : в 2 т. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2012, – Т. 2. – 560 с.. 2012.

9. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 267 с.

УДК [612.352.12+612.766.1]:616-08

ГЛИКЕМИЯ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Ганеева Е.А., Надымова Д.А.,

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail:ganeevaperm@mail.ru

Мышечная ткань при активной работе извлекает из крови значительное количество глюкозы. В мышцах из глюкозы синтезируется гликоген. Распад гликогена (гликолиз) является одним из источников энергии для мышечного сокращения. Из продуктов гликолиза – молочной и пировиноградной кислот, в фазе покоя в мышцах, вновь синтезируется гликоген. Суммарное содержание гликогена в мышцах составляет 1 – 2% от общей массы мышц. При усиленной мышечной работе происходит повышение распада гликогена при одновременном увеличении потребления мышцами глюкозы, повышается восприимчивость к инсулину. Изменение концентрации глюкозы в крови во время работы характеризуется фазностью. Максимально полезна двигательная активность с повторяющимися ритмичными движениями. Высокую степень важности приобретает систематичность проведения подобных занятий. Физические нагрузки в форме танцев способствуют укреплению стрессовой, эмоциональной устойчивости могут существенно уменьшить шансы возникновения сердечных заболеваний, нормализовать сон.

Ключевые слова:глюкоза, гликоген, гликемия, физическая нагрузка.

THE GLYCAEMIA UNDER PHYSICAL EXERTION

Ganeeva E.A., Nadymova D.A.

«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: ganeevaperm@mail.ru

Muscular tissue with active work extracts from the blood a significant amount of glucose. In muscles glucose synthesized in glycogen. The decomposition of glycogen (glycolysis) is one of the sources of energy for muscle contraction. Of the products of glycolysis – lactic and pyruvic acids, in the rest phase in muscles, glycogen synthesized again. The total content of glycogen in the muscles is 1 – 2% of the total muscle mass. With increased muscular work, glycogen degradation increases with simultaneous increase in muscle glucose intake, insulin sensitivity increases. The change in the concentration of glucose in the blood during work is characterized by phase. Maximum motor activity with repetitive rhythmic movements is most useful. A high degree of importance assumes the systematic nature of conducting such studies. Physical exertions, for example dance, contribute to strengthening stressful, emotional stability, can significantly reduce the chances of developing heart diseases and normalize sleep.

Keywords: glucose, glycogen, glycaemia, physical exertion.

Болезни обмена традиционно занимают лидирующие позиции у человека. Довольно часто нарушение происходит в **обмене углеводов, которые** осуществляют 60% суммарного энергообмена и используются организмом либо как прямой источник тепла, либо как энергетический резерв. Большинство субстрата окисляется, 1/4 трансформируется в жир, а из 2-5% образуется гликоген в печени и мышцах. **При снижении поступления углеводов с пищей или истощении запасов гликогена организм переключается на жировой и белковый обмен.** Незначительная гипогликемия сопровождается общей слабостью и быстрой утомляемостью, более выраженная приводит к появлению судорог, бреда, сопровождается вегетативными реакциями. Крайним проявлением является – гипогликемическая кома с развитием отека головного мозга и неврологическими нарушениями. При гипергликемических состояниях так же может возникнуть прекоматозное состояние или кома [1].

Согласно ВОЗ, среди нарушений углеводного обмена принято выделять: нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушение гликемии натощак (НГН) и сахарный диабет. Первые два нарушения входят в понятие преддиабета или ранних нарушений обмена углеводов. Несомненно, что наиболее тяжелым проявлением является сахарный диабет – эпидемия XXI века. Согласно данным популяционных исследований в 2000 году число больных СД во всем мире составляло 151 млн. человек (6-8% взрослого населения), в 2010 году – 221 млн., а по прогнозам к 2025 году их будет 300 млн. В 90% случаев это сахарный диабет 2 типа (СД2Т). В мире 314 млн. человек имеют «преддиабет», через 20 лет их число увеличится в 1,5 раза и составит около 500 млн. [2,4]. По мнению многих исследователей физические нагрузки необходимы больным диабетом. При СД 1 типа они укрепляют сердечно-сосудистую систему, улучшают качество жизни, способствуют социализации. Занятия спортом больных диабетом 2 типа снижают инсулинорезистентность, гиперхолестеринемию [7,5].

Утилизация углеводов при легкой или умеренной работе выполняемой длительно происходит в несколько этапов. Вначале одним из источников энергии для сокращения является гликоген, содержание его в мышцах составляет 1 – 2% от общей массы ткани. В первые 5–10 мин работы интенсивность гликогенолиза максимальна. Усиление кровотока в течение 10– 40 мин сопровождается повышением утилизации глюкозы в 7–40 раз пропорционально интенсивности выполняемой работы. Поглощение глюкозы достигает максимума на 90–180-й минуте, а затем снижается. Захват глюкозы разными органами из притекающей крови неодинаков: мозг задерживает 12% глюкозы, кишечник – 9%, мышцы – 7%, почки – 5%. Таким образом, при мышечной работе происходит повышение распада гликогена при одновременном увеличении потребления мышцами глюкозы.

При истощении запасов гликогена энергообеспечение тканей переключается на жировой и белковый обмены. Окисление жира требует много кислорода, его дефицит приводит к интоксикации за счет накопления кетоновх тел. Образование же энергии за счет белков ведет к потере пластического материала. Американские ученые П. Хочачка и Дж. Сомеро полагают, что при дефиците глюкозы в первую очередь в организме расходуются именно белки скелетных мышц [5].

Изменение концентрации глюкозы в крови во время работы тоже характеризуется фазностью. В начале обычно уровень глюкозы в крови возрастает. Но это, как правило, незначительная гипергликемия. При дальнейшей физической нагрузке – более 1,5 часа – часто наблюдается снижение концентрации глюкозы в крови, что обусловлено истощением запасов гликогена и в печени, и в мышцах. Длительная работа – более 2 часов без отдыха – приводит к выраженной гипогликемии и метаболическим сдвигам. Гипогликемия нарушает работу головного мозга, сердца и других органов и может повлечь за собой резкие нарушения деятельности всего организма [3].

Максимально полезна двигательная активность с повторяющимися ритмичными движениями, когда мышцы рук, ног, получают идентичные нагрузки (ходьба, бег, фитнес, танцы). Высокую степень важности приобретает систематичность проведения подобных занятий. Перерыв всего на несколько дней, способен в значительной степени сократить положительное влияние физических упражнений на организм. Кроме того, что оптимизируется метаболизм глюкозы, организм способен стать более восприимчив к инсулину [6]. Полезны разные тренировки, но физические нагрузки в форме танцев повышают эмоциональную и стрессовую устойчивость.

Цель работы – оценить уровень гликемии у девушек во время занятий танцами.

Задачи:

1. Изучить литературу по углеводному обмену при физической нагрузке.
2. Провести анкетирование и оценить уровень гликемии до и после танцевальной нагрузки.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 24 девушки в возрасте от 17 до 19 лет. В группе проведено анкетирование, где учитывались следующие данные: длительность, регулярность, интенсивность занятий танцами, особенности питания (режим и рацион), образ жизни. Анализировались антропометрические данные, семейный анамнез, заболевания и наследственность, уровень АД. Перед исследованием все участницы подписали согласие на медицинское вмешательство и обработку персональных данных. В качестве физической нагрузки выбраны занятия танцами. Предусмотрено сочетание нагрузок разной силы и формы. Танцы имитирует движения обыденной жизни, превосходя их по интенсивности. Также танцы относится к виду спорта, который чаще предпочитают девушки (сочетание динамичных упражнений на выносливость и растяжку).

Измерение уровня глюкозы проводили с помощью глюкометра AccuCheck Performa Nano. Гликемию оценивали за 15-20 мин до занятия танцами. Длительность тренировки составляла два часа. После этого вновь измерили уровень глюкозы в крови. Все данные были занесены в таблицу.

Результаты исследования и их обсуждение

Все девушки занимаются танцами регулярно, нагрузки осуществляются 3 раза в неделю через день в вечернее время. Большая часть испытуемых тренируются длительно – более 2 лет танцами занимаются 85%. 16 девушек употребляли пищу более чем за 2 часа перед тренировкой, 8 человек – менее чем за 2 часа перед тренировкой. Большая часть испытуемых (67%) хорошо переносит тренировки. Остальные 33% часто ощущают слабость, головокружение, некоторые отмечают тремор. Предрасположенность к сахарному диабету имеют 2 человека.

После двух часовой физической нагрузки ожидаемое понижение уровня глюкозы наблюдалось у 16 человек (66,6%). Кроме того, уровень глюкозы не изменился у 3 девочек (12,5%) и повысился у 5 человек (20,8%). Уровень глюкозы снизился более чем на 2,0 ммоль/л у 1 человека, на 1,0-2,0 ммоль/л у 2 девушек, на 0,5-1,0 ммоль/л у 7 и менее 0,5 ммоль/л у 6 человек соответственно. Уровень глюкозы повысился более чем на 1,0 ммоль/л у 2 испытуемых, на 0,5-1 ммоль/л у 1 человека, менее, чем на 0,5 ммоль/л у 1 участника исследования. У 5 человек (24%) наблюдается повышение уровня глюкозы после тренировки, хотя отсутствует корреляция с последним приемом пищи и переносимостью физической нагрузки. У данных испытуемых необходимо продолжать исследование динамики уровня глюкозы в крови в течение некоторого времени в зависимости от разных факторов. Также мы рекомендовали этим испытуемым пройти ОГТГ, особенно лицам, входящим в группу риска по наследственным факторам.

Выводы

Большинство результатов подтвердило целесообразность использования умеренных дозированных физических нагрузок вместе с традиционной терапией у лиц с преддиабетом для достижения оптимальной гликемии. Однако, принимая во внимание 5 случаев с гипергликемией после тренировок, необходимо заметить, что физическая нагрузка не является абсолютным фактором снижения уровня глюкозы в крови.

Физическая нагрузка может стать причиной понижения уровня глюкозы в крови, но перед тем, как рекомендовать пациентам с нарушением углеводного обмена любого типа физическую нагрузку, мы предлагаем проводить индивидуальный тест на реакцию на физическую нагрузку под контролем врача. Таким образом, мы рекомендуем умеренную регулярную физическую нагрузку в качестве мероприятий профилактики сахарного диабета, назначаемую только после проведения двойной пробы. Первая проба заключается в мониторинге уровня глюкозы к крови до и после физической нагрузки при условии голодания за 2-3 часа до тренировок, вторая проба проводится также, но с условием, что пациент поел за 30 мин до физической нагрузки. В качестве физической нагрузки могут использоваться танцевальные тренировки.

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. – М.; 2003. – С.455.

2. Патологическая физиология. Учебник // Под ред. Зайко Н.Н., Быця Ю.В. – 3- изд. – М.:МЕДпресс-информ, 2002. – С. 436 – 452.

3. Патофизиология // Под ред.Новицкого В.В., Гольдберга Е.Д. – Томск: Изд-во Том.ун-та, 2006. – С.452-465.

4. Патофизиология углеводного обмена. Сахарный диабет. Методическая разработка для самостоятельной работы студентов лечебного и педиатрического факультетов // Под ред. Порядина Г.В., Салмаси. Ж.М. Москва. – 2013. – 39 с.

5. Хочачка П., Сомеро Дж. Биохимическая адаптация Пер. с англ. – М.: Мир, 1988. – 568 с.: ил.

6. Экспериментальные модели в патологии: учебник / Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Самоделкин Е.И., Гаврилова Т.В., Гусев Е.Ю., Гуляева И.Л. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 267 с.

7. Эндокринология и метаболизм // Под ред. Фелига Ф., Бакстера Дж., Бродуса А. Е., Фромена Л. А. – Москва »Медицина», 1985, – Т. 1. – 230 с.

УДК 616.155.392.2-07:616.31

ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Гуляева И.Л., Асташина Н.Б., Холмогорова О.П.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России», Пермь, e-mail: dent-feya@mail.ru

Лимфолейкоз является злокачественным поражением, возникающим в лимфатической ткани. Характеризуется лимфолейкоз накоплением опухолевых лимфоцитов в лимфоузлах, в периферической крови и в костном мозге. Острая форма лимфолейкоза совсем недавно относилась к «детским» заболеваниям ввиду подверженности ему преимущественно пациентов в возрасте трех-пяти лет. Сегодня лимфолейкоз, симптомы которого характеризуются собственной морфологической картиной , встречается чаще среди взрослого населения. Изучить особенности стоматологического статуса у пациентов с хроническими лимфолейкозами. Обследовано 32 человека в возрасте от 65 до 75 лет. Основная групп- 16 пациенты гематологического отделения ГБУЗ «Клиническая медико-санитарная часть №1». Группа сравнения – 16 пациентов, которые прошли профессиональный медицинский осмотр с положительным заключением о трудоспособности и констатацией статуса «здоров». Определяли показатели: индекс рецессии десневого края, индекс кровоточивости (Muhllemann-Cowell); количество кариозных, пломбированных, удаленных зубов (КПУз), индекс гигиены Green-Vermillion (Г-В). Стоматологический статус пациентов с хроническими лимфолейкозами характеризуется низким показателем всех исследуемых индексов.

Ключевые слова: лимфолейкоз, хронический лейкоз, злокачественные новообразования, геморрагические проявления.

DENTAL STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC LEUKEMIA

Gulyaeva I.L., Astashina N. B., Kholmogorova O.P.

«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: dent-feya@mail.ru

Leukemia is a malignant lesion of the hematopoietic system, which is characterized by the accumulation of tumor cells in the lymph nodes, peripheral blood, and bone marrow. The acute form of leukemia refers to «childhood» diseases due to the susceptibility of patients in early childhood. Chronic leukemia is observed more often in older adults. To study the stomatological status of patients with chronic leukemia. 32 people were examined in the age of 65 to 75 years. The main groups are 16 patients of the hematological department of the State Clinical Hospital «Clinical medical-sanitary unit № 1». The comparison group consists of 16 patients who underwent a professional medical examination with a positive conclusion about their ability to work and a statement of the status «healthy». They determined the following indicators: hygiene index Green-Vermillion , gingival recession index, Muhllemann-Cowell index; Number of carious, sealed, removed teeth. The dental status of patients with chronic leukemia is characterized by a low index of all the indexes under study.

Keywords: leukemia, malignant neoplasms, hemorrhagic manifestations.

Актуальность

Хронический лимфолейкоз – заболевание из группы неходжкинских лимфом. Характеризуется возрастанием количества морфологически зрелых, но неполноценных В-лимфоцитов. Хронический лимфолейкоз считается самой распространенной формой гемобластозов, составляет треть всех лейкозов, диагностируемых в России и странах Европы. Мужчины болеют чаще женщин. Пик заболеваемости приходится на возраст 57-70 лет, в этом периоде выявляется около 69% от общего количества хронических лимфолейкозов.

Пациенты молодого возраста страдают редко, до 40 лет первые симптом болезни возникают всего у 15% больных. В последние годы специалисты утверждают о некотором «омоложение» патологии. Клиническое течение хронического лимфолейкоза очень вариативно, возможно как продолжительное отсутствие прогрессирования, так и крайне агрессивный вариант с летальным исходом в течение 1,5-2,5 лет после верификации диагноза. Выделяют ряд факторов, позволяющих планировать варианты течение заболевания. Как правило, лечением занимаются гематологи и онкологи.

Важно отметить, что все лейкозы разделяют на хронические и острые прежде всего по морфологическим и гистохимическим особенностям опухолевых клеток. Из этого следует, что острый лейкоз никогда не переходит в хронический, а хронический в острый лейкоз. Также надо отметить, что в течении хронических лейкозов возможно возникновение бластных кризов, при которых картина крови становится похожей на состояние острого

лейкоза [3]. Часто с геморрагическими и язвенно-некротическими проявлениями у данных пациентов сталкиваются врачи стоматологи – ортопеды, так как большинство осложнений лимфо и миелолейкозов находят свое отражение на слизистой оболочки полости рта [2, 4, 6].

В данный момент патогенез хронических лимфолейкозов достаточно хорошо известен и изучен. Однако в сочетании с проявлениями на слизистой оболочки полсти рта и с точки зрения врача стоматолога-ортопеда проблема требует более детального исследования и изучения. Проведение терапевтических и профилактических стоматологических процедур и мероприятий у пациентов с хроническими лимфолейкозами представляет значительную трудность, так как многие манипуляции, проводимые в полости рта, в той или иной степени опасны и травматичны. Все действия инвазивного характера в полости рта у больных с данной патологией следует проводить в условиях стационара и только с гемостатической терапией в период ремиссии.

Цель: изучить стоматологический статус у пациентов с хроническими лимфолейкозами.

Материалы и методы

Всего обследовано 32 человека в возрасте от 65 до 75 лет. Основную группу составили 16 пациентов гематологического отделения ГБУЗ «Клиническая медико-санитарная часть №1», имеющие подтвержденный диагноз: хронический лимфолейкоз (1 подгруппа- 8 мужчин; 2 подгруппа – 8 женщин). В группу сравнения вошли 16 пациентов, прошедших профессиональный медицинский осмотр с положительным заключением о трудоспособности и констатацией статуса «здоров» (1 подгруппа- 8 мужчин и 2 подгруппа – 8 женщин). Определяли показатели: индекс гигиены Green-Vermillion (Г-В), индекс рецессии десневого края, индекс кровоточивости (Muhllemann-Cowell); количество кариозных, пломбированных, удаленных **зубов** (КПУз), наличие заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР), количество дефектов зубных рядов, наличие и качество зубных протезов, проводили объективный осмотр полости рта и кожи лица [1]. Статистическую обработку проводили с помощью пакета Statistica 10. Изучаемые количественные признаки представлены в виде M±σ, где M – среднее, σ – его стандартное отклонение. Сравнение двух независимых групп проводили по критерию Манна-Уитни. Статически значимыми считались такие различия, при которых $p \leq 0,05$.

Результаты. Слизистая оболочка полости рта у пациентов с хроническими лимфолейкозами, в большинстве случаев, более интенсивной окраски (гиперемия), выявляются участки изменениями СОПР с мелкоточечными высыпаниями в виде синячков (рис. 1 и 2).

Рис. 1. Геморрагии на слизистой щеки

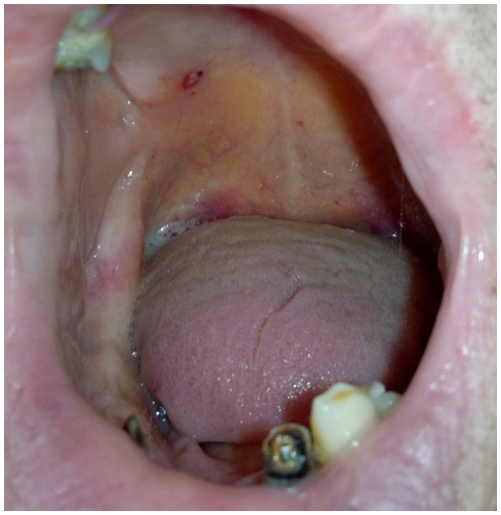


Рис. 2. Геморрагии на слизистой неба

Показатели индекса гигиены Green-Vermillion (рис.3) у пациентов мужского пола с хроническим лимфолейкозом (1 подгруппа основной группы) в среднем составили 2,85 ± 1,3; у пациентов женского пола с данным заболеванием (2 подгруппа основной группы) – 2,32 ± 0,68 (p=0,0119). В группе сравнения – 1,68 ± 0,62 (p=0,0009) у мужчин (1 подгруппа группы сравнения); 1,13 ± 0,39 (p=0,020) – у женщин (2 подгруппа группы сравнения).

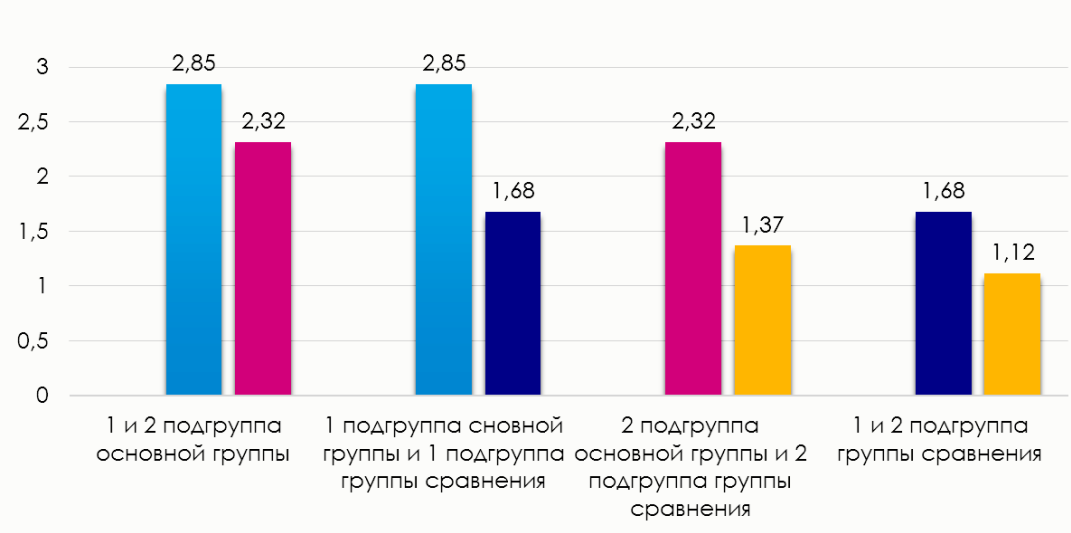


Рис. 3. Показатели индекса гигиены Green-Vermillion

Показатели индекса КПУз у пациентов 1 подгруппы основной группы- в среднем составляют -23,65 ± 3,37; у пациентов 2 подгруппы основной группы – 22,77 ± 3,17. В группе сравнения – 20,876 ± 3,39 у мужчин; 19,98 ± 3,41– у женщин.

Показатели индекса гигиены Muhllemann-Cowell у пациентов 1 подгруппы основной группы в среднем составили 2,25 ± 0,7; у пациентов 2 подгруппы основной группы – 2,12 ± 0,83. В группе сравнения – 1,25 ± 0,88 у мужчин; 0,5 ± 0,53 – у женщин. У пациентов 1 и 2 подгруппы основной группы преобладает тяжелая степень воспаления.

Показатели индекса рецессии десневого края у пациентов 1 подгруппы основной группы в среднем составляет 36,37 ± 6,13; у пациентов 2 подгруппы основной группы – 29,12 ± 6,25. В группе сравнения –15,52± 4,59 у мужчин; 10,72± 3,32 – у женщин.

В ходе исследования определялось наличие элементов поражения по классификации S. N. Bhaskar (1997), в которой патология слизистой оболочки рта систематизирована через ведущий клинический симптом: «белые» (Б) поражения, эрозивно-язвенные (Э-Я) и пузырные (П) поражения. У всех пациентов основной группы наблюдаются эрозивно-язвенные (Э-Я), «белые» (Б) элементы поражения СОПР: у пациентов 1 подгруппы основной группы выявлены: Э-Я- 62, 5%, Б – 25%, П – 12,5%.

У пациентов 2 подгруппы основной группы выявлены поражения: П – 50%, Б – 25%, Э-Я – 25%. У пациентов группы сравнения хронических заболеваний СОПР выявлено не было.

Рис. 4. Элемент поражения на слизистой неба пациента

Однозначно, что большинство пациентов основной группы имеют неудовлетворительное состояние зубных протезов и нуждаемость в проведении ортопедического лечения – 63,5%.

Данные объективного обследования. Слизистая оболочка ротовой полости имеет бледно- розовый цвет (более интенсивный – в области ретромолярной, губ, переходных складок, щек и менее яркий- на деснах). На слизистых оболочки полости рта имеются элементы поражения (рис. 4); кожа лица, как правило, – розового цвета, в некоторых клинических случаях наблюдаются синяки и единичные петехии.

Выводы

1) **Особенности** стоматологического статуса пациентов с диагнозом хронический лимфолейкоз определяются сниженным уровнем гигиены полости рта; высокой нуждаемостью в лечении заболеваний тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта с высоким индексом КПУз; высокой нуждаемостью пациентов в ортопедическом лечении по поводу устранения дефектов зубных рядов и твердых тканей зубов.

2) У пациентов второй группы определяются достоверные отличия показателей индекса Muhllemann-Cowell, индекса гигиены Green-Vermillion (Г-В), индекса рецессии десневого края.

3) Данные полученные в ходе исследования говорят о том, что существует необходимость детальной разработки комплекса мер, направленных на повышение уровня стоматологического здоровья пациентов с диагнозом хронический лимфолейкоз. Обязательным является динамическое наблюдение данной категории пациентов врачами-стоматологами с регулярным контролем состояния тканей пародонта и своевременным шинированием подвижных зубов с применением рациональных ортопедических конструкций. Перед проведениям стоматологических манипуляций необходимым является исследование системы кроветворения и проведение соответствующей медикаментозной подготовки для предупреждения кровотечений. Также существует необходимость защиты слизистой оболочки полости рта и тканей маргинального пародонта от травматических воздействий на этапах терапевтического и ортопедического лечения.

Список литературы

1. Виноградова Т.Ф. Руководство по стоматологии детского возраста. – М.: Медицина, 1976. – 156 с.

2. Геморрагические диатезы и их проявления в полости рта: [Электронный ресурс]. URL: http: http://zadhpah-izo-rta.info/yaz2_smldht.php?id=11 (дата обращения: 29.12.2017).

3. Мосейчук О.А. Профилактика основных стоматологических заболеваний у детей с острым лимфобластозным лейкозом: Автореф. дис. док. мед. наук. – Екатеринбург, 2006. – 17 с.

4. Основы клинической гематологии: учебное пособие / С.А. Волкова, Н.Н. Боровков. – Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. – 399 с.

5. Петрович Н.И., Стоматологический статус детей с нарушениями свертываемости крови и особенности оказания им стоматологической помощи: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. – Минск, 2002. – 18 с.

7. Стулов В.Г. Нарушения конечного этапа свертывания крови у детей и подростков с синдромом системной мезенхимальной дисплазии: Автореф. дис. док. мед. наук. – Новосибирск, 2007. – 18 с.

6. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 137 с.

8. Abdelrazik N., Rashayhsd H., Sielim T. et al. Coagulation disoryhders and inhibitors of coagulation in children from Mansoura, Egvkypt // Hematology. – 2007. Vol. 12. – N 4. – P. 299-308.

УДК 613.165.6:616.5

О ПОВРЕЖДАЮЩЕМ ДЕЙСТВИИ УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫХ ЛУЧЕЙ НА КОЖУ ЧЕЛОВЕКА

Гущин М.О., Проскурнова Ю.Н.

ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, e-mail: mm2797@yandex.ru, julie2411196@gmail.com

Кожа является самым крупным органом тела человека. Кожа – это наша связь с внешним миром. Она измеряет температуру, выводит наружу всевозможные жидкости и продукты секреции, вбирает в себя свет и обращает его в тепло. Для жизни человека необходимы небольшие дозы ультрафиолетового излучения (УФ), но которые играют огромную роль, синтезируя витамин D, который регулирует метаболизм кальция, а также УФ лучи оказывают антибактериальное действие и улучшают кровообращение. Стоит помнить, что при длительном воздействии УФ лучей, последнее начинает оказывать пагубное влияние на тело человека. По данным ВОЗ ежегодно примерно от двух до трех миллионов человек имеют немеланомные раковые заболевания кожи, около 130 000 человек заболевают злокачественной меланомой и от двенадцати до пятнадцати миллионов человек теряют зрения из-за развития катаракты, из которых 20% связаны с влиянием УФ лучей.

Ключевые слова: кожа, ультрафиолетовое излучение.

ABOUT THE DAMAGING EFFECT OF ULTRAVIOLET RAYS ON HUMAN SKIN

Gushchin M.O., Proskurnova Yu.N.

«Perm State Medical University n.a. Academican Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: mm2797@yandex.ru, julie2411196@gmail.com

The skin is the largest organ of the human body. The skin is our connection with the outside world. It measures temperature, outputs of various fluids and secretions, absorbs light and converts it into heat. Small doses of ultraviolet radiation (UV) are needed for human life, but which play an essential role in synthesizing vitamin D, which regulates calcium metabolism and UV rays have antibacterial effect and improve blood circulation. It is worth remembering that with prolonged exposure to UV rays, the latter begin to have a detrimental effect on the human body. About two to three million people have non-melanoma skin cancers every year, about 130,000 people develop malignant melanoma and twelve to fifteen million people lose sight due to the development of cataracts, of which 20% are related to the influence of UV rays according to the WHO.

Keywords: skin, ultraviolet radiation.

Кожа является самым крупным органом тела человека. Кожа – это наша связь с внешним миром. Она может передавать и принимать сигналы из окружающей среды. Она объект чувственных желаний, наш пограничный слой, пленительный сосуд, в который заключена наша жизнь, но в то же время кожа – это огромная среда обитания бактерий, грибков, вирусов и паразитов. Кожа способна измерять температуру, выводить наружу всевозможные жидкости и продукты секреции, вбирать в себя свет и обращать его в тепло, что лежит в основе ее защитного действия [5].

Организм человека очень часто подвергается ультрафиолетовому облучению. Ультрафиолет (УФ) может быть естественного (солнце) и искусственного происхождения. Последнее сегодня нашло широкое применение в различных отраслях деятельности человека, такие как медицина, косметология, сельское хозяйство, а также могут быть использованы в профилактических, санитарных и гигиенических учреждениях.

В малых дозах ультрафиолетовое излучение (УФИ) проявляет благоприятное действие на организм. Под действием ультрафиолета активизируются многие процессы необходимые для нормального обеспечения жизнедеятельности: обмен веществ, функционирование сердца, вдобавок повышается активность ферментов дыхания, улучшается кровоснабжение, усиливаются процессы окисления, что способствует быстрому выведению токсичных веществ. Благодаря УФИ не только в организме человека, но и животных, птиц происходит выработка витамина D, который необходим для всасывания кальция в кишечнике и обеспечения нормального развития костного скелета. УФ способствует повышению сопротивляемости организма к простудным заболеваниям, снижению утомляемости, увеличению работоспособности [4].

Необходимо помнить, что при длительном воздействии УФ лучей, последнее начинает оказывать пагубное влияние на тело человека. Ультрафиолетовое излучение

является физическим мутагенным и канцерогенным фактором [8], также является основным фактором риска для возникновения рака кожи, что приводит к воспалению и иммуносупрессии [7].

По данным ВОЗ ежегодно примерно от двух до трех миллионов человек имеют немеланомные раковые заболевания кожи, около 130 000 человек заболевают злокачественной меланомой и от двенадцати до пятнадцати миллионов человек теряют зрения из-за развития катаракты, из которых 20% связаны с влиянием УФ лучей.

Выделяют три вида УФИ: УФ-А с длиной волны от 400 до 315 нм, обладает незначительным биологическим действием. При инсоляции лучами диапазона А с сопровождающим действием некоторых химических веществ, становится вредным для здоровья человека. УФ-В – длина волны от 315 до 280 нм – это наиболее опасное излучение, так как обладает большим канцерогенным действием, чем лучи диапазона А. Данный спектр может вызвать раковое заболевание и привести к образованию морщин, что является признаком преждевременного старения кожи. УФ-С – длина волны от 280 до 200 нм – самые коротковолновые лучи, но не менее опасные, действует на белки, жиры и обладает бактерицидным действием. Лучи с меньшей длиной волны отличаются большей биологической активностью, потому что биополимерные молекулы содержат кольцевые группы, содержащие углерод и азот, которые интенсивно поглощают излучение с длиной волны 260-280 нм [4].

Эпидермальные клетки – меланоциты – выполняют важную роль, защищая кожу от действия ультрафиолетовых лучей, и являются составляющими, поддерживающие барьерно-защитные свойства кожи. Изменение защитных клеток вызывает одно из самых быстротекущих новообразований – меланому, вследствие которой происходит 80% смертей, приходящихся на группу злокачественных заболеваний кожи.

В результате воздействия УФИ меланоциты помимо защитной функции ингибируют в клетках опасные для них свободнорадикальные реакции, обусловленные взаимодействием с прооксидантными ионами металлов, цитотоксическими фармакологическими веществами, свободнорадикальными продуктами перекисного окисления липидов [3].

Меланоциты – специализированные клетки, которые способны производить пигмент меланин и определять пигментацию (цвет кожи) и возможность загара. Имеют нейрональное происхождение, начинают развиваться из нервного гребня [2]. Данные клетки представляют форму многогранника, имеющего длинные отростки-дендриты. Меланоциты могут локализоваться в соединительной ткани помимо эпителиальной, а также в головном и спином мозге, радужной оболочке глаза, внутреннем ухе и мозговом веществе надпочечников.

Меланины – высокомолекулярные пигменты, которые имеют несистематическую структуру и сложный химический состав. В зависимости от химического строения могут подразделяться на несколько вариантов [1].

Меланины – группа органических гидроароматических соединений (пигментов) микробного, растительного и животного происхождения. К меланинам относятся такие пигменты, как черный и темно-коричневый, светло-коричневый и красно-желтый.

Содержание меланина играет важную роль, так как при его изменении в органах и тканях может привести к таким патологиям, как болезнь Паркинсона, витилиго, альбинизм и др. [3].

Защитная функция меланинов заключается в поглощении ультрафиолетовых лучей, предотвращая повреждение тканей глубоких слоев кожи [1]. Распространение меланина в клетках кожи указывает на то, что максимальная защита соответствует зоне наибольшей пигментации, прямо пропорциональная зависимость наблюдается за счет высокой концентрации меланина в крупных одиночных гранулах-меланосомах, а с уменьшением диаметра гранул-меланосом соответственно снижается защита. Меланин функционирует, как ловушка активных продуктов облучения, он замедляет перекисное окисление липидов. В результате свободнорадикальные продукты, образующиеся при окислении липидов, инактивируются на меланиновой матрице и не выходят в окружающее пространство. Еще одним механизмом ингибирующего влияния меланосом на перекисное окисление липидов является связывание меланином солей тяжелых металлов, которые обладают прооксидантным эффектом, и фармакологических препаратов. Данная функция является одной из разновидностьи механизмов антиоксидантного действия меланосом.

Ультрафиолет является естественным стимулятором меланоцитов. В итоге под его влиянием на кожу происходит быстрое усиление роста дендритов, выработка мела-

нина, что ведет к его накоплению в клетке, в дальнейшем происходит передача кератиноцитам, которые защищают от вредного воздействия УФ. В результате действия ультрафиолета происходит активация меланогенеза, которая связана с уничтожением тирозиназы, ингибированной глютатионом и пептидазами. Разрушение глютатиона и пептидаз осуществляется лизосомальными ферментами, которые выходят из поврежденных ультрафиолетом соответствующих органелл.

Впоследствии очередной стимуляции меланоцитов ультрафиолетом возникает гиперпигментация кожи, которая зависит от нескольких факторов:

- от увеличения числа функционирующих меланоцитов и пролиферации этих клеток;

- от удлинения отростков клеток и повышения степени их ветвления;

- от активации процесса формирования меланосом, что выражается в увеличении числа меланосом различной стадии зрелости;

- от ускорения синтеза меланина в меланосомах;

- от увеличения размеров меланосомных комплексов;

- возможно, от замедления процесса деградации меланосом кератиноцитами.

Реакция кожи на ультрафиолет и световое облучение представляет воспалительный процесс [6]. Происходит окисление SH-групп в SS-группы с высвобождением меди, которая активирует тирозиназу.

Воспаление, создаваемое воздействием света, учитывается как подготовительная фаза меланогенеза. При этом меланоциты мигрируют в глубокие слои эпидермиса, меланосомы приобретают высокую электронную плотность и образуют гигантские меланосомные комплексы, локализующиеся над верхним полюсом ядер. Под воздействием биологически активных веществ, возникающих в результате воспаления, происходит возрастание митотической активности базальных клеток эпидермиса, скорости их дифференцировки и смещения в верхние слои. В конечном итоге увеличивается толщина эпидермиса, особенно рогового слоя, что является защитной реакцией кожи на действие света. Следовательно, защитная реакция кожи по отношению к ультрафиолетовому облучению не ограничивается только активацией меланоцитов, которые играют в ней ключевую роль, данное взаимодействие основано на достаточно сложных межклеточных взаимодействиях в эпидермисе и дерме и включении воспаления как неспецифической защитной реакции [3].

Список литературы

1. Биологический энциклопедический словарь/ М.С. Гиляров//Советская энциклопедия. – 1995. – 831 с.

2. Быков В.Л. Частная гистология человека. – Санкт-Петербург: СОТИС. – 2011. – С. 61.

3. Кичигина Т.Н., Грушин В.Н., Беликова И.С., Мяделец О.Д. Меланоциты: строение, функции, методы выявления, роль в кожной патологии //Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2007. – Т. 6. – №4.

4. Никифоров Л.Л., Персиянов В.В. Безопасность жизнедеятельности. – Москва. – 2013. – С. 216.

5. Йаэль Адлер. Что скрывает кожа. 2 квадратных метра, которые диктуют, как нам жить. – Москва. – 2017. – С. 11.

6. Экспериментальные модели в патологии: учебник / В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 267 с.

7. Hatakeyama M., Fukunaga A., Washio K., Taguchi K., Oda Y., Ogura K., Nishigori C. Anti-Inflammatory Role of Langerhans Cells and Apoptotic Keratinocytes in Ultraviolet-B-Induced Cutaneous Inflammation //J Immunol. – 2017. – №199(8).

8. Pacholczyk M., Czernicki J., Ferenc T. The effect of solar ultraviolet radiation (UVR) on induction of skin cancers // Med Pr. – 2016. – №67(2).

УДК 616-008.222-053.2

ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ И ЭНУРЕЗА У ДЕТЕЙ

Дерюшева А.Ю., Акберова З.А. кызы

«Пермский государственный медицинский университет им. Акад. Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, Пермь, e-mail: annyder1996@gmail.com

В обзоре рассматриваются исследования последних лет, посвященные проблеме патофизиологии детского энуреза. Развитие моносимптомного ночного энуреза происходит в результате воздействия одного или нескольких этиологических факторов: несоответствие между ночным диурезом и функциональным объемом мочевого пузыря, чрезмерное производство ночной мочи, гиперактивный мочевой пузырь, расстройства сна в виде парасомний, отсутствие ночного снижения артериального давления, генетическая предрасположенность, нарушения дыхания в виде обструктивного апноэ, эндокринная патология. Немоносимптомный (или вторичный энурез) всегда сочетается с другими признаками расстройства мочеиспускания нижних мочевыводящих путей, такими как учащенное императивное мочеиспускание, дневное императивное неудержание мочи, прерывистое мочеиспускание.

Ключевые слова: энурез, дети, патофизиология.

FEATURES OF ETIOLOGY AND ENERGY IN CHILDREN

Deryusheva A.Yu., Akberova Z.A. kyzy

Perm State Medical University n.a. academician E.A. Vagner, Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, e-mail: annyder1996@gmail.com

The review examines the research of recent years devoted to the pathophysiology of childhood enuresis. The development of monosymptomatic nocturnal enuresis occurs as a result of one or more etiological factors: a mismatch between nocturnal diuresis and a functional volume of the bladder, excessive production of nocturnal urine, a hyperactive bladder, sleep disorders in the form of parasomnias, a nocturnal decrease in blood pressure, a genetic predisposition, respiratory disorders in the form of obstructive sleep apnea, endocrine pathology. Non-monosymptomatic (or secondary enuresis) is always combined with other symptoms of urinary tract urination disorder of the lower urinary tract, such as rapid urinary emptying, daytime imperative urinary incontinence, intermittent urination.

Keywords: enuresis, children, pathophysiology.

Энурез в детской практике является значительной социальной, психологической и эмоциональной проблемой. Ночной энурез, определяется как непроизвольное мочеиспускание во время сна, по крайней мере один раз в месяц, в течение как минимум трех месяцев подряд. **Энурез – непроизвольное опорожнение мочевого пузыря, происходящее в нежелательный момент или в неподходящем месте**.

Моносимптомный (или первичный энурез) – это энурез у детей 5 лет и старше при отсутствии других признаков расстройства мочеиспускания.

Немоносимптомный (или вторичный энурез) – это энурез у ребенка 5 лет и старше в сочетании с другими признаками расстройства мочеиспускания нижних мочевыводящих путей, такими как учащенное императивное мочеиспускание, дневное императивное неудержание мочи, прерывистое мочеиспускание и др. Известно, что мочеиспускание является сложным рефлекторным актом, во время которого должно произойти синхронное расслабление внутреннего и наружного сфинктеров мочевого пузыря и сокращение мышцы мочевого пузыря – детрузора. В мочеиспускании принимают участие также мышцы брюшного пресса и промежности. Нормальное мочеиспускание возможно при **анатомической и функциональной полноценности** не только сфинктеров и детрузора, но и системы нервных структур, регулирующих этот сложный акт [1, 2].

Большая часть функциональных нарушений, приводящих к энурезу, происходит во время фазы заполнения мочевого пузыря. Для снижения императивного позыва к мочеиспусканию ребенок принимает своеобразные позы, включая сдавливание, пересечение ног. Во время фазы опорожнения дисфункция может заключаться в так называемом Staccato voiding – попеременном сокращении и расслаблении мышц тазового дна, что может привести к высокому давлению детрузора. Во время мочеиспускания возможно также фракционированное неполное опорожнение, которое представляет собой последовательность прерывистых сокращений детрузора. Дисфункциональным по сути является и состояние «underactive

padder», называемое ранее «ленивый мочевой пузырь», когда во время мочеиспускания отсутствуют сокращения детрузора, в таких случаях частота мочеиспусканий в день составляет 2-3 раза, даже при большом потреблении жидкости [3].

В патогенезе заболевания основную роль играют следующие факторы: несоответствие между ночным диурезом и функциональным объемом мочевого пузыря, чрезмерное производство ночной мочи, гиперактивный мочевой пузырь, расстройства сна, отсутствие ночного снижения артериального давления. Развитие моносимптомного ночного энуреза происходит в результате воздействия одного или нескольких этиологических факторов, определенную роль играет генетическая предрасположенность. Совсем недавно это было подтверждено крупным популяционным когортным исследованием, согласно которому сотношение шансов (OR) для энуреза в 3,63 раза выше в случае наличия такового у матери [3]. При отсутствии отягощенной наследственности по энурезу риск развития заболевания составляет всего 15%. Наследоваться могут приводящие к энурезу особенности и патология ЦНС, а также некоторые виды аномалий мочевых путей. Генетически обусловленный энурез можно диагностировать при наличии: энуреза у родственников, энуреза с рождения, никтурии (в большинстве случаев), снижения ночью уровня вазопрессина или АДГ [4].

Существует несколько версий о происхождении энуреза: задержка развития нервной системы (остаточные явления перинатальной энцефалопатии, травм, нейроинфекций), урологическая патология и расстройства функции мочевого пузыря, нарушения реакции активации во время сна, нарушения ритма секреции антидиуретического гормона, действие психологических факторов и стресса. Очевидно также, что ночной энурез, связан с психологическими и поведенческими сопутствующими заболеваниями, изучению которых за последние несколько десятилетий было посвящено много исследований. Доказано, что среди детей с поведенческими расстройствами (тревога, фобии и депрессивные расстройства) энурез регистрируется в два раза чаще. Исследования показывают также имеющуюся связь синдрома дефицита внимания (СДВ) с нарушением ночного мочеиспускания. Частота СДВ у детей в возрасте 6-12 лет составляет 3-5%, и среди них проблемы с мочеиспусканием отмечаются в 32% случаев. Однако существует научная дискуссия предполагающая, что психологические и поведенческие нарушения, могут быть результатом, а не причиной первичного энуреза [5].

Выявлено, что дети, страдающие энурезом, ночью выделяют, по сравнению со здоровыми детьми, большее количество концентрированной мочи. Также, обнаружено, что эта относительная никтурия у детей, страдающих энурезом, обусловлена селективным дефектом ночной секреции антидиуретического гормона, что может быть также связано с повышенной ночной резистентностью почек к эндогенному антидиуретическому гормону. В последние годы показано, что при этой форме энуреза нарушена секреция гипофизом антидиуретического гормона (АДГ) – вазопрессина. В нормальных, физиологических условиях, в ночное время секреция вазопрессина и его активность увеличивается, что вызывает усиление реабсорбции воды почками и уменьшение наполнения мочевого пузыря. Важную роль в патофизиологии этой формы энуреза играет ацетилхолин, увеличивающий гиперактивность детрузора за счет его действия на мускариновые ацетилхолиновые рецепторы. Гипофизарный гормон вазопрессин играет ключевую роль в патофизиологии ночной полиурии и нарушениях сна, регулируя диурез и циркадные ритмы сна, соответственно. В результате порочный цикл нарушения сна и производства чрезмерно больших объемов мочи ночью может привести к энурезу. Согласно недавно появившейся теории, суточные ритмы вазопрессина несут исключительную ответственность за ночную полиурию, и на самом деле существуют другие внутренние циркадные системы почек, которые могут быть вовлечены в патофизиологию энуреза. Отсутствие ночного снижения артериального давления – еще один фактор, который ведет к энурезу. У здоровых людей ночью отмечается снижение артериального давления почти на 10% от дневного. [4].

Ряд авторов рассматривают энурез как патологический феномен сна и его нарушений в виде парасомний. Одной из типичных и часто встречающихся разновидностей парасомний является синдром периодического быстрого движения ног. Обычно эти движения возникают в медленной фазе сна. Результаты многолетних электрополиграфических наблюдений,

проведенных в Чикагском институте сна и поведения, позволяют предполагать, что эпизоды быстрых движений ног иногда как бы замещают угрозу продолжительных периодов апноэ, т.е. эта сравнительно индифферентная моторная реакция выполняет защитную функцию, блокируя возможные более грубые нарушения жизнедеятельности организма, которые могут последовать из-за слишком продолжительного апноэ. Известно, что патофизиология периодических движений конечностей во время сна связана с дофаминергической нейротрансмиссией. Истощение дофамина приводит к снижению ингибирования двигательных и сенсорных рефлексов, вызванных спинным мозгом. Дофамин также играет важную роль в центре мочеиспускания и препятствует сокращению мочевого пузыря. Следовательно, гиподопаминергическая функция приводит к снижению ингибирования спинальных мышечных рефлексов, которые способствуют увеличению сокращений мочевого пузыря [6].

Исследователями высказывается предположение о возможной компенсаторной роли некоторых видов парасомний. Поскольку переключение стадий сна – это сложный нейрофизиологический процесс, требующий согласованной деятельности нескольких дистантно разобщенных церебральных центров, весьма вероятно, что у некоторых детей имеет место задержка формирования церебральных структур, его обеспечивающих. По-видимому, парасомнии, эндогенно активируя мозг, способствуют обеспечению важной функции – переключению режима работы мозга от бодрствования ко сну, переключению стадий и фаз сна, наконец, они могут содействовать пробуждению.

Большое внимание современными исследователями придается изучению связи ночного энуреза с нарушением дыхания во время сна [7]. У детей нарушения носового дыхания чаще всего проявляются в виде обструктивного апноэ (ОА), которое обусловлено увеличением глоточной миндалины. Увеличение респираторных усилий во время эпизода апноэ приводит к повышению давления в мочевом пузыре в 10-30 раз, также значительно увеличивается экскреция натрия, растет внутригрудное давление, растяжение кардиомиоцитов и выведение предсердных и мозговых натрийуретических пептидов. Наконец, конечным фактором может быть общее нарушение сна во время обстркутивных эпизодов. Аномальный сон может уменьшить секрецию гормонов, которые влияют на способность почек концентрировать мочу ночью, что может привести к слишком большому количеству мочи в мочевом пузыре. В исследовании Nowak-K.C. приводятся данные об уменьшении симптомов энуреза у детей после хирургического лечения (аденоидэктомия, полипэктомия, тонзилэктомия), что свидетельствует о несомненном участии аденотонзиллярной гипертрофии в патофизиологии энуреза [7]. Сообщается, в частности, что в течение 6 месяцев после аденотонзиллэктомии симптомы энуреза были утрачены у 74% пациентов.

Доказано что энурез более распространен у детей с различными эндокринными заболеваниями, в частности – с ожирением (OR 6.5, 95% ДИ 2,67-15,78). Среди возможных объяснений тому – частые сопутствующие заболевания, такие как обструктивное апноэ во сне и частый сахарный диабет типа 2 в этой группе. Более того, психологические и расстройства поведения более распространены у страдающих ожирением детей и вносят свой вклад в порочный круг заболевания. Известна, также, коморбидность энуреза с запорами (36%). Возможно, здесь играет роль общность эмбрионального происхождения мочевого пузыря и прямой кишки, в качестве альтернативной гипотезы выдвигается предположение о том, что большие массы стула, сжимающие мочевой пузырь в ограниченном пространстве костного таза могут приводить к снижению его функциональных возможностей.

В исследованиях последних лет показано, что у детей с симптомами энуреза и когнитивных расстройств имеются изменения функций некоторых областей мозга. Так, в работе Lei et al сообщается, что у детей с первичным энурезом, имеется относительная задержка созревания префронтального участка коры, выявлена аномальная спонтанная активность в левой нижней и медиальной лобных извилинах [8] .

Таким образом, ночное недержание мочи у детей – заболевание полиэтиологическое и требует комплексной параклинической диагностики при участии детских врачей различной специализации (урологов, нефрологов, невропатологов, эндокринологов и детских психологов), лечение должно проводиться дифференцированно, с учетом патогенеза в каждом конкретном случае.

Список литературы

1. Морозов В.И., Салихова Л.Т. Клинические формы ночного недержания мочи у детей. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2015;94(3):196-200.

2. Морозов С.Л., Длин В.В., Гусева Н.Б., Агапов Е.Г. Современные подходы к лечению моносимптомного энуреза у детей. Нефрология. 2016;20(3):102-107.

3. Van Hoecke, Eline, Heidi Vanden Bossche, Elke De Bruyne, et al. Enuresis and Daytime Wetting as a Biopsychosocial Problem: a Review. Expert Review Of Pharmaco-economics & Outcomes Research 7.6 2007; 633–640.

4. L. Dossche, J. Vande Walle, C. Van Herzeele, The pathophysiology of monosymptomatic nocturnal enuresis with special emphasis on the circadian rhythm of renal physiology, European Journal of Pediatrics. 2016; 175(6): 747.

5. Van Herzeele C, Walle JV, Dhondt K, Juul KV. Recent advances in managing and understanding enuresis. F1000 Research. 2017; 6:1881.

6. Dhondt K, Baert E, Van Herzeele C, et al.: Sleep fragmentation and increased periodic limb movements are more common in children with nocturnal enuresis. Acta Paediatr. 2014; 103(6): 268–72.

7. Nowak-KC. Weider-D. J Pediatric nocturnal enuresis secondary to airway obstruction from cleft palate repair. Clin-Pediatr-Phila. 1998; 37(11): 653-7.

8. Lei D, Ma J, Shen X et al. Changes in the brain microstructure of children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis: a diffusion tensor imaging study. PLoS One .2012; 7(2):310-23.

9. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В.

10. Черешнева, Е.И. Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь: Перм.гос.ун-т., 2011. – 267 с.

УДК 616.831-005.1-092

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ИНСУЛЬТА И ЕГО ЛЕЧЕНИЕ

Дружинина В.В., Колупаев М.А., Мельчакова А.А., Политова Я.А., Соколова Д.Ю., Пономаренко Е.В.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: KolupaevArt@gmail.com

В статье отражены понятие инсульта, актуальная статистика возникновения данного патологического состояния; а также основные значимые аспекты морфологической классификации и патогенетического механизма развития двух основных форм данного заболевания, а именно геморрагического и ишемического инсультов; базисные и дифференциальные методики терапевтического лечения с указанием препаратов, применяемых для купирования различных патологических состояний при инсульте, также здесь описаны основные современные методические рекомендации по оказанию первой неотложной помощи при возникновении данного заболевания.

Ключевые слова: инсульт, геморрагический инсульт, ишемический инсульт.

PATHOPHYSIOLOGY OF THE STROKE AND ITS TREATMENT

Druzhinina V.V., Kolupaev M.A., Melchakova A.A., Politova Y.A., Sokolova D.U., Ponomarenko E.V.

«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: KolupaevArt@gmail.com

Are reflected in article: concept of a stroke, relevant statistics of emergence of this pathological state; including main significant aspects of morphological classification and patogeneticheskiy mechanism of development of two main forms of this disease, namely hemorrhagic and ischemic strokes; basic and differential techniques of therapeutic treatment with detailed the description of the drugs used for stopping of various pathological states at a stroke also here are described the main modern methodical references on rendering the first acute management when developing this disease.

Keywords: stroke, hemorrhagic stroke, ischemic stroke.

Инсульт – «МОЗГОВОЙ УДАР» остро возникающее локальное расстройство мозгового кровообращения, сопровождающееся повреждением вещества мозга и нарушением его функции. Он представляет собой как клиническое, так и групповое понятие. Инсульт проявляется различными патологическими процессам: это может быть инфаркт головного мозга, нетравматическая внутримозговая гематома или нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние.

Существует два типа инсультов – ишемический и геморрагический. И в первом и во втором случаях к клеткам поврежденной области мозга перестает поступать кислород и питательные вещества в необходимом количестве, и они погибают.

В мире каждый год регистрируется 6 миллионов цереброваскулярных заболеваний [3]. В России летальный исход от этой патологии в 1,5 – 2 раза больше, чем в развитых странах. По данным Всероссийского центра профилактической медицины от этой патологии умирает 25% мужчин и 39% женщин [2]. Не так давно инсульт встречался в большинстве случаев у пациентов 55 – 60 лет и старше. На данный момент, около трети всех пациентов с инсультом являются люди трудоспособного возраста – 20 – 59 лет. В настоящее время инсульт не ограничен по возрасту, и им могут заболеть дети 5-6-лет.

У 50% людей, которые смогли выжить после инсульта, через 5 лет может наступить рецидив заболевания; эта вероятность в первый год составляет около 10%, и с каждым годом увеличивается на 5-8%. Только около 20% пациентов смогут восстановиться и вернуться к прежней работе [3].

Частота цереброваскулярных патологий в России колеблется от 460 до 560 случаев на 100 тысяч человек. Из них около 36 тысяч инсультов в год приходится на Москву, и 12 тысяч случаев в год на Санкт – Петербург. В Пермском крае летальность от сердечно – сосудистых и цереброваскулярных заболеваний в 1,5 раза выше показателей по всей РФ [2].

Цереброваскулярные заболевания находятся на втором месте по структуре смертности, уступая только ишемической болезни сердца. Однако в настоящее время случаи инсультов регистрируются в 2-3 раза чаще, чем случаи с инфарктом миокарда [3].

Ишемический инсульт

Ишемический инсульт – явление острого нарушения мозгового кровообращения, которое связано с расстройством кровоснабжения ткани мозга.

Ишемический инсульт характеризуется тем, что в головном мозге образуются очаги некроза – инфаркты, которые появляются из-за недостатка поступления артериальной крови к тканям.

Причины: атеросклероз, поражение экстракраниальных отделов каротидных, вертебральных артерий; тромбоз, тромбоэмболия; закрытие просвета сосуда атеросклеротической бляшкой. Эмболы представлены тромбами отделов сердца, а также фрагментами атеросклеротической бляшки [6].

Локализация. Чаще всего очаг находится в arteria meningea media, а также в arteria basilaris и a. vertebralis. Величина очага обусловлена областью кровоснабжения выключенного сосуда.

По цвету разрушенной ткани инфаркты головного мозга делятся на: белые (ткань бледная и дряблая) способны затрагивать разные отделы мозга, красные образуются только в коре, т.е. в сером веществе, смешанные. Белые встречаются намного чаще, чем красные.

Патогенез. В тканях мозга появляются патологические изменения нервных клеток, некробиозглии. Также имеются следы кровоизлияний. Так как клетки мозга начинают отмирать, то примерно через 18 – 24 часов к месту некроза мигрируют лейкоциты, на 48 – 72 ч в очаге появляются зернистые шары (макрофаги мозга) и приступают к процессу «уборки». Начинается замещение некротических масс соединительной тканью, новообразование сосудов. В исходе может образоваться глиомезодермальный, соединительнотканный рубец, если очаг был небольшим, или киста, если очаг был внушительным. При больших размерах геморрагии в мозге может развиться отек, далее дислокация ствола мозга, которая является причиной вторичных кровоизлияний. Чаще всего летальный исход связан со сдавлением ствола мозг, так как разрушаются жизненно важные центры: сосудодвигательный и дыхательный центр, которые находятся в myelencephalon. Также кровь может попасть в ventriculus cerebri и смешаться с ликвором, что также является причиной смерти.

Первые свидетельства инфаркта мозга: неожиданная головная боль, тошнота с рвотой, расстройство сознания, тахипноэ, бради – или тахикардия частичный или полный паралич, повышение артериального давления [1].

Геморрагический инсульт

Геморрагический инсульт берет свое начало у пациентов с повышенным артериальным давлением, церебральным атеросклерозом сосудов, заболеваниями крови, при врожденных и приобретенных аневризмах сосудов, васкулитат, опухолях головного мозга. Так же этот вид инсульта может развиваться на фоне лечения с использованием противосвертывающих и тромболитических лекарственных средств.

Патогенез и виды геморрагического инсульта

Паренхиматозное кровоизлияние присущее артериальной гипертонии, влекущей ослабление эндотелия капилляров в головном мозге, возникновение микроаневризм, при разрыве которых происходит геморрагия в вещество мозга. В дальнейшем формируется гематома, которая прогрессирует в своих размерах через пару минут или часов. При артериальной гипертонии гематомы чаще всего формируются в глубинных отделах головного мозга в области капсулы, где находятся нервные волокна, которые связывают двигательные и чувствительные центры коры мозга со стволом и спинным мозгом.

Также этиологическим фактором внутримозговых геморрагий может выступать на фоне сосудистых мальформаций, опухолей и васкулитов, использовании тромболитиков и антикоагулятнов. У пожилых людей в связи наличием амилоидной ангиопатии развиваются часто лобарные кровоизлияния, которые возникают при аномалиях развития, таких как артериовенозные конформации.

По мере увеличения размеров гематомы и формирования перефокального отека головного мозгаидет повышение внутримозгового давления, может развиваться механическое смещения соседних структур головного мозга и вклинением медиальных отделов головного мозга в вырезку намета мозжечка, из – за чего происходит сдавление ствола. Это ведет к нарушению дыхания и гемодинамики, а в некоторых случаях и к смерти. Субарахноидальное кровоизлияние локализуется в подоболочном пространстве головного мозга. Часто оно развивается при нарушении целостности внутричерепной аневризмы, по частоте встречаемости достигает 80% среди подпаутинных кровоизлияний. Реже данный вид геморрагического инсульта возникает при травме, расслоении внутричерепной артерии, геморрагическом диатезе [7].

Лечение «мозгового удара»

Людей, у которых возник инсульт, необходимо госпитализировать. Все мероприятия при лечении инсульта можно разделить на две основные группы: базисная и дифференцированная терапия.

Основной задачей базисной терапии является предупреждение усугубления состояния, вызванного вторичной альтерацией мозга. Она включает:

• Поддержание дыхания. Осуществляется ИВЛ, предупреждения западения языка, удаление слизи из дыхательных путей, подача кислорода;

• Поддержание гемодинамики. Первые часы снижать давление нельзя, если оно не выше при ишемическом инсульте 200/100 мм рт.ст., а при геморрагическом – 170/100 мм рт.ст., так как повышение АД – компенсаторная реакция, которая направлена на сохранение адекватного кровообращения в мозге. Если АД выше указанных границ, то снижают постепенно: сначала на 10-20%, а затем, в следующие 2 недели, можно снижать до привычного уровня. Используют: нифедепин, никардипин, вводят сульфата магния, фуросемид. При отсутствии эффекта – ганглиоблокаторы (пентамин) или вазодилататоры (нитропруссид натрия);

• При пониженном давлении, для его коррекции вводят кристаллоидные и коллоидные растворы (0,9% раствор NaCl, полиглюкин) вместе с кортикостероидами, сосудорасширяющими (допамин, мезатон);

• При присутствии признаков сердечной недостаточности необходимо введение сердечныхгликозидов (строфантин), при выраженной мерцательной тахикардии –верапамид или дигоксин;

• Предупреждение и лечение внутричерепной гипертензии и отека головного мозга (глицерин, маннитол, фуросемид с осмотическими диуретиками);

• Для сохранения гомеостатического уровня водно – электролитного баланса. В первые дни инфузионной средой служит 0,9% раствор NaCl, а затем – глюкозо – электролитный раствор, содержащий NaCl, глюкозу с раствором Рингера;

• При болях используют анальгетики (анальгин, парацетамол), НПВС (кеторолак).

Дифференцированная терапия при внутримозговом кровоизлиянии

Используют гемостатические средства (гемофобин). Также применяется проведение нейрохирургического лечения, которое включает удалние или отсасывание гематомы.

Дифференцированная терапия субарахноидального кровоизлияния. Основными задачами являются обеспечение полного покоя больного, исключение любого рода натуживаний, соблюдение строгого постельного режима и использование антифибринолитических средств [4].

Своевременная и верная **диагностика инсульта** может сохранить жизнь человеку и избежать развития в мозге необратимых процессов.

Итак, как определить инсульт?

Симптомы, которые можно распознать со стороны:

• Попросите человека улыбнуться – при инсульте лицо и улыбка ассиметричны, уголок рта не поднимается;

•Попросите человека поднять и удерживать руки перед собой, при этом рука с пораженной половины тела опускается;

• Попросите человека произнести простейшее предложение или задайте несложный вопрос («Как вас зовут?») – при инсульте речь изменена или человек вас не понимает

• Попросите человека показать язык – язык изогнут, западает на одну сторону

Если присутствует хотя бы 1 из этих признаков – срочно вызывайте «скорую помощь»!

Симптомы, которые может распознать сам пострадавший:

• Парестезия, слабость;

•Резкая и сильная головная боль, двоение в глазах или нечеткое зрение, шум в ушах, головокружение, тошнота, рвота;

• Нарушение походки, потеря равновесия и координации;

•Неожиданная потеря контроля и помутнение сознания (человек не понимает, где находится; не может внятно говорить, нарушилось понимание обращенных слов).

Как оказать первую помощь?

1) Оцените общее состояние больного: дыхание, кровообращение, сознание;

2) Немедленно вызовите «скорую помощь». Оптимальный срок для госпитализации больного в больницу – не более 3 часов с момента наступления инсульта (чем раньше, тем более эффективным будет лечение и меньше осложнений инсульта);

3) Придайте больному правильное положение: на спине с приподнятым головным концом туловища, угол наклона должен быть около 30 градусов (при сохраненном сознании), либо устойчивое боковое положение (при отсутствии сознания, судорогах, рвоте);

4) Обеспечьте хороший приток воздуха, откройте окно, расстегните сдавливающую и тесную одежду;

5) Согрейте ноги пострадавшего при помощи грелки или одеяла, можно растирать мочалкой или мягкой щеткой;

6) При возникновении рвоты очистите полость рта от выделившихся масс;

7) Не стоит давать человеку какие-либо лекарственные средства до приезда бригады «скорой помощи»;

8) Успокойте больного и обеспечьте ему полный покой;

9) Постоянно наблюдайте за изменениями состояния больного [5].

Заключение

Инсульт на сегодняшний день очень распространенное заболевание, которое в большинстве случаев приводит к инвалидности и летальному исходу. Именно поэтому крайне важна своевременная диагностика и дальнейшее правильное лечение. Также считаем необходимым пропагандировать среди граждан и распространять информацию о внешних признаках инсульта и способах оказания первой медицинской помощи, поскольку первые минуты и часы после манифестации данного заболевания играют решающую роль в исходе и сроках реабилитации больного.

Список литературы

1. Аносов Н.Н., Виленский Б.С. Инфаркт мозга. Монография. Л.: Медицина, 1978г. 256с.

2. Живопулов С.А., Самарцев И.Н., Бутакова Ю.С. Современные критерии рациональной диагностики и лечения цереброваскулярных заболеваний // Невроньюс. 2017. Т.36. №10. С. 8-9.

3. Федин А.И. Клинические аспекты патогенетической терапии ишемии головного мозга. Минимизация негативного прогноза. М.: ООО «АСТ»; 2016.

4. Харкевич Д.А. Фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 760 с.

5. Шефер Д.Г. и др. Скорая помощь при мозговом инсульте. Екатеринбург.: Средне-Уральское книжное издательство, 1965. 108с.

6. Шмидт Е. В. Стеноз и тромбоз сонных артерий и нарушения мозгового кровообращения. М.: Государственное издательство медицинской литературы,1963г. 320с.

7. Штульман Д.Р., Левин О.С. Нервные болезни. М.: Медицина, 2000. 464 с.

УДК 618.11:616-006.2-031.14-008.6-092

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Загороднюк П.А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: polinathos@yandex.ru

В данной статье рассматривается патологическая физиология синдрома поликистозных яичников. Описаны основные симптомы и жалобы женщин, страдающих данным синдромом. В статье представлены и разъяснены основные классификации данного синдрома, такие как классификация по этиологическому, морфологическому признакам, а также классификация, основанная на особенностях патогенеза. Подробно разъяснены особенности патогенеза синдрома поликистозных яичников в зависимости от уровня гуморальной регуляции, на котором произошло поражение. Последовательно объяснены современные взгляды на развитие всех ступеней патогенеза с объяснениями влияния релизинг-гормонов, половых гормонов на формирование данного заболевания. Затронут вопрос наследственной обусловленности заболевания в контексте сочетания синдрома поликистозных яичников с другими нарушениями и заболеваниями, к которым наблюдается наследственная предрасположенность. Приведен современный взгляд на связь формирования клеточной инсулинрезистентности и обмена половых стероидов.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гиперандрогения, ановуляция, нарушения стероидогенеза, первичное бесплодие.

PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Zagorodnyuk P.A.

«Perm State Medical University Academician n.a. Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: polinathos@yandex.ru

This article is about pathological physiology of the polycystic ovary syndrome. The main symptoms and complaints of women suffering from this syndrome are described. Main syndrome classifications are listed and represented in this article, such as classification by etiological, morphological features, as well as classification based on the features of pathogenesis. The features of the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome are explained in detail, depending on the level of humoral regulation on which the lesion has occurred. Modern views on the evolution of all stages of pathogenesis with explanations of the effect of releasing hormones, gonadal hormones on the formation of this disease are explained in detail. The issue of hereditary conditionality of the disease in the context of a combination of polycystic ovary syndrome with other disorders and diseases, to which a hereditary predisposition is observed, is touched upon. A modern view on the relationship between the formation of cellular insulin resistance and the exchange of gonadal steroids is given.

Keywords: polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, anovulation, disorders of steroidogenesis, primary sterility.

Репродуктивная система женщины является невероятно сложной и тонкой системой, отвечающей не только за зачатие, вынашивание и рождение ребенка, но и за настроение, сексуальное влечение, хорошее самочувствие и здоровье в целом. В настоящее время заболевания женского организма являются распространенной проблемой в Российской Федерации и мире в целом. Всего существует три вида заболеваний женской половой системы: воспалительные, гиперпластические и гормональные. Что касается последних, то нарушения в работе желез внутренней секреции (гипофиза, гипоталамуса, надпочечников, яичников и других) могут стать причиной нарушения фертильной функции женщины, сказаться на качестве ее сексуальной жизни и внешнем облике. Одним из распространенных общих гормональных расстройств у женщин детородного возраста является синдром поликистозных яичников (далее – СПКЯ).

Название этого заболевания происходит от морфологических изменений в яичнике – в них образуется большое количество мелких кист, представляющих собой фолликулы, которые наполнены жидкостью и содержат незрелые яйцеклетки. Кисты располагаются по внешнему краю каждого яичника. Заболевание представляет собой патологию структуры и функции яичников на фоне нейрообменных нарушений с хронической ановуляцией и гиперандрогенией [5]. Оно является частой причиной нарушения менструальной и репродуктивной функции у женщин (у подавляющего большинства женщин с данным заболеванием диагностируется первичное бесплодие).

Симптомами заболевания часто являются олигоменорея (увеличение промежутка между менструациями, скудные, редкие менструации) и аменорея (отсутвтвие менструации на протяжении нескольких менструальных циклов), болезненные мен-

струации. Женщины и девушки могут жаловаться на повышенный рост волос на груди, животе, руках, лице, а также на избыточный вес, причем жировые отложения локализуются в области живота. Их беспокоят перепады настроения, раздражительность, плаксивость (дисфория), депрессивные настроения. Появляется акне, кожа становится жирной, может появиться себорея. В большинстве случаев женщины жалуются на невозможность забеременеть [4].

Существует несколько классификаций СПКЯ. Классификация по этиологическому фактору подразделяет его на истинные поликистозные яичники (синдром Штейна-Левенталя) и вторичные. Причина развития первого – наследственный дефект ферментных систем яичников. Формирование вторичных поликистозных яичников происходит под влиянием любого фактора, не являющегося генетическим дефектом. Это могут быть различные травмы, инфекции, интоксикации, стрессы, эндокринопатии или центральные нарушения. На сегодняшний день эта классификация многими учеными считается нецелесообразной, так как на практике, во-первых, первопричину бывает трудно определить, а во-вторых, подразделение этой первопричины на «первичную» и «вторичную» довольно-таки условное.

Следующая классификация основывается на том, что увеличение яичников в размерах является характерным симптомом для заболевания, но не обязательным. Соответственно, выделяют I тип, при котором наблюдается увеличение яичников, и II тип, при котором этого не происходит.

Общепринятой считается классификация, предложенная М.Л. Крымской. Она подразделила СПКЯ по патогенетическому признаку на три формы в зависимости от того, на уровне каких желез внутренней секреции происходит сбой и впоследствии формируется гиперандрогения. Согласно данной классификации, выделяют типичную, центральную и смешанную формы СПКЯ. При типичной форме развивается гиперандрогения овариального (яичникового) генеза. Именно ее раннее называли синдромом Штейна-Левенталя, или первичными поликистозными яичниками. Центральная форма СПКЯ формируется как следствие расстройств в гипоталамо-гипофизарной системе и, как итог, широкий спектр нейрообменно-эндокринных нарушений, в результате которых запускается каскад расстройств в остальных железах внутренней секреции. Смешанная форма СПКЯ характеризуется гиперандрогенией, развившейся в результате расстройств эндокринной функции как яичников, так и надпочечников [1].

В настоящее время единого подхода к описанию патогенеза СПКЯ не найдено. Данное заболевание необходимо рассматривать с нескольких позиций.

С позиции дезорганизации процессов на уровне гипоталамуса, согласно современным взглядам, пусковым механизмом формирования синдрома является расстройство цирхорального ритма секреции релизинг-гормона лютеинзирующего гормона. Существуют эндогенные и экзогенные факторы данного процесса, которые могут оказывать свое воздействие либо на уровне надгипоталамической области, либо на уровне самого гипоталамуса. Формирование нарушений секреции на уровне гипоталамуса провоцирует сдвиги секреции на уровне гипофиза [6].

На уровне гипофиза нарушения цирхорального цикла выделения релизинг-фактора лютеинзирующего гормона вызывают нарушение секреции гонадотропинов, а именно – фолликулостимулирующего гормона и лютеинзирующего гормона. Необходимо оговориться, что в норме для эффективного фолликулогенеза и овуляции необходимо четко определенное соотношение гонадотропинов. Отношение содержания лютеинзирующего гормона к содержанию фолликулостимулирующего не должно превышать 2,5. Однако при СПКЯ в результате нарушения релизинг-гормонов секреция лютеинзирующего гормона повышается, а секреция фолликулостимулирующего гормона либо не меняется, либо снижается. Помимо этого, пропадает преовуляторный пик секреции лютеинзирующего гормона – ее характер становится тоническим и монотонным. При синдроме поликистозных яичников отношение содержания ЛГ к содержанию ФСГ превышает 2,5 и может достигать 5 и даже 6 при первичных поликистозных яичниках или синдроме Штейна-Левенталя [3]. Данные изменения в соотношении влекут за собой дезорганизацию процессов на уровне яичников.

К формированию гиперандрогении под влиянием нарушения синтеза половых гормонов в яичниках ведет два пути. Во-первых, в клетках структур яичников существуют рецепторы к фолликулостимулирующему гормону (на клетках гранулезы) и лютеинзирующему гормону (на клетках

внутренней оболочки фолликула). Так как секреция лютеинзирующего гормона повышена, происходит избыток влияния его на клетки внутренней оболочки фолликула, которые, в свой черед, начинают синтезировать большее количество андрогенов, что вызывает развитие гиперандрогении. Во-вторых, происходит формирование дефицита влияния фолликулостимулирующего гормона на клетки гранулезы. Под влиянием клеток гранулезы находится активность внутриклеточных ФСГ-зависимых овариальных ароматаз, которые необходимы для превращения андрогенов в эстрогены. Так как имеется недостаточность влияния фолликулостимулирующего гормона на клетки гранулезы, то и снижается активность соответствующих овариальных ароматаз. В результате нарушается метаболический переход андрогенов в эстрогены, снижается количество эстрадиола и точно так же формируется стойкая гиперандрогения, которая является характерным и обязательным элементом в формировании СПКЯ.

Повышение содержания андрогенов в крови женщины тормозит процессы роста фолликулов и их созревания. Помимо этого, дефицит фолликулостимулирующего гормона тоже влияет на фолликулогенез, а именно – это влияние снижается, соответственно, адекватного формирования фолликулов не происходит. Они останавливаются на стадии первичных или реже вторичных фолликулов, долгое время персистрируют и становятся атретичными, формируется кистозная атрезия яичников, которая является облигатным признаком СПКЯ. Кистозная атрезия, в свою очередь, становится очередным звеном в цепи патогенеза, ведь кистозно-атретические фолликулы сами являются источником повышенной продукции андрогенов, поддерживая гиперандрогению. Именно так и замыкается порочный круг патогенеза, когда заболевание становится способным «поддерживать самого себя». Естественно, что в данных условиях незавершенного фолликулогенеза, стойкеой гиперандрогении и отсутствия преовуляторного пика секреции лютеинзирующего гормона овуляция происходить не может, и в организме женщины устанавливается ановуляция.

Как уже было сказано выше, это часто становится причиной первичного бесплодия женщин репродуктивного возраста.

Что касается избыточного влияния лютеинзирующего гомона, секреция которого, как было сказано выше, происходит сверх нормы и является монотонной, то для яичников оно так же не проходит бесследно. А именно – развивается гиперплазия стромы, а также наблюдаются процессы склерозирования капсулы под влиянием избыточного количества андрогенов. Это и является причиной симметричного увеличения яичников в размерах. Данные морфологические изменения еще в 1928 г. обнаружил С.К. Лесной при гистологическом исследовании яичников после их резекции у больных женщин с нарушениями менструального цикла. Однако нужно повториться, что увеличение яичников является характерным признаком, но совсем не обязательным.

Так же имеются данные исследований, указывающие на то, что дефицит яичниковых ароматаз играет роль в развитии СПКЯ [2]. В добавок к этому, в последнее время возобновился интерес к первичному генетически детерминированному дефекту ферментных систем яичников и надпочечников, в результате которого нарушается стероидогенез и нарушаются процессы созревания и роста фолликулов. Однако данная гипотеза подвергается сомнениям, так как на настоящий момент не существует достоверных данных о наличии мутаций в генах, экспрессия которых отвечает за синтез соответствующих ферментов. Тем не менее, существует мнение что СПКЯ является наследственно-обсуловленным заболеванием, так как у родственников пациенток, страдающих этим недугом, часто обнаруживаются такие заболевания и нарушения, как сахарный диабет второго типа, ожирение, артериальная гипертензия, нарушения менструальной функции и другие. Тип наследования до конца не изучен.

Также необходимо отметить, что в последние годы повысился интерес к развитию СПКЯ в контексте такой насущной проблемы, как формирование резистентности к инсулину [3]. Существуют данные, что даже в пубертантном периоде и при отсутствии ожирения у пациенток с рассматриваемым поражением ячников может формироваться толерантность к глюкозе. У десятой доли женщин в менопаузе, страдающих СД II типа, наблюдается СПКЯ. Это означает, что наличие поликистозных яичников может являться фактором риска формирования сахарного диабета второго типа, что повышает актуальность проблемы.

Сегодня подход к пониманию механизмов этих процессов является следующим. У пациентов под влиянием тех или иных факторов происходят пострецепторные измене-

ния инсулиновых рецепторов. Клетки приобретают инсулинорезистентность. В качестве ответа на тканевую резистентность развивается компенсаторная гиперинсулинемия. Инсулин тормозит синтез глобулина в печени, который связывает половые стероиды [2].

Совершенно очевидно, что единого подхода к представлениям о патогенезе синдрома поликистозных яичников на данный момент не существует. Однако представляется возможным выделить некие общие факторы, которые помогут составить о нем представление. К этим факторам можно отнести нарушение ввиду тех или иных причин центральных регулирующих механизмов женской репродуктивной системы; нарушения стероидогенеза ввиду тех или иных причин, а также местные нарушения функции яичников.

Список литература

1. Гинекология: учебник – 4-е изд., перераб. и доп. /Б.И. Баисова, Д.А. Бижанова, В.Г. Бреусенко и др.; под ред. Савельевой Г.М. – М., ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 101 – 110.

2. Инсулинорезистентность и гиперандрогенемия / В.Л. Бородина, О.Б. Главнова, Е.В. Мишарина и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – № 1. – С. 54-61.

3. Овсянникова Т.В. Синдром поликистозных яичников, как причина нарушения репродуктивной функции // РМЖ. – 2000. – №18. – С. 755.

4. Петровский Б.В. Большая медицинская энциклопедия– 3-е изд / гл. ред. Б.В. Петровский // Штейна-Левенталя синдром . – М., Советская энциклопедия, 1974–1989. – Т. 27. – С. 421.

5. Савельева Г.М. Гинекология / Г.М. Савельева ГЭОТАР-Мед. 2008. – С. 57 – 61.

6. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – С. 267.

УДК 612.017.1:616-092.9

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ У МЫШЕЙ

Залаева А.Б.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: ruanastasiya.zalaeva@mail.ru

Эксперименты выполнены на 10 белых мышах-самцах популяции SD1. Оценивали исходный уровень глюкозы до однократного внутрибрюшинного введения гидрокортизона в дозе 50 мг/кг массы тела, а затем через 3 и 6 часов после его инъекции. Установлен исходный показатель уровня глюкозы в крови, который составляет 6,79±0,23 ммоль/л (122,33±4,14мг/дЛ). Выявлено непосредственное влияние гормона на обменные процессы, которое отражается в двухфазном изменении уровня глюкозы при введении гидрокортизона: повышении ее концентрации через 3 часа после инъекции гормона до 7,54±0,34 ммоль/л (135,84±6,13 мг/дЛ) с последующим снижением ее уровня ниже исходного через 6 часов до 6,14±0,25 ммоль/л (110,62±4,50 мг/дЛ). Введение гидрокортизона моделирует стресс для организма. Интегральным показателем перестройки метаболизма в стрессовой ситуации является изменение уровня глюкозы крови. В работе объяснены причины двухфазного изменения уровня глюкозы крови, описаны основные функции глюкокортикоидов и способы нормализации метаболизма организмом при стрессе. Полученные результаты соответствуют данным литературы.

Ключевые слова: уровень глюкозы, гидрокортизон, глюкокортикоиды, стресс.

EFFECTS OF GLUCOCORTICOIDS ON GLUCOSE LEVELS IN THE BLOOD IN MICE

Zalaeva A.B.

Perm State Medical University n.a. Acad. E.A. Wagner, Perm, e-mail: ruanastasiya.zalaeva@mail.ru

The experiments were performed on 10 white mice of the SD1 population. The initial glucose level was evaluated before a single intraperitoneal administration of hydrocortisone at a dose of 50 mg/kg of body weight, and then 3 and 6 hours after its injection. The initial glucose level in blood was 6.79±0.23 mmol / l (122,33±4,14 mg / dL). The direct influence of the hormone on metabolic processes is revealed, which is reflected in a two-phase change in the level of glucose when hydrocortisone is administered. The concentration of glucose increases after 3 hours after injection of the hormone to 7,54±0,34 mmol / l (135,84±6,13 mg / dL). After 6 hours the level of glucose decreases below the initial level and it's 6,14±0,25 mmol / l (110,62±4,50 mg / dL). The introduction of hydrocortisone simulates stress for the organism. Integral index of metabolism reorganization in a stressful situation is the change in glucose levels in the blood. The causes of a two-phase change in glucose levels are explained, the main function of glucocorticoids are described. Also ways of normalization of metabolism by organism are described. The results correspond to the literature data.

Keywords: glucose level, hydrocortisone, glucocorticoids, stress.

Для моделирования изменения отдельных звеньев нейроэндокринной регуляции при стрессе используются разные методы: иммобилизация, введение гидрокортизона, активация β-адренорецепторов и др. Уровень глюкозы в крови изменяется под действием различных факторов: физическая активность, прием пищи, гормональные влияния и т.д. В стрессовых ситуациях организм начинает перестраиваться и реагировать должным образом, чтобы не вызвать дистресс или «отрицательный стресс». Интегральным показателем, отражающим перестройку метаболизма при стрессе под действием катехоламинов и глюкокортикоидов, является уровень глюкозы крови [1, 2, 4, 5, 6]. По уровню глюкозы в крови можно судить не только о реакции организма на стресс, но и его умении подавить излишний ответ, а также о способности нормализовать метаболизм при стрессе.

Цель исследования – оценка изменения метаболизма у мышей при введении гидрокортизона по интегральном показателю – уровню глюкозы крови.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 10 белых мышах-самцах популяции SD1 средней массой 24,9 г. Уровень глюкозы оценивали с помощью специального прибора для измерения уровня глюкозы и кетоновых тел в органических жидкостях – глюкометра Abbott Optium Xceed (Abbott Diabetes Care Ltd). Прибор, по данным производителя, позволяет оценивать уровень глюкозы в 0,6 мкл крови (0,6 мкл), а концентрацию кетоновых тел в 1,5 мкл крови. В разных странах используются разные единицы измерения глюкозы крови: в России – преимущественно ммоль/л, в США – мг/дЛ или мг%. В работе производились вычисления и в тех,

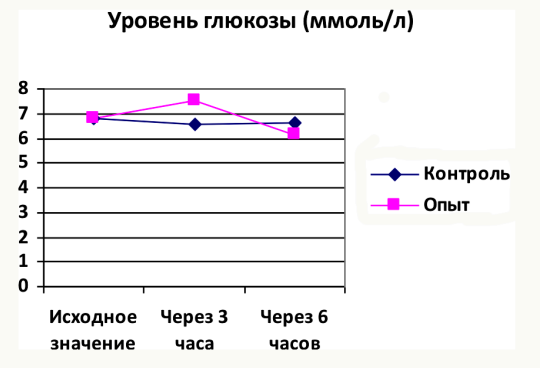
и в других единицах, используя формулу 1 ммоль/л = 18,016 мг/дЛ с использованием точной молекулярной массы глюкозы (180,016г/моль). Оценивали исходный уровень глюкозы до однократного внутрибрюшинного введения гидрокортизона в дозе 50 мг/кг массы тела, а затем через 3 и 6 часов после его инъекции. Кровь из сосудов хвоста мышей наносилась на тест-полоски FreeStyle Optium Blood Glucose Test Strip. Анализ результатов проводили с помощью методов описательной статистики.

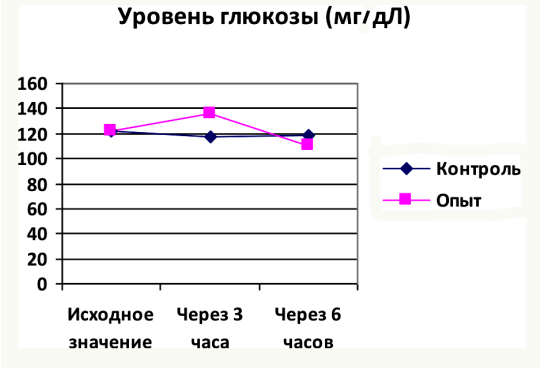
Результаты и обсуждение

Исходные показатели уровня глюкозы до однократного внутрибрюшинного введения гидрокортизона у 10 белых мышей популяции SD1 (средняя арифметическая±стандартная ошибка) составляет 6,79±0,23 ммоль/л (122,33±4,14мг/дЛ). Через 3 ч после введения гормона концентрация глюкозы повышается до 7,54±0,34 ммоль/л (135,84±6,13 мг/дЛ) (p=0,0196 по *t*-критерию Стьюдента для парных данных). Через 6 часов после введения гидрокортизона уровень глюкозы снижается ниже исходного уровня и составляет 6,14±0,25 ммоль/л (110,62±4,50 мг/дЛ) (p=0,0399 по *t*-критерию Стьюдента для парных данных к показателям исходного фона; p=0,0020 по тому же критерию к показателям, полученным через 3 часа после введения гормона).

По данным литературы при иммобилизационном стрессе результаты получились аналогичные: двухфазное изменение уровня глюкозы крови под действием глюкокортикоидов [7].

В работе изображено, что наиболее чувствительной к стрессу как иммобилизационному, так и стрессу под действием гормональных влияний (моделирование стрессовых условий гидрокортизоном) является гипофизарно-надпочечниковая и симпато- надпочечниковая оси. Выявлено, что кратковременное сдерживание животного является мощным стрессором для него. Помимо повышения глюкозы в крови под действием катехоламинов и глюкокортикоидов можно отметить и другие явные изменения метаболизма, которые отмечаются у разных животных. При иммобилизационном стрессе отмечалось повышение кортизола в 7 раз, что свидетельствует о значительной роли гипофизарно-надпочечниковой оси при реакции на стресс. Концентрация глюкозы увеличивается в 1,47 раза (в данной работе изменение уровня глюкозы – в 1,1 раз в первую фазу). Кроме того, повышение свободных жирных кислот в 3,2 раза за 15 минут и значительный коэффициент корреляции (0,91) между кортизолом и свободными жирными кислотами свидетельствует о запуске липолиза при стрессе [8].





Но, кроме того, следует вспомнить и о других видах стрессоров, например, плавание. Разные стрессоры интересны тем, что они вызывают разную реакцию организма: в большей или меньшей мере активируется та или иная система. Вывод делается при сравнении уровня гормонов с исходным фоном. Например, у крыс при изоляции наблюдается повышение кортикостерона и АКТГ по сравнению с базальным уровнем, а уровни адреналина и норадреналина не изменяется существенно. То есть можно судить об активации в основном гипофизарно-надпочечниковой оси и выработке глюкокортикоидов. В других же ситуациях, наоборот, приемущественно активируется симпато-надпочечниковая ось и отмечается повышение катехоламинов. При принудительном плавании АКТГ в крови не повышается, при сочетании двух этих стрессоров отмечается повышение АКТГ в крови [9].

Обсуждая полученные результаты в сопоставлении с данными литературы, можно полагать, что повышение уровня глюкозы крови через 3 часа после введения гормона связано, с одной стороны, с увеличением глюконеогенеза в печени – метаболического пути, приводящего к образованию глюкозы из неорганических соединений (лактата, пирувата, глицерола, метаболитов цикла трикарбоновых кислот, некоторых аминокислот и т.д.). С другой стороны, повышение уровня глюкозы связано с ингибированием синтеза гликогена и одновременной мобилизацией глюкозы из гликогена, ингибирования утилизации глюкозы в дихотомическом пути и пентозном цикле, которые являются главными метаболическими путями, поставляют максимальное количество энергии и основные метаболиты (пентозы, НАДФН+H^+, глюкозо-6-фосфат), а также обеспечивают сгорание других моносахаров, помимо гексоз. В частности, за счет ингибирования ключевых ферментов гликолиза [1], а также повышения функциональной экспрессии бета-адренорецепторов [6] обеспечивается повышение уровня глюкозы крови. Через бета-адренорецепторы реализуется повышение чувствительности тканей к эндогенным катехоламинам. В свою очередь эндогенные катехоламины активируют аденилатциклазу посредством G-белка при лиганд-рецепторном взаимодействии. Дальнейшая активация фосфорилазы приводит к мобилизации глюкозы из гликогена. Помимо активации фосфорилазы эндогенные катехоламины ингибируют синтез гликогена посредством воздействия на гликогенсинтетазу [1, 4, 6].

Смысл данных механизмов заключается в мобилизации и перераспределении энергетических ресурсов в активно работающие органы при стрессовых ситуациях в частности: сердце, мозг, отчасти в печень и почки. Глюкокортикоиды наряду с катехоламинами уменьшают секрецию инсулина и помимо гипергликемического эффекта, наблюдаемого нами в ходе эксперимента, также снижается и захват глюкозы инсулинозависимыми ткаными и органами. Но для сердца, мозга и почек доступность глюкозы повышается в связи с наличием клеток этих органов как инсулинозависимых, так и инсулинонезависимых систем захвата и метаболизма глюкозы. А процесс гликогенолиза, о котором говорилось ранее, компенсирует как недостаток глюкозы в инсулинозависимых тканях, так и ее недостаток при распределении энергетических ресурсов в нуждающиеся при стрессе органы. Кроме того, глюкокортикоиды увеличивают синтез белка в сердце, печени, органах ЦНС и повышают его распад в коже, скелетных мышцах, лимфоидной и жировой ткани (активация липолиза).

Снижение уровня глюкозы через 6 часов после инъекции гидрокортизона, может быть, связано, с одной стороны, с окончанием действия гормона. Время действия гормона в среднем составляет порядка 4 часов. С другой же стороны, было отмечено, что уровень глюкозы крови снижается ниже исходного, что позволяет предположить об активации продукции инсулина – гормона пептидной природы, который образуется в бета-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Инсулин является анаболиком и характеризуется белоксберегающим эффектом, усиливает все этапы синтеза белка, повышает сродство клеточных мембран к аминокислотам, увеличивает синтез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триацилгрицеролов (ТАГ), активирует ацетил-КоА-карбоксилазу и синтетазу жирных кислот. Но самый ярко выраженный эффект инсулина, который отражен в данной работе, – воздействие на уровень глюкозы крови. Гормон способствует снижению уровня глюкозы за счет увеличения проницаемости клеточных мембран для глюкозы и усиления потребления ее тканями, активации всех процессов утилизации глюкозы, с одной стороны (гликолиз, аэробный распад глюкозы, пентозный цикл, синтез гликогена), и подавления процессов синтеза глюкозы, с другой стороны (глюконеогенез, гликогенолиз). Так, если при выработке глюкокортикоидов все процессы организма направлены на перераспределение ресурсов в сторону снабжения энергией такие органы, как сердце, мозг, почки, печень, то при нормализации метаболизма, т.е. в постстрессорный период процессы организма направлены на обеспечение энергией всех клеток и тканей. Мозг, сердце, печень и почки получают меньшее количество энергии, нежели в период стресса [1,3].

По изменению уровня глюкозы крови в стрессовой ситуации и в постстрессорный период можно судить о способности организма реагировать должным образом. При общем адаптационном синдроме имеет место развитие нескольких стадий. Это стадия тревоги, включающая «шок»

и «противошок», стадия резистентности и стадия истощения. На первой стадии устойчивость организма к повреждающему фактору временно снижается. На стадии резистентности происходит выравнивание нарушенного равновесия, происходит устойчивое повышение секреции глюкокортикоидов, и повышается устойчивость организма к действию ряда раздражителей. Если действие стрессора прекращается или оно незначительно, то вызванные изменения постепенно нормализуются. Если же имеют место повторные стрессорные воздействия или же длительное воздействие стрессора, они способны истощать защитные силы организма. Патогенез общего адаптационного синдрома включает в себя следующие процессы: воздействие стрессора, раздражение периферических сенсорных систем, возбуждение ЦНС (в частности коры и лимбической системы), возбуждение гипоталамуса (среднего отдела и заднего симпатического отдела), выработка кортиколиберина, стимуляция аденогипофиза, повышение синтеза адренокортикотропного гормона и повышение функции коры надпочечников, секреция глюкокортикоидов. Так, сбой на любом из этих этапов может спровоцировать развитие тяжелых состояний, дистресс и нарушение важных метаболических процессов. Введение глюкокортикоидов, т.е. имитация стресса, а не, например, вызов иммобилизационного стресса, лишает возможности наблюдения возможных нарушений механизмов адаптационного стресса на высших уровнях регуляции.

Если же в стрессовых ситуациях изменение уровня глюкозы в крови не наблюдается или оно извращено, то следует говорить о нарушении адаптационных реакций и развитии стрессорных повреждений, что часто возникает при «излишнем», «отрицательном» стрессе или «дистрессе», который характеризуется негативным воздействием на организм в целом. Известно, что помимо перечисленных механизмов действия глюкокортикоидов, имеется и такой, как развертывание иммунологических механизмов защиты организма. Но если концентрация глюкокортикоидов окажется чрезмерной, что бывает при «отрицательном» стрессе, то сами же гормоны начинают угнетать механизмы защиты, что не только провоцирует развитие и размножение микроорганизмов, попавших в организм, но и усугубляет патогенность стресса. Нарушение механизмов защиты можно рассматривать как результат функциональной недостаточности коры надпочечников и нарушения равновесия между провоспалительными и противовоспалительными кортикостероидами. При кратковременном стрессе вырабатываются противовоспалительные (кортизол, кортикостерон) гормоны, но при переходе стресса в хроническое состояние происходит и смена гормонов на провосполительные (альдостерон, дозоксикортикостерон), что в частности и приводит к развитию заболеваний воспалительного характера.

Особенно нарушение адаптационных реакций наблюдается у лиц с функциональной недостаточностью симпатоадреналовой или гипоталамо-гипофизарной системы. В этих случаях может отсутствовать стадия резистентности к стрессу, что приведет к быстрому развитию «дистресса». Нужно сказать, что неизбежными компонентами стресса являются оксидативный и клеточный стресс, дестабилизация клеточных мембран и высвобождение протеолитических компонентов в плазму крови и цитоплазму и т.д. Как результат всех этих процессов – «стресс-болезни», среди которых: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, иммунодефициты, онкозаболевания, ожирение, сахарный диабет, артриты, воспалительный реакции, гипертоническая болезнь, импотенция, бесплодие и т.д. Все эти заболевания являются результатом неадекватной приспособительной реакции организма. В случае «излишнего» стресса или же при отсутствии стадии резистентности сами механизмы «адаптации» являются сильнейшим патогенным фактором.

Кроме того, следует говорить о перенапряжении ЦНС и истощении механизмов адекватной реакции на стресс, которые возникают при растрачивании ресурсов нейроэндокринного аппарата или влиянии раздражителей, превышающих его функциональные ресурсы. При кратковременных стрессовых ситуациях измененные функции быстро приходят в норму, но при длительном отрицательном эмоциональном стрессе происходят необратимые изменения в звеньях саморегуляции за счет непрерывных влияний ЦНС на соматовисцеральные функции. В этом случае развиваются психосоматические и нервно-психические расстройства, которые часто обусловлены генетической предрасположенностью и избирательным вовлечением того или иного органа в патологический процесс, но опре-

деленным толчком в развитии заболеваний является состояние организма в стадии истощения.

В длительном стрессовом состоянии и при экстремальных ситуациях могут формироваться «порочные круги». В этом случае патогенетический фактор становится причиной замкнутого комплекса нарастающих по степени нарушений. Зачастую последствия стрессорного воздействия потенцируют патогенное действие не только на органы и системы организма, но и на стрессорный фактор (в частности эндогенный), даже в условиях прекращения его действия. Чаще это бывает связано с психическим напряжением ЦНС и усиленной работой мозга, которые в дальнейшем не только истощаются, но и пытаются продолжать работать в режиме «получающих стрессовое воздействие», даже если таковое прекратилось. На фоне этого усугубляются нарушения. Отмечается недостаточность функций органов и физиологических систем, значительное отклонение от нормы показателей гомеостаза, повреждение субклеточных структур, клеток и нарушение межклеточных взаимодействий. В виду этого развиваются и нарушения психического состояния, агрессивное поведение или же апатия, фобии и сильнейшее истощение систем антистрессорной защиты и всего организма в целом.

Для коррекции стресс-реакции и предотвращения развития дистресса выполняется оптимизация стрессинициирующих систем организма (симпатоадреналовой, гипоталамо-гипофизарной). Исходный уровень активности этих систем у разных представителей различен. В связи с этими особенностями возможно развитие патологических реакций на стресс – либо чрезмерных, либо недостаточных. Для предотвращения развития патологичекой реакции с целью нормализации состояния систем используют корректоры баланса: катехоламины, адреноблокаторы, глюко – и минералокортикоиды, их антагонисты и др. Для предупреждения агрессивных реакций, психастении, раздражительности, напряженности используют транквилизаторы.

Кроме того, известно, что стресс негативно влияет и на деятельность органов и систем. Для избежания непоправимых последствий используются блокаторы механизмов повреждения: нарушений энергообеспечения, расстройств местных систем саморегуляции, дисбаланса ионов и воды, альтерации мембран и ферментов, изменений генетической программы клеток. Происходит активация центральных и периферических антистрессорных механизмов. Для этого приминаются препараты ГАМК, антиокидантов, аденозина или же вызывается стимуляция синтеза этих веществ в тканях.

Глюкокортикоиды, в частности гидрокортизон, относятся к стероидным гормонам из подкласса кортикостероидов. Они являются катаболическими гормонами во всех тканях, кроме печени, активируют глюконеогенез, препятствуют синтезу заменимых аминокислот, тормозят транспорт аминокислот в ткани и усиливают их распад. Выделение глюкокортикоидов в недостаточном или чрезмерном количестве при стрессовой ситуации может не только нарушить работу антистрессовых систем, снизить резистентность организма к стрессу, но и привести к развитию патологических состояний, болезней. Длительной или очень сильное стрессорной воздействие вызывает в организме механизмы «дистресса», что включает стадию истощения органов, функциональных систем и всего организма.

Основная физиологическая функция глюкокортикоидов – мобилизация глюкозы для обеспечения энергетики мышц и других органов при противодействии стрессорным воздействиям [1, 3].

Выводы

Выявлено непосредственное влияние гормона на обменные процессы, которое отражается в двухфазном изменении уровня глюкозы при введении гидрокортизона: повышении ее концентрации через 3 часа после инъекции гормона с последующим снижением ее уровня ниже исходного через 6 часов. Полученные результаты соответствуют литературным данным. Изучены механизмы развития стрессового состояния и патологического «дистресса».

Список литературы

1. Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Самоделкин Е.И., Гаврилова Т.В., Гусев Е.Ю., Гуляева И.Л. Экспериментальные модели в патологии / 2-е изд., перераб. и доп. (ISBN 978-5-7944-2356-3). – Пермь: Изд-во Пермск. гос. ун-та, 2014. – 324 с.

2. Шилов С.Ю., Жукова А.Е., Петухова А.А., Барков С.Ю., Шилов Ю.И. Оценка фагоцитарной активности перитонеальных клеток и лейкоцитов крови крыс с использованием маркера ацидификации фагосом pHrodoTM // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Том 9(18), № 2(1). – С. 352-354.

3. Шилов Ю.И., Орлова Е.Г., Ланин Д.В., Шилов С.Ю. Роль адренергических механизмов в реализации иммуномодулирующих эффектов глюкокортикоидов при стрессе // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2004. – № 4. – С. 87-93.

4. Шилов Ю.И., Орлова Е.Г. Изменения числа лимфоцитов, массы и клеточности органов лимфомиелоидного комплекса при остром стрессе и блокаде β-адренорецепторов // Вестник Пермского. университета. – 2004. Вып. 2. – С. 177-181.

5. Шилов Ю.И., Шилов С.Ю., Жукова А.Е., Барков С.Ю., Петухова А.А. Изменение уровня ацидификации фагосом у крыс в зависимости от фазы эстрального цикла // Российский иммунологический журнал. – 2016. – Т. 10 (19), № 2 (1). – С. 183-184.

6. Shilov Ju.I., Lanin D.V., Shilov S.Ju., Orlova E.G. Influence of beta-adrenergic receptor blockade on immunomodulatory effects of hydrocortisone // New Research on Immunology / Ed. by Barbara A. Veskler / Nova Biomedical Books. – New York: Nova Science Publishers, Inc., 2005. (ISBN 1-59454-289-9). (Chapter 7). – P. 167-191. https://www.researchgate.net/publication/303564541_Influence_of_beta-adrenergic_receptor_blockade_on_immunomodulatory_effects_of_hydrocortisone

7. Kainuma E., Watanabe M., Tomiyama-Miyaji C. et al. Association of glucocorticoid with stress-induced modulation of body temperature, blood glucose and innate immunity// Psychoneuroendocrinology. – 2009. – Vol. 34. – №10. – P.1459-1468.

8. Niezgoda J. et al. Response of Sympatho-Adrenal Axis and Adrenal Cortex to Short-Term Restraint Stress in Sheep // Transboundary and Emerging Diseases. – 1993. – Т. 40. – №. 1-10. – С. 631-638.

9. Gavrilovic L., Dronjak S. Activation of rat pituitary-adrenocortical and sympatho-adrenomedullary system in response to different stressors //Neuro endocrinology letters. – 2005. – Т. 26. – №. 5. – С. 515-520.

УДК 616.12-097-053.2-002.77

СИНДРОМ ШЕГРЕНА

Иванова В.М.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: viktoria.1997.vika2015@yandex.ru

В данной статье подробно рассмотрено одно из самых распространенных ревматических заболеваний – синдром или болезнь Шегрена. С точки зрения врача-стоматолога выявлены наиболее важные моменты: клинические проявления синдрома – железистые и внежелезистые симптомы, которые очень подробно рассмотрены с иммунологической и патофизиологической точки зрения. Особое внимание уделяется симптомам стороны ротовой полости: сухость слизистой оболочки полости рта, увеличение околоушных слюнных желез, атрофия сосочков языка, снижение или отсутствие слюноотделения. Рассмотрены осложнения, которые являются следствием несвоевременной диагностики или лечения заболевания – лимфосаркома слюнных желез и гиперглобулинемическая пурпура, рак кожи. Самая большая часть работы посвящена принципам лечения синдрома при помощи симптоматической и патогенетической терапии. В ней рассмотрены основные группы препаратов, наиболее эффективные при данном заболевании. В заключение даются рекомендации, направленные на предупреждение распространенности синдрома Шегрена в современном мире.

Ключевые слова: синдром, слюнные железы, ксеростомия, кератоконъюктивит, полиартрит, аутоиммунное заболевание, кортикостероидная терапия.

SJOGREN'S SYNDROME

Ivanova V.M.

«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: viktoria.1997.vika2015@yandex.ru

In this article, one of the most common rheumatic diseases – Sjogren's syndrome or disease – is considered in detail. From the point of view of the dentist, the most important points were revealed: the clinical manifestations of the syndrome are glandular and extra-irony symptoms, which are examined in great detail from the immunological and pathophysiological point of view. Particular attention is paid to the symptoms of the oral cavity side: dryness of the oral mucosa, increased parotid salivary glands, atrophy of the tongue papillae, and a decrease or absence of salivation. Complications, which are the result of untimely diagnosis or treatment of the disease – lymphosarcoma of salivary glands and hyperglobulinemic purpura, skin cancer are considered. The largest part of the work is devoted to the principles of treating the syndrome with the help of symptomatic and pathogenetic therapy. It examines the main groups of drugs that are most effective in this disease. In conclusion, recommendations are made aimed at preventing the prevalence of Sjogren's syndrome in the modern world.

Keywords: syndrome, salivary glands, Schirmer test, xerostomia, keratoconjunctivitis, immunoglobulins, polyarthritis, autoimmune disease, corticosteroid therapy, diagnostics.

Ревматические болезни получили большую распространенность в современном мире. Тенденция к увеличению больных с системными проявлениями наблюдается каждый год. Врачи стоматологи играют особую роль в лечении некоторых форм ревматических состояний. Именно стоматолог может первым обнаружить первые симптомы заболевания в ротовой полости или в челюстно-лицевой области. Среди сотни аутоиммунных заболеваний для врача стоматолога играет первостепенную роль синдром Шегрена.

Синдром Шегрена – системное заболевание, для которого характерно 3 главных признака: ксеростомия, полиартрит и ксерофтальмия [4].

Частота распространенности синдрома находится в пределах от 1 до 3%, в ревматологической практике встречается на одном уровне с системной красной волчанкой. Заболеванию подвержены в 20 раз чаще женщины старше 35 лет, чем мужчины, реже дети [4].

Предположительная причина этого заболевания – вирусная инфекция слюнных желез, в результате которой происходит нарушение иммунных механизмов регуляции системы организма [10]. Часто синдром Шегрена проявляется на фоне аутоиммунных заболеваний. Есть другая теория, по которой считается, что особая роль в развитии синдрома принадлежит вирусу Эпштейн-Бара [6].

У людей, которые склонны к заболеванию, обнаруживают HLA-B8 и HLA-DR3 антигены гистосовместимости [3].

Для синдрома Шегрена характерно поражение паренхимы слюнных желез. В них находят инфильтрат из CD – 4 лимфоцитов и В – лимфоцитов. Клетки воспалительного ряда выделяют активно действующие вещества: интерлейкин- 2, у-интерферон, цитокины. В тканях слюнной и слезной железы

происходит атрофия эпителия вследствие повреждения ацинарных клеток, сужение просвета протоков [3,7-8].

Клинические проявления при синдроме Шегрена условно подразделяют две группы:

1) симптомы, связанные с изменениями в слюнных и слезных железах – ксеростомия, конъюнктивит, воспаление околоушной слюнной железы – паротит, сухость слизистых оболочек носа, гортани и трахеи. Отличительной чертой является возникновение хронического атрофического ринита, ларингита, бронхита [6];

2) проявления в системах и органах: полиартрит, генерализованная лимфаденопатия, миозит, гломерулонефрит [2,7-9].

Пациенты обращаются к врачу с жалобами на сухость во рту, паротит, слабость и повышенную утомляемость, артралгия, затруднение глотания, осиплость голоса, першение, царапанье в горле, кашель, прогрессирование развития кариеса зубов [6].

Начальные симптомы могут появиться вследствие изменения слизистой оболочки: покрасневшая сухая слизистая оболочка полости рта, атрофированные сосочки языка, гиперемия языка и чувство жжения, покалывания, отсутствие слюны в области уздечки языка, развитие стоматита и гингивита, сухость губ и их шелушение.

Суставной синдром встречается у 55-80% больных. Самыми характерными проявлениями его является поражение мелких суставов костей с припухлостью, артрит крупных суставов. К проявлениям в дыхательной системе относят интерстициальный пневмонит, который обычно имеет доброкачественное течение, ведущим симптомом является одышка.

Поражение органов выделительной системы зафиксировано у 15% больных. Чаще всего поражается канальцевая система нефрона с развитием дистального или проксимального канальцевого ацидоза, аминоацидурии или фосфатурии [4,5]. Они являются признаками интерстициального нефрита, гломерулонефрита, нефротический синдрома.

Поражение ЦНС встречается редко (10-12% случаев), но среди клинических проявлений имеет место быть стволовой синдром и мозжечковый синдромы, энцефалопатия, мигрень, афазия, множественная мононейропатия, радикулоневропатия, туннельная невропатия [4,5].

Клинический диагноз синдром Шегрена ставят исходя из 6 критериев. Для постановки заболевания у больного должны быть не менее 3-х из 6 признаков.

1. Признак поражения глаз: сухой кератоконьюктивит более 3 месяцев и ощущение инородного тела в области глаза;

2. Симптомы поражения рта: ксеростомия и припухлость слюнных желез;

3. Глазные тесты: тест Ширмера и окрашивание участка на роговице;

4. Положительный результат биопсии губ;

5. Ротовые тесты;

6. Иммунологический анализ крови на положительные анти-Ro(SSA) и/или La(SSB) антитела.

Для определения поражения слюнных желез используют следующие методы:

• Сиалография околоушной слюнной железы с омнипаком;

• Биопсия желез нижней губы, поднижнечелюстных желез;

• Сиалометрия – метод, основанный на измерении стимулированной секреции слюны;

• Ультразвуковое исследование слюнных желез;

• Магнитно-резонансное исследование слюнных желез.

Для диагностики поражения глаз используют:

• Определение стабильности слезной пленки по времени образования «сухих пятен» на роговице (норма 10 сек).

• Окрашивание эпителия конъюктивы и роговицы флюоресцеином;

• Тест Ширмера (снижение выделения слезной жидкости после стимуляции нашатырным спиртом)

При лабораторной диагностике у больных наблюдается повышенная скорость оседания эритроцитов, у 30% анемия и у 26% лейкопения с развитием иммунной нейтропении, диспротеинемия, наличие ревматоидных и антинуклеарных факторов встречается у 95-100% факторов, снижение С4 компонента комплемента, повышение Ig A, G, M [1,8,9].

Онкологические оложнения: при несвоевременной диагностике у больных синдромом Шегрена возникают злокачественные опухоли – лимфосаркома слюнных желез. При этом у больных наблюдается увеличенные слюнные железы, а также лимфатические узлы и селезенка. Происходит развитие доброкачественная инфильтрация ткани почки лимфоидными элементами – гиперглобулинемическая пурпура.

При таких состояниях больные должны находиться под постоянным медицинским контролем с проведением биопсий. Необходимо обращать внимание на развитие злокачественных лимфом после курса радио-

терапии околоушных слюнных желез, также необходимо помнить, что у больных с синдромом Шегрена повышен риск развития рака кожи.

К сожалению, смертельный исход может наступить в результате инфекции в легких, почечной недостаточности или лимфомы.

Лечение: главная цель – перевести заболевание в фазу ремиссии, улучшить качество жизни больных и попытаться помешать развития опасных для жизни осложнений. Терапия синдрома Шегрена должно быть комплесной, и проводится стоматологом, окулистом и терапевтом. Для начала пациенту проводят лечение по поводу сухости глаз и рта. Больным прописывают специальные глазные капли. При сухости кожи назначают лубриканты. Пациенту необходимо вести правильный режим дня. Больной должен использовать искусственные заменители слюны для полоскания рта. Также врач наряду с главным лечением прописывает пациенту препараты, усиливающие слюноотделение, витамины: А, Е, В и аскорбиновую кислоту, редких случаях применяют кортикостероидную терапию перорально один раз в день [1,7-9].

Больной с синдромом Шегрена должен исключить факторы, способствующих усилению сухости слизистых оболочек: сухой воздух, сигаретный дым, сильный ветер, длительное зрительное или психоэмоциональное напряжение.

Для облегчения симптомов сухого рта рекомендовано частое, но в малых количествах употребление воды или жидкости, которая не содержит сахар. Полезно использовать жевательную резинку и леденцы без сахара [2].

Пациент должен тщательно следить за гигиеной полости рта, использовать зубную пасту и ополаскиватель с добавлением ионов фтора, ежедневно проводить тщательный уход за зубными протезами и регулярно посещать врача стоматолога.

При лечении проявлений со стороны желез внешней и внутренней секреции используют препараты, похожие по химическому составу со слюной человека на основе муцина и карбоксиметилцеллюлозы, которые обладают свойством увлажнения, особенно во время ночного сна. Для повышения выработки железами слизистого секрета используют пилокарпин или цевимелин [2].

В последние годы появился новый метод лечения заболевания, который дал положительные результаты. Это пульс-терапия мелилпреднизолоном. Этот метод используют при тяжелых случаях заболевания. У больных отмечалось уменьшение признаков сухости со стороны ротовой полости и глаз, улучшались показатели иммунологических тестов.

Список литературы

1. Болезнь Шегрена – [Электронный ресурс] URL: http://www.studmed.ru/docs/document3889?view=4 (дата обращения: 17.05.2017)

2. Болезнь и синдром Шегрена – [Электронный ресурс] URL: http://www.revmadoctor.ru/2017/11/01 (дата обращения 19.12.17)

3. Куликов Л.С., Кременецкая Л.Е., Фрейнд Г.Г., Крючков А.Н. Руководство к практическим занятиям по курсу орофациальной патологии М., 2003 г.

4. Мазуров В.И. Клиническая ревматология: руководство для практических врачей. – СПб.: Фолиант, 2001.

5. Мартусевич Н.А. Первичный синдром Шегрена // «Медицинские новости». 2005. №1. С.28-36.

6. Насонова В.А., Бунчук Н.В. Ревматические болезни: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1997.

7. Причины и механизмы развития синдрома Шегрена – [Электронный ресурс] URL:http://medicalplanet.su/Patfiz/patogenez_sindroma_shegrena.html (дата обращения: 17.05.2017)

8. Синдромы с поражением слюнных желез- [Электронный ресурс] URL:http://vmede.org/sait/?id=Serg_stomat_panin_2011&menu=Serg_stomat_panin_2011&page=7 (дата обращения: 17.05.2017)

9. Синдром Шегрена, симптомы и проявления – [Электронный ресурс] URL: https://www.rosmedzdrav.ru/xrheumatol/rheumatol-0024.shtml (дата обращения: 17.05.2017)

10. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 267 с.

УДК 616.1/.4-006.04-008.6

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Игушева Н.А., Кузнецова В.В.

ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, e-mail: igusevan@rambler.ru

Паранеопластические синдромы являются редкими расстройствами, вызванными изменением реакции иммунной системы на новообразование. Они определяются как клинические синдромы, связанные с неметастатическими системными эффектами, которые сопровождают злокачественные заболевания, а также представляющие собой совокупность различных симптомов, возникающих благодаря веществам, продуцируемым опухолью, которые синтезируются удаленно от самой опухоли. Симптомы могут быть эндокринными, нервно – мышечными или скелетно – мышечными, сердечно – сосудистыми, кожными, гематологическими, желудочно – кишечными, почечными и др. Паранеопластический синдромы, частота которых колеблется от 2% до 20% злокачественных новообразований, может быть первым или наиболее заметным проявлением рака. Причины параопухолевых синдромов, связанных с основными злокачественными образованиями, не известны, только несколько случаев ясно демонстрируют этиологический и патогенетический фактор.

Ключевые слова: паранеопластический синдром, злокачественные новообразования.

PARANEOPLASTIC SYNDROME

Igusheva N.A., Kuznetsova V.V.

«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: igusevan@rambler.ru

Paraneoplastic syndromes are rare disorders caused by changes in the immune system response to neoplasm. They are defined as clinical syndromes associated with non-metastatic systemic effects that accompany malignant diseases, as well as a combination of various symptoms arising from substances produced by the tumor that are synthesized remotely from the tumor itself. Symptoms may be endocrine, neuromuscular or musculoskeletal, cardiovascular, cutaneous, hematological, gastrointestinal, renal, etc. Paraneoplastic syndromes, whose frequency ranges from 2% to 20% of malignant tumors, may be the first or most prominent manifestation of cancer. The causes of parainous syndromes associated with major cancers are not known, only a few cases clearly demonstrate the etiological and pathogenetic factor.

Keywords: paraneoplastic syndrome, malignant neoplasms.

Предпосылки

Паранеопластические синдромы – это редкие расстройства, вызванные изменением реакции иммунной системы на новообразование. Они определяются как клинические синдромы, связанные с неметастатическими системными эффектами, которые сопровождают злокачественные заболевания.

В широком смысле эти синдромы представляют собой совокупность симптомов, возникающих благодаря веществам, продуцируемым опухолью, которые синтезируются удаленно от самой опухоли. Симптомы могут быть эндокринными, нервно-мышечными или скелетно-мышечными, сердечно-сосудистыми, кожными, гематологическими, желудочно-кишечными, почечными и др.

Паранеопластический синдром может быть первым или наиболее заметным проявлением рака. Если пациент без установленного рака имеет один из «типичных» паранеопластических синдромов, то должны быть проведены диагностические исследования на наличие у пациента онкопатологии. Из-за многочисленных клинических проявлений паранеопластическим синдромом должны заниматься слаженная команда врачей, включая онкологов, хирургов, онкологов-радиологов, эндокринологов, гематологов, невропатологов и дерматологов.

Эпидемиология

Сообщения о частоте паранеопластическиих синдромов колеблются от 2 до 20% злокачественных новообразований, однако, они могут быть занижены. Неврологические паранеопластические синдромы, по оценкам могут произойти у менее чем 1% пациентов с раком. Истинная распространенность случаев смерти и осложнений, связанных с паранеопластическими синдромами неизвестна.

Не имеется расовой склонности к паранеопластическим синдромам. Люди обоих полов и всех возрастов могут страдать от рака и связанных с ним паранеопластических синдромов [5].

Патофизиология

Патофизиология параопухолевых синдромов сложная и интригующая. При возникновении опухоли в организме выраба-

тываются антитела, которые, связываясь с опухолевыми клетками, разрушают их. В некоторых случаях эти антитела параллельно могут реагировать с нормальными тканями и разрушать их, приводя к развитию паранеопластических нарушений [1].

В других случаях параопухолевые синдромы возникают вследствие синтеза и выделения физиологически активных веществ опухолью. Опухоли могут синтезировать гормоны, гормональные предшественники, множество ферментов или цитокины. Некоторые опухоли производят белки, которые могут служить маркерами опухоли, например, раково-эмбриональный антиген, альфа-фетопротеин, антиген углевода 19-9 (CA 19-9). Очень редко опухоль может вмешаться в нормальный метаболизм или стероидный метаболизм [4].

Этиология

Причины параопухолевых синдромов, связанных с основными раковыми образованиями, не известны, только несколько случаев ясно демонстрируют этиологический и патогенетический фактор [5].

Разные синдромы

Предполагается, что лихорадка возникает в результате выделения эндогенных пирогенов (т.е. лимфокинов или тканевых пирогенов). Лихорадка также может быть связана с некрозо-воспалительными явлениями опухоли и/или с изменениями функции печени и последующими нарушениями стероидогенеза.

Дисгевзия, вероятно, связана с количеством меди и цинка в организме или с морфофункциональными изменениями вкусовых рецепторов [2].

Предполагают, что кахексия вызвана биоактивными молекулами, продуцируемыми опухолью, такими как альфа-лимфотоксин (фактор некроза опухоли (TNF)), пептиды и нуклеотиды, которые в состоянии затронуть метаболизм. Такие модификации приводят к увеличению в сыворотке крови уровня жирных кислот; уменьшению мочевины, аланина и углекислого газа, а также к изменению метаболизма глюкозы [5].

Ревматологические синдромы

Причины гипертрофических остеоартропатий остаются неизвестными, хотя все же было разработано несколько гипотез (например, эстроген или соматотропный гормон, продуцируемые опухолью, вагусная гиперактивность) [4].

Аутоиммунное происхождение полимиозита и дерматомиозита подтверждено наличием лимфоплазматического клеточного инфильтрата мышечных промежутков и наличием некроза мышц, который характеризуется увеличенными серологическими уровнями креатинкиназы и лактатдегидрогеназы и повышенной реакцией оседания эритроцитов.

Начало склеродермии и системной красной волчанки может быть связано с синтезом антинуклеарных антител, поскольку антигены, ограниченные соединительной тканью, выражены необычно при раке [3].

Почечные синдромы

Вторичный почечный амилоидоз и седиментация иммунных комплексов в нефронах (и последующий мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит) считаются основными механизмами нефротического синдрома и, часто, неопластической гипоальбуминемии, что также связано с сниженным синтезом альбумина [5].

Желудочно-кишечные синдромы

Желудочно-кишечные паранеопластические нарушения связаны с производством молекул, которые затрагивают механику и секреторную активность пищеварительного тракта следующим образом: 1) Медулярный рак щитовидной железы может продуцировать несколько простагландинов (например, PGE_2 и PGF_2), что приводит к мальабсорбции, как следствие отсутствия питательных веществ;

2) Злокачественные новообразования пищеварительной системы, особенно в желудке или кишечнике, могут привести к энтеропатии с потерей белка, возникающей в результате воспаления опухоли и экссудации [4].

Гематологические синдромы

Эритроцитоз следует из увеличения эритропоэтина (EPO), который возникает в ответ на гипоксию или может следовать из эктопического продукции эритропоэтина, EPO-подобных веществ или от измененного катаболизма самого эритропоэтина. Эритроцитоз распространен при раковых образованиях в печени, почках, надпочечниках, легких, тимусе и центральной нервной системе, а также при гинекологических опухолях и миосаркомах.

Анемия является распространенным симптомом ряда новообразований в результате хронических кровотечений из изъязвленных опухолей, измененной кишечной

абсорбции витаминов B_6 и B_{12}, а также увеличенного разрушения или недостаточной продукции эритроцитов.

3 типа паранеопластической анемии могут быть описаны следующим образом:

• Хроническая анемия, возникающая из фактора антиэритропоэтина, сокращения средней жизни эритроцитов (RBC) и плохой доступности железа;

• Микроангиопатическая гемолитическая анемия, вследствие диффузного внутрисосудистого свертывания, с образованием нитей фибрина в капиллярных сосудах и последовательным механическим гемолизом;

• Аутоиммунные гемолитические анемии, обусловленные анти-РБК антителами, которые могут быть либо произведены лимфоматозными клонами или направлены против новых антигенов, произведенных тератомами и овариальным цистаденокарциномами;

• ДВС-синдром характерен для эпителиальных опухолей, лейкозов и лимфом (в частности, острого промиелоцитарного лейкоза); как правило, ДВС-синдром имеет медленное и постепенное начало, а в некоторых случаях проявляется в острой и тяжелой форме, характеризуемой типичными тромбическими и/или геморрагическими проявлениями.

• Токсический эндокардит типичен для слизистых аденокарцином легких, желудка и поджелудочной железы;

• Гаммапатии, возникающие у онкологических больных могут быть моноклональными (иммуноглобулин G или реже иммуноглобулин M), вторичными моноклональными (IgG + IgM) или поликлональными (IgG); гаммапатии, вероятно, связаны с антигенным стимулом опухоли на некоторые иммунные клоны [4].

Кожные синдромы

Причины кожных параопухолевых синдромов следующие:

• Зуд возникает из-за гиперэозинофилии и характерен для лимфомы Ходжкина, у которого он имеет специфическое диагностическое и прогностическое значение;

• Депрессия иммунной системы, которая может наблюдаться у большинства пациентов с онкологическими заболеваниями, часто ответственна за реактивацию латентного вируса ветряной оспы в сенсорных ганглиях и последующие атаки опоясывающего лишая;

• Опухоли поджелудочной железы могут высвобождать липазы и литиевые ферменты в кровоток, что приводит к жировому узловому некрозу подкожных тканей; это состояние характеризуется болезненными (от розовых до темно-красноватых) узелками под кожей; эти узлы часто изъязвляются, вызывая утечку маслянистого содержимого;

• Приливы крови могут наблюдаться у больных с острыми лейкозами, мастоцитозом, карциноидами, медулярным раком щитовидной железы или панкреатическими карциномами, которые секретируют вазоактивные вещества, главным образом, простагландины (альфа, E_1, E_2, F_2, I_2);

• Кожный меланоз возникает из предшественников меланина, которые попадают в кровоток и накапливаются в дерме, потому что не могут быть удалены полностью через мочу, что приводит к изменению цвета кожи от серого до черно-голубоватого [5].

Эндокринные синдромы

Патогенез паранеопластических эндокринных синдромов обусловлен аберрантным продуцированием опухолями белковых гормонов, гормональных предшественников или гормональных веществ. Рак обычно не синтезирует стероидные гормоны, кроме тех, которые возникают в органах с физиологическим стероидогенезом (то есть, с помощью гонад или надпочечников) [3].

Неврологические/нервно-мышечные синдромы

Патогенез нервно-мышечных паранеопластических нарушений неизвестен, но предполагается, что они мультифакторные, коррелируют с вирусом, становящимся вирулентным, образованием аутоантител или производством веществ, которые изменяют нервные функции.

Мышечная система участвует в миастенических явлениях (на токсической и метаболической основе), которые могут быть либо простыми (воздействие на тазовый пояс), либо частью миастенического синдрома Итона-Ламберта (ELMS). Согласно некоторым недавним сообщениям, ELMS может быть связан с образованием опухолевых белков, которые могут спровоцировать продуцирование антител к кальций-каналу.

Аутоантитела, направленные против центральных нейронов и головного мозга, часто присутствуют в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости пациентов с сенсорными и смешанными невропатиями. Анализ цереброспинальной жидкости может выявить повышенный уровень альбумина и иммуноглобулинов. Пациенты

со смешанной невропатией обычно имеют дистальную нервную демиелинизацию, тогда как пациенты с сенсорной невропатией имеют ганглиозную дегенерацию.

Прогноз

Поскольку паранеопластические синдромы сильно отличаются у разных индивидуумов, прогноз может сильно различаться. Например, диссеминированное внутрисосудистое свертывание указывает на плохой прогноз, тогда как гипертрофическая остеоартропатия является одним из немногих паранеопластических синдромов, которые могут указывать на более благоприятный прогноз. Некоторые паранеопластические нарушения могут спонтанно разрешаться.

Смерть может быть результатом основного рака или от необратимого нарушения системы, как правило, острой сердечной недостаточности или почечной недостаточности [3].

Список литературы

1. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 267 с.

2. Kuba M., Kubová Z., Pathophysiology. Basic overview for medical students. Hradec Králové 2016. – P. 142 -143.

3. Kumar P., Jain P. et al. CML presenting as Paraneoplastic Ocular Myasthenia gravis. Ann of Onc 2012. – P. 804-805.

4. Pavithran K, Panakkel C, Roy D et al. Chronic Myeloid Leukemia in a man with Myasthenia gravis treated by thymectomy. Eur J Haematol 2013. – P. 105-107.

5. Paraneoplastic Syndromes: Cardiology news & opinion. – 1994 [Электронный ресурс]. URL: https://emedicine.medscape.com/article/280744-overview#showall (дата обращения 21.12.2017).

УДК 616-007.61-031.85-008.6

СИНДРОМ КЛИППЕЛЯ – ТРЕНОНЕ – ВЕБЕРА

Игушева Н.А., Кузнецова В.В.

ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, e-mail: igusevan@rambler.ru

Синдром Клиппеля – Треноне – Вебера – состояние, влияющее на развитие кровеносных сосудов, кожи, мышц и костей. Данное расстройство имеет характерные черты в виде классической триады: капиллярную гемангиому, называемую винным пятном, гипертрофию мягких тканей и костей, пороки развития вен. Это состояние было впервые описано французскими врачами Морисом Клиппелем и Паулем Треноне в 1900 году, которое они его называли «nevus vasculosus osteohypertrophicus». Немецко-британский врач Фредерик Паркес Вебер описал случаи 1907 и 1918 годов, которые были похожи, но не идентичны тем, которые описывали Клиппель и Треноне. Врожденный дефект поражает мужчин и женщин в равной степени и не ограничивается в пределах какой-либо расовой группы. Не имеется абсолютного подтверждения, что патология носит генетический характер, хотя изучение ее все еще продолжается.

Ключевые слова: синдром Клиппеля – Треноне – Вебера, винное пятно, гипертрофия мягких тканей и костей, пороки развития вен, генная мутация, лимфостаз, PIK3CA, p110α, PI3K.

KLIPPEL – TRENAUNAY – WEBER SYNDROME

Igusheva N.A., Kuznetsova V.V.

«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: igusevan@rambler.ru

Klippel-Trenaunay syndrome is a condition that affects the development of blood vessels, soft tissues (such as skin and muscles), and bones. The disorder has three characteristic features: the capillary hemangioma called a port-wine stain, abnormal overgrowth of soft tissues and bones, and vein malformations. This condition was first described by French physicians Maurice Klippel and Paul Trénaunay in 1900; they referred to it as «naevus vasculosus osteohypertrophicus». The German-British physician Frederick Parkes Weber described cases in 1907 and 1918 that were similar but not identical to those described by Klippel and Trénaunay. The birth defect affects men and women equally and is not limited to any racial group. It is not certain if it is genetic in nature, although testing is ongoing.

Keywords: Klippel – Trenaunay – Weber syndrome, port-wine stain, hypertrophy of soft tissues and bones, venous malformations, gene mutations, lymphedema, PIK3CA, p110α, PI3K.

История

В 1900 году известные французские медики Клиппель и Треноне впервые описали синдром у 2-х пациентов с винным пятном, варикозным расширением вен конечности, а также с гипертрофией костных и мягких тканей пораженных конечностей. Они назвали синдром «naevus vasculosus osteohypertrophicus». В 1907 году Паркс Вебер, не подозревая об открытии Клиппеля и Треноне, описал пациента с тремя вышеупомянутыми симптомами, а также с артериовенозной мальформацией пораженной конечности. Он назвал этот процесс гемангиэктатической гипертрофией [1].

Определение и клиника

Синдром Клиппеля – Треноне – Вебера – состояние, влияющее на развитие кровеносных сосудов, кожи, мышц и костей. Данное расстройство имеет характерные черты в виде классической триады: капиллярную гемангиому, называемую винным пятном, гипертрофию мягких тканей и костей, пороки развития вен [4].

Большинство людей с синдромом Клиппеля – Треноне – Вебера с рождения имеют винное пятно, которое появляется в результате отека мелких кровеносных сосудов вблизи поверхности кожи [2]. Винные пятна плоские, имеют четкие границы, варьируются от бледно-розового до темно-бордового цвета, обычно локализуются на латеральной части одной конечности. С возрастом пораженный участок может стать светлее или темнее. Глубина гемангиомы может быть различной: она может быть ограничена кожей или проникать в низ лежащие слои, включающие мышцы и кости [1]. Висцеральные органы, такие как селезенка, печень, мочевой пузырь и толстая кишка, а также плевра, тоже могут быть вовлечены в патологический процесс [7].

Гипертрофия костных и мягких тканей является третьим признаком синдром Клиппеля – Треноне – Вебера. Гипертрофия конечности может быть вторичной по отношению к увеличенной длине (костное участие) и / или увеличению обхвата (вовлечение мягких тканей) [3]. Гипертрофия может быть

оценена при рождении, а также в первые годы жизни. Большую степень гипертрофии можно наблюдать у пациентов с имеющейся у них артериовенозной мальформацией [1].

Обычно паталогический рост ограничен одной конечностью, чаще всего ногой, однако, разрастание также может затронуть руки, реже шею, голову и поясницу [5]. Аномальный рост может вызывать боль, чувство тяжести, снижение объема активных движений в зоне поражения. Также чрезмерный рост одной ноги приводит к проблемам с ходьбой. Иногда вовлеченная в процесс конечность может быть атрофирована, а не гипертрофирована [6].

Пороки развития вен являются третьей важной особенностью клинического течения синдрома Клиппеля – Треноне – Вебера. В эту группу аномалий входят варикозные расширения вен (обычно на латеральных сторонах бедер и на икрах ног), которые иногда замечаются при рождении [7]. Варикоз может не визуализироваться до тех пор, пока ребенок не начнет ходить. Варикозы могут быть обширными, хотя чаще всего они локализуются в пределах подкожной вены ноги [2].

Глубокие вены конечностей также могут вовлекаться в патологический процесс, повышая риск возникновения тромбоза, называемого тромбозом глубоких вен. Впоследствии оторвавшийся тромб, проходя с током крови через легкие, может привести к развитию легочной эмболии. В редких случаях варикозное расширение сосудов наблюдаются в мочевом пузыре, толстой кишке и легких [4].

Варикозы могут остаться стабильными в размере или постепенно расширяться, о чем будут свидетельствовать появление болей и лимфостаз. Эти симптомы могут ухудшиться во время беременности [1].

Другими особенностями клинического течения этого синдрома являются: лимфатическая обструкция, расщепление позвоночника, гипоспадия, синдактилия, олигодактилия, полидактилия, гипергидроз, гипертрихоз, парестезии, декальцификация костей, хроническая венозная недостаточность, застойный дерматит, плохое заживление ран, изъязвление, тромбоз, ангиосаркома. Орофасциальные аномалии могут потребовать специализированного ухода за зубами и анестезию [2].

Эпидемиология

Синдромом Клиппеля – Треноне – Вебера страдает не менее 1 на 100 000 человек по всему миру. Нет подтверждения о том, что данная патология развивается у представителей определенной расы. Страдают как мужчины, так и женщины в равной степени [3].

Патофизиология

Точная причина синдрома Клиппеля – Треноне – Вебера неизветна, хотя существуют несколько теорий. Близнак и Стэпл предложили теорию внутриутробного повреждения симпатических ганглиев или латерального промежуточного тракта, что приводит к дилатации микроскопических артериовенозных анастомозов [3]. Сервелль считал, что аномалии развития глубоких вен, с результирующей обструкцией венозного потока, приводят к венозной гипертензии, развитию варикоза и гипертрофии конечностей [6]. МакГрори и Амадио полагали, что лежащая в основе смешанная мезодермальная и эктодермальная дисплазия, вероятно, ответственны за развитие данного синдрома [7].

Синдром Клиппеля – Треноне – Вебера почти всегда является спорадическим, что означает, что он возникает у людей, не имеющих данной патологии в своей семье [2]. Исследования показывают, что это состояние является следствием генных мутаций, которые не наследуются. Эти генетические изменения, вызываемые соматическими мутациями, возникают случайным образом в одной клетке на ранних стадиях развития до рождения. По мере того как клетки продолжают делиться в период внутриутробного развития организма, одни дочерние клетки, возникшие от мутировавшей материнской, будут иметь мутации, а другие нет. Эта смесь клеток с генетической мутацией и без нее именуется понятием мозаицизм [1].

Также Кихичаком было высказано предположение, что синдром Клиппеля – Треноне – Вебера может быть вызван мутацией гена PIK3CA. Этот ген кодирует белок p110α, который является субъединицей фермента, называемого фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K). PI3K играет важную роль в клеточной жизнедеятельности, в том числе влияние на их пролиферацию, миграцию и выживаемость.

При возникновении мутаций в гене PIK3CA, подвергается изменению как белок p110α, так и фермент PI3K, вследствие чего у последнего неестественным образом повышается активность, позволяющая клеткам непрерывно расти и делиться. Повышенная клеточная пролиферация приводит к патологическому росту мягких тканей, костей и кровеносных сосудов [1].

Осложнения

• Осложнениями гемангиом являются повреждение и изъязвление кожи, кровотечение и присоединение вторичной инфекции [4].

• Варикозное расширение вен приводит к развитию парестезий, венозных язв, тромбоэмболии легочной артерии, тромбофлебита, застойного дерматита, кровоизлияний, гнойного воспаления подкожной клетчатки, отеков, вызванных лимфостазом [7].

• Гипертрофия конечности может привести к последующему сколиозу позвонков, нарушениям походки [3].

• Реже, осложнениями данной патологии являются срастания некоторых пальцев рук или ног (синдактилия) или увеличение их числа (полидактилия) [6].

• Также у пациентов с этим синдромом имеется склонность к развитию дегенеративных заболеваний суставов в раннем возрасте [1].

Список литературы

1. Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome: Genetics home reference. – 1995 [Электронный ресурс]. URL: https://ghr.nlm.nih.gov/condition/klippel-trenaunay-syndrome#sourcesforpage (дата обращения: 24.02.2018)

2. Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome: Cardiology news & opinion. – 1994 [Электронный ресурс]. URL: https://reference.medscape.com/article/1084257-differential (дата обращения 25.02.2018).

3. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, Uller W, Rab R, Bovée JV, Rialon KL, Guevara CJ, Alomari AI, Greene AK, Fishman SJ, Kozakewich HP, Maclellan RA, Mulliken JB, Rahbar R, Spencer SA, Trenor CC 3rd, Upton J, Zurakowski D, Perkins JA, Kirsh A, Bennett JT, Dobyns WB, Kurek KC, Warman ML, McCarroll SA, Murillo R. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. J Pediatr. 2015 Apr;166(4):1048-54.

4. Sfaihi L, Aissa K, Fourati H, Kamoun F, Mnif Z, Kamoun T, et al. Klippel Trenaunay syndrome in association with Sturge Weber syndrome about one case. Tunis Med. 2016 Feb. 92(2):173-4.

5. Sung HM, Chung HY, Lee SJ, Lee JM, Huh S, Lee JW, et al. Clinical Experience of the Klippel-Trenaunay Syndrome. Arch Plast Surg. 2015 Sep. 42 (5):552-8.

6. Upadhyay H, Sherani K, Vakil A, Babury M. A case of recurrent massive pulmonary embolism in Klippel-Trenaunay-Weber syndrome treated with thrombolytics. Respir Med Case Rep. 2016. 17:68-70.

7. Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J. Klippel-Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). Exp Dermatol. 2016 Jan;25(1):17-9.

УДК 616-018-007.17

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Казанбаева А.В., Легостина В.А., Ганеева Е.Р.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: kalina301196@mail.ru

Соединительная ткань (СТ) составляет до 50% массы тела человека, интегрирует органы и ткани, выполняет пластическую, морфогенетическую, трофическую, опорно-механическую, защитную функции. Значительная часть болезней соединительной ткани относится к классу дисплазий. Заболевание, характеризующееся нарушением строения и метаболизма соединительной ткани многопричинной природы, известное как дисплазия соединительной ткани (ДСТ), является одним из актуальных направлений медицине. На сегодняшний день не существует единой терминологии ДСТ, общепринятой классификации, унифицированных критериев диагностики и лечения. В последние десятилетия возрос интерес к проблеме ДСТ. Отечественные ученые и клиницисты являются лидерами в исследовании этой патологии. Открываются широкие возможности изучения ДСТ на генном уровне, определены структура и локализация генов, отвечающих за синтез различных элементов СТ. Продолжаются поиски биохимических маркеров. ДСТ является фоном для других заболеваний, изменяя течение последних с тенденцией к хронизации. ДСТ является междисциплинарной проблемой, которая охватывает интересы педиатров, ортопедов, ревматологов, кардиологов, неврологов, клинических генетиков и многих других специалистов.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, наследственные нарушения соединительной ткани, ННСТ, гипермобильность суставов.

CONNECTIVE TISSUE DISPLASIA

Kazanbaeva A.V, Legostina V.A., Ganeeva E.R.

«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: kalina301196@mail.ru

The Connective tissue (CT) makes up to 50% of body weight, integrates organs and tissues, carries out plastic, morphogenetic, trophic, supporting and mechanical, protective functions. A considerable part of connective tissue diseases belongs to the class of dysplasia. The disease which is characterized by disturbance of a structure and metabolism of connective tissue of the multicausal nature is known as connective tissue dysplasia(CTD). It is one of the urgent problems of medicine. Today there is no uniform terminology of CTD, common classification, the unified criteria of diagnostics and treatment. In the last decades the interest in CTD problem has increased. Russian scientists and clinical physicians are leaders in investigation research of this pathology. Ample opportunities of studying CTD at gene level exist, the structure and localization of the genes which are responsible for synthesis of various elements of CT are defined. Search of biochemical markers is being continued. CTD is a background for other diseases, changing their course with a tendency to chronization. CTD is a cross-disciplinary problem which covers the interests of pediatricians, orthopedists, rheumatologists, cardiologists, neurologists, clinical geneticists and many other experts.

Keywords: connective tissue dysplasia, inherited disorders of connecting tissue, IDCT, hypermobility of joints.

Соединительная ткань (СТ), составляет до 50% массы тела человека. Она образована основным межклеточным веществом (большая часть), волокнистыми структурами и клеточными элементами. Фибробласты и их разновидности (кератобласты, остеобласты, хондробласты) синтезируют ретикулярные волокна, коллаген, протеогликаны и гликопротеиды основного вещества, регулируют их стабильность. Тучные клетки (лаброциты) участвуют в иммунном ответе и метаболизме коллагена, влияют на свертываемость крови и обмен жиров, регулируют проницаемость основного вещества. Макрофаги контролируют иммунные и воспалительные реакции, выполняют барьерную функцию. Главный структурный белок – коллаген обеспечивается прочность СТ, ее ригидность, а эластин определяет растяжимость. Основное вещество соединительной ткани состоит из протеогликанов, гликопротеидов, минеральных веществ – солей кальция, калия, магния, натрия [9]. СТ входит в состав кожных покровов, связок, сухожилий, хрящей, формирует строму органов и создает внутреннюю среду организма, выполняет трофическую, метаболическую, морфогенетическую, опорно-механическую, защитную, пластическую функции и интегрирует в единое целое различные органы и ткани.

Значительная часть болезней соединительной ткани относится к классу дисплазий [2]. Заболевание, характеризующееся нарушением строения и метаболизма соединительной ткани полигенномногофакториальной природы, известное в России как дисплазия соединительной ткани (ДСТ), является одним из актуальных направлений для изучения в медицине. Термин ДСТ введен P. Beighton в 1988 г. в России на кон-

ференции в г. Омске [5]. Дисплазия соединительной ткани – это нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, генетически детерминированное состояние, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогредиентным течением [10]. Это довольно распространенное состояние приводит к формированию заболеваний или становится причиной инвалидизации в основном молодых трудоспособных людей, детей и подростков. В последние годы отмечен большой интерес исследователей и клиницистов к проблеме ДСТ во всем мире. В России активное изучение этого заболевания началось более 30 лет назад, и сейчас отечественные ученые и врачи являются лидерами в исследовании этой патологии. На сегодняшний день не существует единой терминологии симптомокомплекса, общепринятой классификации, а также унифицированных критериев диагностики и лечения. Это объясняется многообразием клинических форм, мультифакториальной природой заболевания и не позволяет дать статистическую оценку ДСТ. Полиорганность и полисистемность патологии обусловлены, с одной стороны диффузным расположением СТ, а с другой стороны тем обстоятельством, что предельно допустимые сроки, когда воздействие неблагоприятного фактора способно вызвать нарушение нормального морфогенеза, для многих органов и систем человека примерно одинаковы [6]. Соединительная ткань является производной мезодермы. В свою очередь мезодерма – производное эктодермы. В процессе эмбриогенеза именно из эктодермы образуются и энто- и мезодерма. Этим объясняется наличие у пациентов признаков эктодермальной и энтодермальной дисплазии. Подобный подход к ДСТ расширяет спектр систем органов, нуждающихся в уточнении вовлечения в патологический процесс, и обосновывает необходимость тщательного обследования нервной системы, также образующуюся из эктодермы. Это позволяет акцентировать внимание на лечении не только локальных симптомов, но и усилить терапевтическое воздействие через нервную систему [7].

Совершенствование молекулярно-генетических методов исследования открывает широкие возможности для изучения ДСТ. Мутации генов, контролирующих синтез различных элементов соединительной ткани, способны индуцировать развитие широкого спектра патологических изменений в организме [9]. На молекулярном уровне выявляется дисбаланс ферментативного и белкового обмена с повышенной секрецией или активностью металлопротеиназ, повышенной активностью лизилоксидазы и трансглутаминазы, отклонения в работе РНК. Нарушения на наноуровне приводят к дисбалансу макро- и микроэлементов. Установлено, что дефицит магния приводит к замедлению синтеза всех структурных молекул, включая протеогликаны, глюкозаминогликаны, коллаген и эластин [2]. ДСТ является междисциплинарной проблемой, которая охватывает интересы педиатров, ортопедов, ревматологов, кардиологов, неврологов, клинических генетиков и многих других специалистов.

Как уже было выше сказано, единой общепринятой классификации ДСТ до сих пор не существует. По последним данным с учетом генетического дефекта выделяют дифференцированную ДСТ, которую так же называют наследственным нарушением соединительной ткани (ННСТ) и недифференцированную ДСТ (НДСТ). ННСТ – это гетерогенная группа заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушением морфогенеза соединительной ткани [5]. Наследственная дисплазия характеризуется определенной клинической картиной и типом наследования, генетические и биохимические маркеры ее хорошо изучены. В медицинской литературе подробно описано более 250 наследственных моногенных заболеваний СТ: Синдром Марфана, синдром Элерса – Данло, синдром вялой кожи, несовершенный остеогенез и др. Чаще встречаются недифференцированные дисплазии. Их диагностируют тогда, когда выявляемые у больного фенотипические признаки не укладываются ни в одно из известных наследственных заболеваний соединительной ткани [2]. Пациенты с недифференцированной дисплазией не редко наблюдаются у разных специалистов без осмысления патологии организма в целом [4]. Таким образом, недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) – это гетерогенная группа заболеваний соединительной ткани полигенно-многофакториальной природы, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и/

или висцеральных признаков [5]. В последнее время широко обсуждается роль экзогенных факторов в дезорганизации опорной ткани. К ним относятся стрессы, неадекватное питание, профессиональные вредности, экологические факторы, осложнения во время родов, инфекционные заболевания урогенитального тракта, прием медикаментов во время беременности, ОРВИ, токсикозы, гестозы. К НДСТ относят марфаноподобный фенотип, элерсоподобный фенотип, неклассифицируемый фенотип. Вполне вероятно, что под НДСТ скрывается большое число генетически неоднородных моногенных ННСТ, которые протекают со стертой клинической картиной, обусловленные «мягкими» мутациями в гене.

В медицинской литературе первые попытки связать друг с другом клинические проявления дисплазии появились еще в конце XIX века. В 1892 году профессор А.Н. Черногубов обратил внимание на частое сочетание гипермобильности суставов с гиперэластичностью кожи у больных. Позже дерматологи E. Ehlers и H. A. Danlos к описанной патологии добавили широкие атрофические рубцы и этот симптомокомплекс был назван их фамилиями. В 1896 году педиатр А. Марфан наблюдая 5-летнюю девочку, описывает синдром с необычными, непрерывно прогрессирующими аномалиями скелета, и дает патологии свое имя. A.J. Lewis, J.P. Reidy и P.H. Beighton наблюдали пациентов, у которых синдром вялой кожи, особенности внешности и плоскостопие прослеживались в нескольких поколениях. Возможности диагностических исследования в тот период сдерживали ученых. В 1967 г. группа исследователей под руководством J. A. Kirk опираясь на основное проявление симптомокомплекса предложили термин «Синдром гипермобильности суставов» рассматривая в группе детей синовиит в совокупности с характерными фенотипическими признаками. Эти ученые заложили основу изучения ДСТ, а их исследование назовут «пионерским». Предположение о наследуемом характере патологии все чаше звучит в работах того периода и бытует мнение, что фенотипические проявления и умственное развитие у лиц с НДСТ взаимосвязаны. Так в наблюдении A.J. Lewisu с соавт. у 5 из 9 двоюродных братьев кроме признаков ДСТ имеются «специфический» внешний вид и аортальный стеноз. Позже M.A. Schmidt повторил обследование родственников и опроверг высказываемое предположение.

Широкое использование в середине XX века эхокардиографический исследований позволяет выявить у людей с дисплазией различные сердечно-сосудистые нарушения, а рентгенологические методы – деформации грудной клетки, сколиоз и синдром «прямой спины». Публикуется ряд исследований, где доказывается генетическая природа ДСТ. В 1994 году группа врачей под руководством P.D. Kumari наблюдая за родственниками со специфическими внешними признаками, относящихся к трем поколениям, у 4 человек обнаруживает стеноз аорты, легочных артерий и дефект гена эластина. В публикации M.C. Zhangи с соавт. предполагается взаимосвязь мутации гена эластина и повышенной растяжимости кожи. В настоящее время генетически охарактеризованы отдельные подтипы синдрома Элерса – Данло, найдены гены, ответственные за развитие синдрома Марфана и несовершенный остеогенез, отмечена тенденция наследования НДСТ по женской линии. Ведется поиск биохимических критериев ДСТ [9]. По мнению Т.И. Кадуриной и соавт. (2014) соединительнотканные нарушения сопровождают хромосомные заболевания, обусловленные числовыми аномалиями аутосом (болезнь Дауна, синдром трисомии хромосомы 8, синдром 9p- и др.) и половых хромосом (синдром Клайнфельтера), микроструктурные перестройки хромосом (синдром del(3)q(29); синдром Лайана – Фринса и др.), некоторые наследственные нарушения обмена веществ (гомоцистинурия, лизосомные болезни накопления) и др. Более 50 генетических заболеваний самого разного генеза сопровождаются марфаноидным, а около 100 – элерсоподобным фенотипом [5].

Однако даже генетический анализ не всегда позволяет классифицировать ДСТ. В клинической медицине большое внимание уделяется описанию и систематизации фенотипических признаков ДСТ. Выявление 3 – 4 таких критериев может быть поводом для начала поиска малых аномалий сердца и органов брюшной полости. Малые аномалии развития – чрезвычайно важный диагностический признак, особенно когда их насчитывается более трех; это – свидетельство в пользу высокой вероятности ошибок морфогенеза в виде врожденных пороков развития, требующих специальной диагностики и нередко – хирургических вмешательств. К малым аномалиям сердца относят пролапсы клапанов, аномальные хорды,

аневризмы межпредсердной перегородки, бикуспидальный аортальный клапан [9]. По данным Бахтиной Г.Г. и соавт (2007) наиболее частым проявлением ДСТ сердца является пролапс митрального клапана (ПМК). Частота ПМК в популяции составляет 38-40%. Чаще всего он выявляется в возрасте 7-15 лет, но и не исключено его наличие у новорожденных. У детей ПМК встречается чаще, чем у взрослых, у женщин чаще, чем у мужчин [1]. По мнению Богомоловой И.К. и соавт. установлена взаимосвязь кардиальных проявлений дисплазии с выраженной вегетативной симптоматикой. Для детей и подростков с ДСТ характерно преобладание эффектов симпатической нервной системы [2]. Имеющиеся при НДСТ структурные изменения артерий и вен различной локализации и калибра, провоцируют образование аневризм, варикозной болезни вен и приводят развитию серьезных гемодинамических сдвигов в молодом возрасте [9]. Так же установлено, что изменения в соединительной ткани сочетаются с патологией системе гемостаза и проявляются рецидивирующими синдромами. По литературным данным гипермобильность суставов является наиболее частым и явным проявлением НДСТ у детей, а также входит, как обязательный компонент, в симптомокомплекс конкретных ННСТ (синдром Марфана, Элерса – Данло и др.). У лиц с ДСТ в 30-60% случаев выявляется дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, аномалии прикуса, роста и прорезывания зубов, кариес, изменение тканей пародонта. Так же многочисленные исследования предоставляют такие данные как, высокая частота встречаемости поражения желудочно-кишечного тракта при ДСТ (аномалии желчного пузыря, гастрит, хронический запор, гастроэзофагеальный рефлюкс) [2]. Помимо самых часто регистрируемых нарушений в костной системе (сколиоз, гипермобильность суставов, деформация грудной клетки, плоскостопие), дисплазия является причиной спонтанного пневмоторакса, диастаза прямых мышц живота, миатонического синдрома. Возможны нарушения органов зрения (миопия, подвывих хрусталика, отслойка сетчатки, астигматизм) и гематологические проявления (гемоглобинопатии, тромбоцитопатии). ДСТ может проявляться нарушениями органов мочевыделения: опущение и удвоение почки, атопия чашечно-лоханочной системы. В репродуктивной системе – аномалии развития и расположения половых органов, самопроизвольные аборты, дисфункция яичников у женщин, евнухоидизм и варикоцеле у мужчин. Такие проявления ДСТ как недостаточность кровообращения, дефицит массы тела, деформация грудной клетки и позвоночника, варикозное расширение вен, плоскостопие и др. негативно влияют на состояние здоровья беременных и могут приводить к аномалиям течения беременности и увеличивать риск преждевременных родов, гибели или гипотрофии плода. По данным исследований Гулиевой З.С. и соавт. более чем 60% женщин с не вынашиванием беременности имеют признаки синдрома ДСТ, преобладающим является Mass-фенотип. Так же установлено, что наличие дисплазии в 20 раз увеличивает риск не вынашивания беременности в сроки до 12 недель [3]. Проявления ДСТ могут манифестировать по мере увеличения срока беременности в связи с возрастанием нагрузки на все системы и органы. В некоторых исследованиях есть данные о том, что триггером для проявления симптоматики дисплазии может стать стрессовый фактор, приводящий к срыву адаптации [9].

Таким образом, представленные данные в проанализированной литературе говорят об актуальности изучения данной патологии, так как охватывает все сферы и направления медицины. ДСТ является фоном для других заболеваний, изменяя течение последних с тенденцией к хронизации, имеет свои особенности, которые требуют скрупулезной оценки фенотипических проявлений в совокупности с многообразием клинической картины. За счет диффузности соединительной ткани могут поражаться одновременно несколько органов из разных систем и с разной степенью проявления. Поэтому диагностика ДСТ должна носить комплексный характер, включающая основательное клиническое обследование пациента и его членов семьи по единым диагностическим критериям. Такие больные зачастую наблюдаются у нескольких специалистов и не могут получить конкретного ответа о причинах заболеваний. Пациенты с ДСТ требуют особого внимания. Грамотный врач должен уметь диагностировать основные моногенные ННСТ, ДСТ. Нужно четкое понимание алгоритма наблюдения за этой категорией пациентов.

Список литературы

1. Бахтина Г.Г., Курыгина С.В., Суханова С.Е. и соавт. Дисплазия соединительной ткани человека и проблемы сердечно – сосудистой патологии // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2007. – №3. – С. 71-76.

2. Богомолова И.К., Левченко Н.В. Дисплазия соединительной ткани // Забайкальский медицинский вестник. – 2010. – №2. – С. 46-50.

3. Гулиева З.С., Герасимов А.М. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития не вынашивания беременности в ранние сроки // Вестник Ивановской медицинской академии. -2013. – №2. – С. 39-41.

4. Гуляева И.Л., Холмогорова О.П. Пациентка с геморрагическими проявлениями в полости рта в аспекте системной дисплазии соединительной ткани (клиническое наблюдение) // Тромбоз, гемостаз и реология. 2016. Т. 67. № S3. С. 139-140.

5. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу. // Вестник Ивановской Медицинской академии. – 2014. – № 3. – С. 5-11.

6. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Оценка степени тяжести недифиринцированной дисплазии соединительной ткани у детей. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. № 2. – С. 15-20.

7. Нарычева И.А. Дисплазия соединительной ткани как маркер синдрома генерализованной дисплазии // International journal on immunorehabilitation. – 2009. – № 1. – С. 66.

8. Нечаева Г., Викторова И., Друк И. и соавт. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями. // Врач. – 2006. № 1. – С. 19-23.

9. Тябут Т.Д., Каратыш О.М. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани // Современная ревматология. – 2009. – № 2. – С. 19-23.

10. Эверт Л.С., Бороздун С.В., Боброва Е.И. и соавт. Диагностика дисплазии соединительной ткани с использованием биомаркеров // Журнал Сибирского Федерального университета. Серия: Химия. – 2009. № 4. – С. 385-390.

УДК 616-018-007.17-057-07

СКРИНИНГ ДИСПЛАСТИЧЕСКОЙ СТИГМАТИЗАЦИИ В СТУДЕНЧЕСКОЙ СРЕДЕ

Казанбаева А.В., Легостина В.А., Ганеева Е.Р.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail:kalina301196@mail.ru

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) морфологически характеризуется изменениями коллагеновых, эластических фибрилл, гликопротеидов, протеогликанов, фибробластов и сопровождается нарушением ее функций. Данные о распространенности дисплазии разноречивы, отдельные признаки ДСТ имеют половозрастные различия. Эта группа системных заболеваний мало изучена, в литературе встречается многообразие терминов и разных принципов классификации. Универсальных патологических повреждений соединительной ткани, которые бы формировали конкретный фенотип, не существует. Каждый дефект у каждого больного в своем роде уникален. Выраженаполиорганность поражений. Предлагается классификационный подход с обособлением синдромов, связанных с диспластикозависимыми изменениями и патологическими состояниями. В исследовании на базе «ПГМУ» у студентов выявлялись внешние и висцеральные признаки ДСТ, малые аномалии развития. Анализ данных проводился в соответствии с балльной оценкой ДСТ предложенной Кадуриной Т.И. и соавт. [2]. Определены группы риска. Даны рекомендации.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, диспластическая стигматизация, соединительной ткани, наследственные нарушения соединительной ткани, алгоритмы диагностики.

MEDIUMSCREENING OF DISPLATIC STIGMATIZATION IN STUDENTS

Kazanbaeva A.V, Legostina V.A., Ganeeva E.R.

«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: kalina301196@mail.ru

Connective tissue dysplasia (CTD) is morphologically characterized by changes of collagenic, the elastic fibrilla, glikoproteid, proteoglikan, fibroblast also is followed by violation of her functions. Data on prevalence of dysplasia are contradictory, separate some signs of CTD have gender and age distinctions. This group of system diseases is a little is not well studied. In literature we come across the variety of terms and the different principles of classification. Universal pathological damages of connecting fabric which would form a concrete phenotype don't exist. Each defect in each patient is in a way unique. The poliorgannost of defeats is expressed. Classification approach with isolation of the syndromes connected with displastikozavisimy changes and pathological states is offered. In a research on the basis of «PGMU» at students external and visceral signs of CTD, small abnormalities of development were revealed. The analysis of data was carried out according to the ball assessment of CTD of the offered by Kadurina T.I. and co-author. Risk groups are defined. Recommendations are made.

Keywords: Connective tissue dysplasia, dysplastic stigmatization, connecting tissue, inherited disorders of connective tissue, diagnostics algorithms.

Соединительная ткань, обладая универсальностью, определяет морфологическую и функциональную целостность организма. В то же время ей свойственна тканевая специализация, полиморфизм и многокомпонентность. Это создает условия для появления большого количества заболеваний или аномалий развития органов и систем. Многие из них вызываются генными дефектами, с определенным типом наследования, либо появляются вследствие мутагенных влияний неблагоприятных экзогенных факторов в эмбриональном периоде. Значительная часть болезней соединительной ткани относится к классу дисплазий [1].Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – это нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, генетически детерминированное состояние, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогредиентным течением [6]. Данные о распространенности дисплазии разноречивы, отдельные признаки ДСТ имеют при этом половозрастные различия [1]. Это довольно распространенное состояние приводит к формированию заболеваний или становится причиной инвалидизации в основном молодых трудоспособных людей, детей и подростков. Эта группа системных заболеваний мало изучена, в литературе встречается многообразие терминов и разных принципов классификации. Чаще учитывается генетическая составляющая синдрома. Группа заболеваний, объединенных в фенотипы, на основании выявления общих внешних или висцеральных признаков дис-

плазии называется недифференцированной ДСТ (НДСТ). Пациенты с недифференцированной дисплазией не редко наблюдаются у разных специалистов без осмысления патологии организма в целомВ последнее время широко обсуждается роль экзогенных факторов в дезорганизации опорной ткани. К ним относятся стрессы, неадекватное питание, профессиональные вредности, экологические факторы, осложнения во время родов, инфекционные заболевания урогенитального тракта, прием медикаментов во время беременности, ОРВИ, токсикозы, гестозы. Если же заболевание обусловлено генетической аномалией – принято говорить о дифференцированной дисплазии или наследственном нарушении соединительной ткани ННСТ. Фенотипические признаки могут отсутствовать при рождении или иметь не четкую выраженность (даже в случаях дифференцированных форм) и проявляться или усиливаться в течение жизни [5]. Возможно, что под НДСТ скрывается большое число генетически неоднородных моногенных ННСТ, которые протекают со стертой клинической картиной, обусловленные «мягкими» мутациями в гене.По мере взросления человека количество признаков ДСТ и их выраженность может увеличиваться. В некоторых случаях возможно их исчезновение. Это вомногом обусловлено анатомо – физиологическими особенностями и удивительной вариабельностью фенотипа человека в процессе его роста [2]. Универсальных патологических повреждений соединительной ткани, которые бы формировали конкретный фенотип, не существует. Каждый дефект у каждого больного в своем роде уникален. При этом диффузное расположение в организме соединительной ткани определяет полиорганность поражений при ДСТ. В связи с этим предлагается классификационный подход с обособлением синдромов, связанных с диспластикозависимыми изменениями и патологическими состояниями. Т.И. Кадурина предлагает выделять три фенотипа являющиеся наиболее частыми формами несиндромной ДСТ: MASS-фенотип, марфаноидный и элерсоподобный фенотипы [2].

ДСТ оказывает модифицирующее влияние на течение многих заболеваний. Знание основных принципов диагностики ДСТ необходимы врачам любых специальностей. Стоит при этом обращать внимание на малые аномалии развития (МАР) – врожденные или наследуемые анатомические аномалии, не вызывающие функциональных нарушений. Это могут быть внешние (гиперпигментация кожи, высокое небо) или висцеральные (нефроптоз, варикоцеле) [4]. Предлагаемый автором алгоритм диагностики ДСТ и диспластических фенотипов предусматривает в начале определение генетических нарушений. Исключив ННСТ определяют один из шести фенотипов. На следующем этапе оценивают степень диспластической стигматизации [2].

Опираясь на предложенный принцип классификации патологии и систематизации проявлений определена цель исследования: провести скрининг диспластических нарушений среди студентов. Используя балльную оценку определить группы риска. Рекомендовать студентам обратить внимание на наличие у себя возможных признаков ДСТ и соответствующих заболеваний.

Работа выполнена на базе ФГБОУ ВО «ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Респондентами являлись 64 студента 3 курса медико–профилактического факультета. Среди них девушек – 44, юношей – 20. Средний возраст респондентов 20,2 ± 0,06 лет. В ходе исследования определялись внешние и висцеральные признаки ДСТ, малые аномалии развития. Кроме этого учитывались пол, возраст, наследственные предрасполагающие факторы. Все данные занесены в таблицуи обработаны с помощью метода вариационной статистики с использованием программы Microsoft Excel.

2 и более признака дисплазии обнаружены у 82,8% участников исследования. Гендерных и возрастных различий не выявлено ($p>0,05$). Внешних маркеров определено в 2,5 раза больше, чем висцеральных ($p<0,03$). Среди внешних проявлений дисплазии чаще регистрировались эктодермальные – 43 чел. (69%) и – 40 чел. (63%), мышечные системные проявления только у 11 чел. (17%). Висцеральная патология встречалась реже: орган зрения – 29 чел. (46%), органы грудной полости – 4 чел. (6%), органы брюшной полости – 1 чел. (1,5%).

Дальнейший анализ данных проводился в соответствии с балльной оценкой внешних и висцеральных признаков ДСТ предложенной Кадуриной Т.И. и соавт. [2]. На первом этапе скрининга оценивались внешние признаки, где диагностически значимое число (ДЗЧ) – 12 и более баллов. Среди девушек у одной студентки выявлено ДЗЧ (19 баллов) и еще у двух – критическая подпороговая величина (10 и 11 баллов). В группе юношей подобных нарушений нет. Второй этап скрининга заключался в оценке висцераль-

ных признаков, где ДЗЧ – 20 и более баллов. Достоверно значимой висцеральной патологии не обнаружено ни у кого. В ходе третьего этапа исследования на основании недиагностических критериев определены риски диспластической стигматизации. В первой группе риска 10 юношей и 26 девушек – имеют повышенный порог диспластической стигматизации (3 – 5 внешних признаков). Вторая группа риска – повышенный порог висцеральной диспластической стигматизации (3 и более висцеральных признака). Студентов с таким количеством нарушений нет, но у 6 девушек имеются по 2 признака. В третьей группе риска – доброкачественная гипермобильность суставов – 8 девушек и 1 юноша, у 4 из нихчрезмерная подвижность сопровождается частыми вывихами и подвывихами.

Среди респондентов с ДСТ или ННСТ нет. Трем респондентам с высокой балльной оценкой проявлений системного вовлечения соединительной ткани рекомендовано обратится к специалистам для исключения ДСТ. В анализе признаков стигматизации ДСТ чаще выявляются костно-скелетные и эктодермальные признаки. Что совпадает с данными отечественных исследователей [4]. Малое количество висцеральных признаков можно объяснить отсутствием активных обращений учащихся к узким специалистам. В рамках профилактических ежегодных осмотров подобные нарушения выявить сложно. Студентам, имеющим высокие риски диспластической стигматизации, рекомендовано обследование, чтобы избежать развития висцеральной патологии в дальнейшем. ДСТ является фоном для других заболеваний, изменяя течение последних с тенденцией к хронизации, имеет свои особенности, которые требуют скрупулезной оценки фенотипических проявлений в совокупности с многообразием клинической картины. За счет диффузности соединительной ткани могут поражаться одновременно несколько органов из разных систем и с разной степенью проявления. Поэтому диагностика ДСТ должна носить комплексный характер, включающая основательное клиническое обследование пациента и его членов семьи по единым диагностическим критериям [3]. Для клинических специалистов нужно четкое понимание алгоритма наблюдения за этой категорией пациентов. Предложенная схема выявления дисплазий удобна. Выявление ДСТ в раннем возрастепозволяет проводить соответствующие реабилитационные мероприятия, направленные на предотвращение прогрессирования соединительнотканной «несостоятельности», а также способствует выбору оптимальных средств лечения основного заболевания.

Список литературы

1.Богомолова И.К., Левченко Н.В. Дисплазия соединительной ткани // Забайкальский медицинский вестник. – 2010. – № 2. – С. 46-50.

2.Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу. // Вестник Ивановской Медицинской академии. – 2014. – № 3. – С. 5-11.

3.Кадурина Т.И. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. /Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н.//Медицинский вестник северного Кавказа. -2008.-№ 2. -С.15-20.

4.Мартынович Н.Н. Современное представление о клинических маркерах синдрома дисплазии соединительной ткани у детей. /Мартынович Н.Н., Толстикова Т.В.// Сибирский медицинский журнал(Иркутск). -2015. -№4. -С121-125.

5.Творогова Т.М., Воробьева А.С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дизэлементоза у детей и подростков. // РМЖ. – 2012. – № 24. – С. 1215-1221.

6.Эверт Л.С., Бороздун С.В., Боброва Е.И. и соавт. Диагностика дисплазии соединительной ткани с использованием биомаркеров // Журнал Сибирского Федерального университета. Серия: Химия. – 2009. -№ 4. – С – 385-390.

УДК 616.13-004.6-092

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОФИЗИОЛОГИИ АТЕРОГЕНЕЗА

Емелькина В.В., Карасов И.А.

ФГБОУ ВО Пермский Государственный Медицинский Университет им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, e-mail: imyarek.yozhin@mail.ru

После смены структуры заболеваемости и смертности в ходе второй эпидемиологической революции сердечно-сосудистые заболевания стали настоящим бичом человечества, уносящим миллионы жизней в год по всему миру. Среди кардиоваскулярных патологий безраздельно царствует атеросклероз. В статье приводятся обобщенные литературные данные о патогенезе и этиологии атеросклеротического поражения артерий с точки зрения современной науки, эпидемиологические данные. Приведены основные теории атерогенеза, перечисляются наиболее достоверные факторы риска и патогенетическая цепь развития заболевания. Основное внимание уделено иммуновоспалительной природе заболевания: взаимодействие липопротеидов различной плотности и качественного состава с клетками макрофагального ряда, рецепторные аспекты инфильтрации посторонними элементами интимы артерий, особенности активации иммунокомпетентных клеток раскрыты в соответствии с принятыми в научном сообществе современными представлениями.

Ключевые слова: атеросклероз, атерогенез, воспаление, дислипидемия, пенистые клетки, эндотелиальная дисфункция

RECENT VIEWS ON A PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

Emelkina V.V., Karasov I.A.

«Perm State Medical University n.a. Academican Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: imyarek.yozhin@mail.ru

After changing the structure of morbidity and mortality during the second epidemiological revolution, cardiovascular diseases became a scourge of humanity, which takes millions of lives a year around the world. Atherosclerosis is a king of kings among cardiovascular pathologies. The article presents generalized literature information on the pathogenesis and etiology of atherosclerosis, epidemiological data. The article consists main theories of atherogenesis, risk factors and the pathogenetic chain of the disease. The main attention is paid to the immunoinflammatory nature of the disease: the interaction of lipoproteins of different density and qualitative composition with cells of the macrophage series, the receptor aspects of infiltration by extraneous elements of the intima of the arteries, the activation features of immunocompetent cells are given.

Keywords: atherosclerosis, atherogenesis, inflammation, dyslipidemia, foam cells, endothelial dysfunction

Атеросклероз – хроническое заболевание, поражающее преимущественно артерии буферно-компрессионного (эластического) и распределительного (мышечно-эластического и мышечного) типов, коронары. Осложнениями атеросклероза являются такие грозные патологии как ишемическая болезнь сердца, хроническое нарушение мозгового кровообращения, хроническая артериальная недостаточность. Атеросклеротические бляшки способны критически стенозировать просвет патологически измененных сосудов, что приводит к острой ишемии – инфарктам миокарда, некрозам дистальных отделов конечностей. Именно осложнения атеросклероза являются основной причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

По данным Федеральной службы государственной статистики РФ в 2016 году абсолютная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составила 900 000 человек, или 615 человек на 100 000 населения. В наиболее развитых странах Евросоюза этот показатель значительно меньше (196 в Италии, 230 в Германии, 150 во Франции по состоянию на 2010 год), но, по данным European Heart Journal, основной причиной смертности там так же являются сердечно-сосудистые патологии [10]. В 2011 году операции по поводу атеросклероза коронарных артерий обошлись США более в чем 10 миллиардов долларов, что позволяет сделать вывод о распространенности заболевания в этой стране.

Принимая во внимание вышеперечисленные данные, можно с полной ответственностью сказать, что проблема атеросклероза является крайне актуальной для всего мира, особенно остро этот вопрос стоит на постсоветском пространстве. В этой связи знание патогенеза этого заболевания представляется необходимым для разработки новых методик лечения и профилактики атеросклероза, а также для успешного применения в клинике наработок, полученных ранее.

Собственно атерогенез представляет собой сложный процесс, складывающийся

из множества подпроцессов: поступление транспортных липопротеидов и лейкоцитов (преимущественно макрофагального ряда) в толщу интимы сосуда, дистрофических изменений эндотелия, организации растущей бляшки путем ангиогенеза внутри атеросклеротического образования и его последующего обызвествления. Достоверно установлено, что вышеперечисленные патологические изменения происходят на фоне нарушений липидного и белкового обмена. Наибольший интерес вызывает взаимодействие эндотелия и липопротеидов с лейкоцитами и процессы образования пенистых (ксантомных) клеток.

Споры об этиологии атеросклеротического поражения сосудов ведутся по сей день. Основными теориями являются воспалительная (атеросклероз возникает из-за повышения числа противовоспалительных цитокинов), теория эндотелиальной дисфункции (патогенетическая цепь запускается измененными клетками эндотелия), гладкомышечная (процесс начинается после пролиферации патологических клонов гладкомышечных клеток), липопротеидная (первично накопление транспортных форм липидов в стенке сосуда). Так же существуют вирусная, инфекционная, генетическая, аутоиммунная и гормональные гипотезы возникновения атеросклероза. Согласно современным взглядам, триггером служит совокупность сразу нескольких факторов – усиление перикисного окисления липидов, повышение уровня цитокинов при воспалении, эндотелиальная дисфункция. На фоне нарушения обмена липопротеидов и при воздействии факторов риска это приводит к прогрессированию изменений в толще интимы артерий [1].

Морфологически в развитии атеросклеротической бляшки выделяют несколько стадий (от 4 до 5 в зависимости от исхода). Первые 3 стадии являются обязательными:

• Стадия долипидных изменений. На этом этапе обнаруживается некоторое повреждение интимы артерии избытком атерогенных липопротеидов, в эксперименте выявляется повышение содержания кислых гликозаминогликанов во внутреннем слое стенки сосуда.

• Стадия липидоза. Характеризуется появлением так называемых липидных пятен и полос. На этом этапе впервые происходит инфильтрация липопротеидов в интиму артерии и образование ксантомных клеток. Эта стадия изменения интимы является обратимой.

• Стадия атероматоза (формирования атеромы). Для этого этапа характерно привлечение к образованию бляшки соединительной ткани и гладкомышечных клеток. Бляшка начинает расти внутрь просвета сосуда, суживая его.

Четвертая стадия может протекать поразному. В одном случае это будет разрыв бляшки – под действием металлопротеаз макрофагов покрышка бляшки разрушается, и часть образования может обтурировать небольшие артерии, вызывая, например, ОНМК и инфаркт миокарда. Альтернативой этому пути является организация бляшки путем фиброза – эта форма атеросклеротических изменений часто встречается при различных видах хронической артериальной недостаточности. В случае атеромофиброза следующей стадией будет кальцинация, играющая роль апофеоза организации бляшек. Отдельной формой заболевания является мультфокальный атеросклероз – поражение артерий сразу нескольких бассейнов. Прогноз в этом случае может быть крайне неблагоприятный [3].

Морфогенез атеросклероза изучался давно, в становлении научных взглядов на этот счет большую роль в XX веке сыграли работы таких ученых как Н.Н. Аничков, К.Э. Блох, Ф. Линеен, Д.Л. Голдстайн. Однако ныне наибольший интерес вызывают не морфологические или метаболические изменения при развитии атеросклероза, а рецепторное взаимодействие между клетками иммунной системы, эндотелия, липопротеидами и гладкомышечными элементами.

Альфой и омегой атерогенеза, первым звеном в этой патогенетической цепи является нарушение утилизации атерогенных липопротеидов (ЛПНП, ЛПОНП). Объединенные в одну группу, эти типы липопротеидов выполняют различные функции, использование рецепторного аппарата при взаимодействии с клетками организма так же отличается. Так, ЛПНП переносят те жирные кислоты, которые служат энергетическим субстратом для клетки и могут быть использованы в синтезе АТФ. Взаимодействие идет через В-100 эндоцитоз (это единственный аполипопротеин ЛПНП). ЛПОНП же переносят жирные кислоты – элементы клеточных мембран. Эндоцитоз в этом случае идет как через АроЕ, так и через АроВ-100 рецепторы. В норме ЛПНП – линолевые и линоленовые, ЛПОНП – пальмитиновые и олеиновые. Если при условии медленного гидролиза пальмитиновых триглицеридов и действии постгепариновой липазы ЛПОНП

утилизируются не полностью, то в крови появляются безлигандные пальмитиновые липопротеиды очень низкой плотности. Это ведет к увеличению содержания общего холестерина, триглицеридов, холестерол-ЛПНП. Повышение содержания этих веществ в просвете сосуда является этиологической основой атерогенеза, служит триггерным фактором для активации клеток иммунной системы и каскада морфологических изменений в интиме артерий [2], [7].

Если принять во внимание вышесказанное, становится очевидно, что факторами риска для атеросклероза будут внешние и внутренние обстоятельства, увеличивающие образование небольших безлигандных пальмитиновых ЛПНП. Этими факторами будут:

• Вредные привычки: курение и злоупотребление алкогольными напитками.

• Дислипидемии любого генеза (как наследственные, так и приобретенные)

• Артериальная гипертензия

• Сахарный диабет

• Ожирение

• Длительная гиподинамия

• Эмоциональное перенапряжение, стрессы (не в последнюю очередь из-за повышения артериального давления, изменения гормонального фона и питания)

• Питание, содержащее избыток жирных кислот, особенно пальмитиновую и олеиновую

• Наследственная предрасположенность – имеются данные о повышенном риске атеросклероза у детей, чьи родители имели эту патологию

• Пол – мужчины болеют атеросклерозом в 2 раза чаще, дебют заболевания в среднем происходит на 10 лет раньше. Однако, постменопауза у женщин так же является фактором риска

• Гомоцистеинурия и гомоцистеинемия

• Нарушения гормонального фона, в первую очередь гипотиреоз [1]

Итак, под воздействием факторов риска происходит нарушение гидролиза ЛПОНП, образование патологических ЛПНП и накопление их в виде биологического «мусора» в просвете кровеносных сосудов. Следующим звеном в атерогенезе является эндотелиальная дисфункция. Вызывается она повреждением эндотелиального слоя модифицированными липопротеидами низкой плотности (а также окисленными фосфолипидами, триглицеридами, эфирами холестерина), свободными радикалами, бактериальными токсинами. При этом происходит патологическая активация клеток эндотелия, которые начинают экспрессировать на своей поверхности молекулы-адгезины для лейкоцитов (такие как ICAM-1, P-селектин, VCAM) и продуцировать хемоаттрактанты (например, MCP-1 – наиболее мощный фактор хемотаксиса моноцитов, IL-1) [6], [8].

Эти молекулы обуславливают привлечение из крови и попадание внутрь интимы артерии молодых моноцитов, которые начинают дифференцироваться в макрофаги в толще сосудистой стенки. В субэндотелиальном пространстве активация макрофагов происходит под воздействием целого ряда соединений: транскрипционных факторов (ядерный фактор каппа-b, AP-1), естественных стимуляторов иммунной системы (иммунокомплексы, особенно с окисленными липопротеинами в составе, белки теплового шока, лектины, белки системы комплемента и многие другие). Важным звеном в понимании процессов активации макрофагов в атерогенезе явилось открытие дендритных клеток в крупных сосудах, в частности, в дуге аорты. В ряде исследований показано, что у больных атеросклерозом значительно повышено количество дендритных клеток миелоидного ряда в атеромах, при этом число таких клеток в крови понижается. Этот подтип дендритных клеток (CD1c+, CD141+) продуцируют IL-6, IL-12, фактор некроза опухоли альфа и гамма-интерфероны, что так же стимулирует дифференцировку моноцитов в макрофаги. При этом известно, что дендритные клетки так же активируются окисленными ЛПНП.

Деятельность макрофага внутри сосудистой стенки после активации можно разделить на два процесса. Первый – захват при помощи «мусорных» скавенджер-рецепторов модифицированных частиц липопротеидов (что, в конечном счете, приведет к превращению макрофага в ксантомную – «пенистую» клетку). Второй – синтез биологически активных молекул, которые поступают из клетки в субэндотелиальное пространство (в том числе белки комплемента, цитокины, простагландины, лейкотриены, факторы свертывания, протеолитические ферменты и хемокины). Эти соединения способствуют миграции из медии артерий гладкомышечных клеток, которые под действием цитокинов превращаются в фибробласты и начинают синтез соединительнотканного матрикса, чем обуславливают первичную организацию атеросклеротической бляшки [4], [6].

Так же для синтеза хемокинов при атерогенезе важны гормоны ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, особенно ангиотензин II – он повышает экспрессию эндотелием упомянутых выше молекул адгезии, регулирует синтез хемокинов и эндотелиальных факторов роста, способствует увеличению экспрессии рецепторов к провоспалительным цитокинам и циклооксигеназе второго типа. Все это делает ангиотензин II основным гормональным медиатором атеросклероза.

Таким образом можно сделать вывод, что все пути патогенеза атеросклероза сходятся на активированных макрофагах в толще интимы. Совокупность биологически активных веществ, выделяемых дендритными клетками, эндотелием, макрофагами обеспечивает приток новых моноцитов из крови в бляшку, а также разрастание бляшки изнутри за счет отложения погибших ксантомных клеток, миграции гладкомышечных клеток (с последующим превращением в фибробласты), синтеза матрикса соединительной ткани (коллагена, гликозамингликанов) [1], [5].

Также макрофаги могут обусловливать отрыв части атеромы. Это осложнение, способное привести к инсульту или инфаркту объясняется синтезом различных металлопротеаз макрофагами второго (активированные через IL-4 и IL-13) типа. Эти макрофаги не способны к фагоцитозу окисленных липопротеидов, но зато способны продуцировать различные металлопротеазы (MMP2, MMP9, MMP12, MMP13, MMP14). Эти ферменты способны расщеплять коллаген покрышки атеромы на поздних стадиях заболевания [2].

Помимо этого, важным аспектом в дестабилизации атеросклеротических бляшек является так называемый эффект Януса – антиатерогенные и противовоспалительные факторы мешают васкуляризации атеромы, чем снижают уровень ее организации, повышая вероятность отрыва [9].

Если же разрыва бляшки не происходит, то она подвергается дальнейшей организации вплоть до кальцификации. Важную роль в этом играют регуляторные белки костной ткани – остеонектин, остеокальцин.

Подводя итог, можно сказать, что крайняя актуальность проблемы заболеваемости атеросклерозом ставит перед медицинской наукой и практикой ряд вызовов, на которые человечеству еще предстоит ответить. Четкое понимание механизмов патогенеза позволит в будущем развивать имеющиеся схемы лечения, совершенствовать терапевтическое воздействие (особенно селективное) на звенья цепи атерогенеза. Дальнейшие исследования роли отдельных веществ и рецепторов в развитии недуга позволит точнее определить ключевые молекулы атерогенеза, что повлечет за собой появление новых способов лечения и профилактики заболевания. Имеющиеся на данный момент сведения об атеросклерозе обширны, они позволяют успешно справляться с проявлениями и осложнениями болезни в большинстве случаев при условии своевременной диагностики.

Список литературы

1. Аймагамбетова А.О. Атерогенез и воспаление // Наука и здравоохранение//Изд-во ГМУ г. Семей – 2016. №1. С.24-49

2. Аронов Д. М., Лупанов В. П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемии// АНО «НОА»- 2011. №1. С.48-56

3. Барбараш Л. С., Шафранская К. С., Кашталап В. В., Барбараш О. Л. Роль мультифокального атеросклероза в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию // Альманах клинической медицины. 2015. №38.

4. Душкин М. И. Макрофаги и атеросклероз: патофизиологические и терапевтические аспекты // Бюллетень СО РАМН// ФГУП «Издательство СО РАН» – 2006. №2.С.47-55

5. Карпов А. М., Рвачева А. В., Шогенова М. Х., Жетишева Р. А., Масенко В. П., Наумов В. Г. Современные представления об иммуновоспалительных механизмах атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемии// АНО «НОА»- 2014. №1.

6. Никитин Ю. П. Новые фундаментальные и прикладные основы атерогенеза // Бюллетень СО РАМН// ФГУП «Издательство СО РАН» – 2006. №2 С.6-14

7. Титов В.Н., Востров И. А., Каба С. И., Амелюшкина В. А., Ширяева Ю. К. Липопротеины низкой и очень низкой плотности: патогенетическое и клиническое значение // Клиническая медицина//Медицина. – М. 2013. №1. С.20-27

8. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 267 с., С.60-70

9. Lipstein S.E., Stabile E., Kinnaird T. et al. Janus phenomenon: the interrelated tradeoffs inherent in therapies designed to enhance collateral formation and these designed to inhibit atherogenesis // Circulation//American Heart Association – 2004. Vol. 109. P. 2826-2831.

10. Melanie Nichols, Nick Townsend, Peter Scarborough, Mike Rayner Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological rewiew//European Heart Journal// European Society of Cardiology- Vol.35, P. 2950–2959

УДК 616.895.8-08-092:615.256.51

РОЛЬ ЭСТРОГЕНА В ПАТОФИЗИОЛОГИИ И ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ

Касимова Р.М., Гуляева И.Л.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: dinara-kasimova@bk.ru

Теория о том, что многие серьезные психические заболевания, в частности шизофрения, могут обладать значительной гормональной этиологической составляющей, быстро набирает популярность и подкрепляется научными доказательствами. Эпидемиологические данные и данные о жизненном цикле указывают на значительные различия в заболеваемости и течении шизофрении между мужчинами и женщинами, что свидетельствует о защитной роли эстрогена. Результаты доклинических исследований подтверждают взаимодействие эстрогена с центральными нейромедиаторными системами. Учитывая, что шизофрения и связанные с ней психозы являются широко распространенными, а лечение зачастую является лишь частично эффективным и сопряжено с высоким риском серьезных побочных эффектов, необходимы новые терапевтические стратегии. В данной статье рассмотрена литература, предполагающая, что эстроген может быть целесообразным вариантом для применения в клинической практике.

Ключевые слова: шизофрения, патофизиология, эстроген.

THE ROLE OF OESTROGEN IN THE PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

Kasimova R.M., Gulyaeva I.L.

«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: dinara-kasimova@bk.ru

The theory that many serious mental illnesses, such as schizophrenia, may have a significant hormonal aetiological component is gaining popularity fast and it is supported by scientific evidence. Epidemiological and life-cycle data point to significant differences in the incidence and course of schizophrenia between men and women, wich suggests a protective role of oestrogen. The results of preclinical research confirm oestrogen's interactions with central neurotransmitter systems. Given that schizophrenia and related psychoses are pervasive, but treatments are often only partially effective and entail a high risk of serious side-effects, novel therapeutic strategies are needed. The literature reviewed in this paper suggests that oestrogen could be an appropriate option to be using in clinical practice.

Keywords: schizophrenia, pathophysiology, oestrogen.

Изучение взаимосвязи эндокринных нарушений и психических заболеваний имеет достаточно давние традиции как в отечественной, так и в зарубежной психиатрии. Впервые данные о наличии дефектов эндокринных желез у психически больных появились в 80-90 годах XIX столетия. Так, В. Гризингером было отмечено, что беременность, послеродовое состояние и кормление часто способствуют развитию «сумасшествия» [1].

Шизофрения – это психическое расстройство с до конца не установленной этиологией, характеризующееся позитивными, негативными и когнитивными симптомами, началом в молодом возрасте и тенденцией к хроническому течению. Теории патогенеза шизофрении включают концепцию нейрогуморальных сдвигов. Существует взаимообусловленность нейромедиаторных систем, участвующих в развитии шизофрении, и гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, в частности, эстрогена [4].

В настоящее время существует две гипотезы, связанные с влиянием периферических женских половых гормонов на патогенез шизофрении: эстрогенпротективная гипотеза и гипотеза «гипоэстрогенизма» [7].

Эстрогенпротективная гипотеза была предложена после проведения эпидемиологических исследований шизофрении еще в начале XX века. Так, Э. Крепелин установил, что данное заболевание имеет большую распространенность и более раннее начало у пациентов мужского пола. Несмотря на то, что современные статистические данные подтверждают о примерно равной заболеваемости шизофренией среди мужчин и женщин, в первой половине жизни женщины заболевают вдвое реже мужчин, а равновесие достигается в более позднем возрасте. По разным данным, средний возраст начала шизофрении у мужчин составляет 18-25 лет, у женщин – 23-35. У женщин наблюдается второй пик заболеваемости после 40 лет, что многие авторы связывают со снижением выработки половых гормонов. Данные факты позволили сделать предположение о протективной роли женских половых гормонов относительно развития шизофрении, по крайней мере, у женщин [4].

В подтверждение протективной функции эстрогенов можно привести также клинические проявления шизофрении у разных полов: большая выраженность негативных симптомов у мужчин и аффективных – у женщин, более высокий уровень когнитивного и социального функционирования у женщин. А. Хофф и соавторами обнаружили положительную корреляционную связь между уровнем эстрогенов в крови и уровнем познавательной деятельности женщин с шизофренией. Они, в частности, отмечают лучшие показатели концентрации внимания, вербальной и пространственной памяти у пациенток с более высоким уровнем эстрогенов [6].

Гипотеза «гипоэстрогенизма» основывается на клинических наблюдениях, которые подтверждают недостаточность половых гормонов у женщин уже до появления типичной симптоматики шизофрении, проявляющуюся нарушениями менструального цикла. Также в пользу данной гипотезы свидетельствует обострение симптоматики заболевания после родов и абортов, а также в те фазы менструального цикла, когда уровень эстрогенов снижен [2]. Подобное состояние формируется при отмене оральных контрацептивов, назначении кломифена или тамоксифена (антагонистов рецепторов эстрогена), или агониста гонадолиберина [8].

Эстроген обладает множеством нейропротекторных свойств, изменение которых может сыграть большую роль в генезе и течении невропатологии при шизофрении. Так, наиболее активный природный эстроген 17-β-эстрадиол способствует нейрогенезу и миелинизации, повышает синаптическую плотность и пластичность, способствует формированию нейронных связей, действует как антиоксидант, а также ингибирует гибель нервных клеток и способствует улучшению мозгового кровообращения и метаболизма глюкозы [8].

Циркулирующие эстрогены модулируют дофаминергические и другие нейромедиаторы системы, участвующие в патогенезе шизофрении, например, серотонинергические, глутаматергические, норадренергические и холинергические. Большинство антипсихотических препаратов являются блокаторами D2-**дофаминовых рецепторов**, в то время как антипсихотики второго поколения также способны блокировать серотониновые 5-HT2A и 5-HT1A рецепторы, поэтому эстроген может иметь свойства, аналогичные атипичным антипсихотикам [3].

Влияние эстрогена на дофаминергическую систему считается весьма сложным и недостаточно изученным, при этом различные исследования свидетельствуют об обширных вариациях в объеме и специфике взаимодействия эстроген-допамин. Ряд исследований с участием овариэктомизированных крыс выявили связанное с лечением увеличение плотности дофаминовых рецепторов D2 в стриатуме. Было предположено, что это может быть компенсаторной реакцией на эстроген-индуцированное снижение уровня дофамина, возможно, за счет усиления действия транспортера дофамина. Недавние исследования ряда авторов показали, что у крыс, подвергнутых овариэктомии, значительно уменьшался транспортер дофамина в прилежащем ядре по сравнению с интактными животными, плотность которого затем значительно возросла после лечения эстрадиолом [5].

Также было установлено, что эстроген оказывает значительное влияние на серотонинергическую систему на нескольких уровнях. Иссдедования, проведенные на грызунах и приматах, позволили сделать вывод о том, что эстрадиол понижает активность моноаминоксидазы, повышает активность триптофан-гидроксилазы, регулирует выработку серотонинового транспортера, понижает уровень рецепторов 5-HT1A, а также повышает уровень рецепторов 5-HT2A [5].

Гипоглутаматергическая нейропередача также имеет место в развитии шизофрении. Так, **антагонисты** NMDA-**рецепторов**, такие как фенциклидин, вызывают психотические состояния у животных и человека. Эстрадиол, в свою очередь, модифицирует структуру NMDA-**рецепторов, активируя их** в мозге крыс, что может препятствовать снижению глутаматергической передачи при шизофрении [5].

Последние исследования подтвердили участие эстрогена в центральных механизмах нейропередачи и, как результат, его антипсихотическую активность. Гогос и соавторы воспроизвели психоз у овариэктомизированных крыс путем введения агонистов D2 и 5-HT1A рецепторов и антагонистов NMDA рецепторов. Постоянное лечение эстрадиолом позволило реверсировать психотический эндофенотип, полагая, что антипсихотические свойства эстрогена являются следствием его взаимодействия с дофамином, серотонином и глутаматом. Другие ученые дополнили их выводы, изучая использование антипсихотического потенциала эстрадиола. Было обнаружено, что эстрадиол способен улучшить вызванное амфетамином психотическое состояние

у оперированных и интактных крыс также эффективно, как клозапин и галоперидол, однако крысам в первом случае требуются более высокие дозы каждого соединения для достижения этого эффекта. Помимо этого, низкие неэффективные дозы клозапина и галоперидола восстановили антипсихотическую эффективность в сочетании с низкой дозой эстрадиола, которая может иметь важные последствия для увеличения эффективности антипсихотических препаратов у женщин, страдающих шизофренией [5].

Некоторые авторы предполагают, что 17-β-эстрадиол в головном мозге должен быть рассмотрен в качестве нейромедиатора [8].

Кроме того, действие эстрогенов опосредовано внутриклеточными рецепторами. Существуют два типа эстрогеновых рецепторов – а и β. Эти рецепторы выражены в нескольких областях человеческого мозга, которые связаны с нейроэндокринной функцией и эмоциями, памятью и обучением. Изменения в α-рецепторе эстрогена ассоциированы с шизофренией [8].

Таким образом, эстроген, помимо своего первичного влияния на эндокринную и репродуктивную функции, действительно оказывает большое влияние на центральную нервную систему, что бесспорно делает его «природным психопротектором». Через геномные и негеномные взаимодействия с рецепторами эстрогена, располагающимися во многих структурах головного мозга, данный гормон функционирует как «нейроактивный стероид», влияя на сигнальные пути и нейродегенеративные процессы в ЦНС [5].

Эстрадиол как терапевтический препарат

Доказательств того, что эстрадиол может быть использован в качестве дополнения к антипсихотическим препаратам даже без дефицита эстрогенов, растет. В срочном порядке ожидается увеличение контролируемых исследований различными группами.

У женщин снижается производство эстрогенов в перименопаузе и постменопаузе, поэтому заместительная гормональная терапия представляется перспективной. Это может усилить действие антипсихотиков и тем самым свести к минимуму их дозировку и одновременно уменьшить перименопаузальные жалобы, тем самым способствуя общему благополучию и, возможно, профилактике психотических рецидивов. Кроме того, другие положительные эффекты эстрогенов, такие как положительное влияние на когнитивные функции и на минеральную плотность костей могут быть особенно полезны у пациентов с психозом этой возрастной группы. Но несмотря на эти потенциально полезные аспекты, имеется риск развития тромбоза, инсульта и ишемической болезни сердца, карциномы матки [8].

Важным аргументом в споре о преимуществах и недостатках применения эстрогена является то, что следует отличать профилактическое применение от терапевтического использования. У женщин с психозом, эстрадиол будет использоваться терапевтически. Потенциальные побочные эффекты должны быть перевешены преимуществами и сравнены с побочными эффектами антипсихотиков и других вспомогательных лекарств. Плюсы и минусы должны быть оценены для каждой женщины индивидуально, а окончательное решение принято хорошо информированной женщиной в тесном сотрудничестве с гинекологом и при тщательном обследовании [8].

Для достижения эффекта психиатры должны владеть знаниями о методах заместительной гормональной терапии. Так, 17-β-эстрадиол имеет не только лучший профиль безопасности, но и высшую активность в мозге. Использование трансдермальных терапевтических систем имеет меньше побочных эффектов, чем при пероральном применении. Так же должны быть включены прогестогены для защиты эндометрия. Исходя из результатов клинических исследований, данные, что 17-β-эстрадиол может быть эффективным в качестве дополнительной терапии, находят подтверждение. Дальнейшие исследования его потенциала для улучшения когнитивного статуса больных будут иметь очень важное значение, так как современная медицина до сих пор не имеет мощных препаратов для лечения шизофрении [8].

Список литературы

1. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2005. Т.1. С. 1-11.

2. Минутко В.Л. Шизофрения: Монография / В.Л. Минутко. – Курск: ОАО «ИПП «Курск», 2009. С.688.

3. Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Самоделкин Е.И., Гаврилова Т.В., Гусев Е.Ю., Гуляева И.Л. Экспериментальные модели в патологии: учебник // Пермь: Перм. гос. ун-т. 2011. 267 с.

4. Янковская А.Г. Гормональные нарушения гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у женщин с шизофренией (обзор литературы) // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. №4. С. 5-9.

5. Hayes E., Gavrilidis E., Kulkarni J. The Role of Oestrogen and Other Hormones in the Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia // Schizophr Res Treatment. 2012. Vol.2012. P. 1-26.

6. Hoff A.L. Association of estrogen levels with neuropsychological performance in women with schizophrenia // Am J Psychiatry. 2001. Vol.158, №7. P. 1134-1139.

7. Riecher-Rössler A. Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? // Schizophrenia Bulletin. 1994. Vol. 20, №1. P. 203-214.

8. Riecher-Rössler A. Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses // The Lancet psychiatry. 2017. Vol. 4, №1. P. 63-72.

УДК 617.52:616-006-02-07-089

АМЕЛОБЛАСТОМА КАК ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ОДОНТОГЕННАЯ ОПУХОЛЬ В СИСТЕМЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛИЦА

Красных И.О.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: viva28calma@gmail.com

Автор статьи «Амелобластома как доброкачественная одонтогенная опухоль в системе новообразований лица» изучил все основные процессы, связанные с новообразованиями из классификации амелобластом. Изученная опухоль рассматривается с точки зрения морфо-функциональных, патолого-анатомических, патолого-физиологических и патогенетических разделов медицины. Достаточно тщательно продемонстрированы основные теории появления опухоли в системе зубочелюстной системы, с указанием авторов и преемственностью. Классификация позволяет рассматривать амелобластомы не только с точки зрения клинико-анатомического характера, но и микроскопического строения. В лаконичной форме описаны краткие черты каждого подвида опухоли. Предложено лечение оперативного и неоперативного характера. Отдельно рассмотрено применение дополнительных методов диагностического характера. Автором делался акцент на развитие и строение данного типа опухоли в системе одонтогенных новообразований лица.

Ключевые слова: амелобластома, опухоль, патогенез, диагностика, зубочелюстная система.

AMELOBLASTOMA AS A BENEFICIAL ODONTOGENIC TUMOR IN THE SYSTEM OF FACIAL NON-FORMATION

Krasnykh I.O.

«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: viva28calma@gmail.com

The author of the article «Ameloblastoma as a benign odontogenic tumor in the system of facial neoplasms» studied all the main processes associated with neoplasms from the classification of ameloblast. The examined tumor is considered from the point of view of morpho-functional, pathological-anatomical, pathological-physiological and etiological divisions of medicine. Sufficiently carefully demonstrated are the basic theories of the appearance of a tumor in the system of the dentoalveolar system, indicating the authors and continuity. Classification allows us to consider ameloblastomas not only from the point of view of the clinical-anatomical nature, but also the microscopic structure. In a concise form, brief descriptions of each subspecies of the tumor are described. The treatment is prompt and non-operative. Separate consideration of the application of additional diagnostic methods. The author emphasized the development and structure of this type of tumor in the system of odontogenic neoplasms of the face.

Keywords: ameloblastoma, tumor, pathogenesis, diagnostics, dentoalveolar system.

Амелобластома, или адамантинома – это доброкачественная одонтогенная опухоль, местом локализации которой является тело нижней челюсти в области моляров и премоляров (80%). Чаще всего встречается в возрастном промежутке в 20-50 лет и среди женщин, и среди мужчин. Размеры очагов деструкции варьируются от 7х5х3 миллиметров до 4х3х2 сантиметров. При тяжело прогрессирующей форме амелобластома распространяется на все тело нижней челюсти [1].

Существует несколько теорий относительно происхождения данной опухоли. Наиболее обоснованными являются первые две теории – А.И. Абрикосова и В.Р. Брайцева и Н.А. Астахова.

А.И. Абрикосов в 1956 г. предположил, развитие амелобластомы связано с периодом формирования зуба в стадии эмалевого органа. После прорезывания зуба эмалевый орган в норме подвергается редукции. Однако при патологии он может сохраняться и пролиферировать, что и является причиной образования амелобластомы.

Другая точка зрения, высказанная В.Р. Брайцевым и Н.А. Астаховым в 1907 и 1908 гг., говорит в пользу эпителиальных остатков в периодонте и кости, так называемых «островков Маляссе». Эта гипотеза подтверждается, во-первых, большим гистологическим разнообразием опухоли, а во-вторых, наличием данных эмалевых структур в опухоли некоторых больных.

Также существуют и другие теории, которые пока мало изучены: это теория А.В. Петрова о метаплазии соединительной ткани и И.Г. Лукомского о пролиферации эпителия верхнечелюстной пазухи [1].

По клинико-анатомическим характеристикам опухоли выделяют ее кистозную (90% случаев) и солидную формы. Кистозная форма представляет собой пустоты в ткани кости, разделенные перегородками.

Полости как правило состоят из коллоидоподобного субстрата. Края опухоли могут быть фестончатыми или склерозированные, в меньшей степени уплотненные. Солидная же амелобластома имеет одну капсулу овального или округлого очертания, пустую или заполненную жидкостью [6].

По микроскопическому строению различают амелобластому:

- фолликулярную;
- плеоморфную;
- базально-клеточную;
- акантоматозную;
- гранулярно-клеточную.

Самые распространенные формы – это фолликулярная и плеоморфная. Первая характеризуется образованием фолликулов в соединительной ткани, а вторая наличием тяжей одонтогенного эпителия.

На начальных этапах образования амелобластомы может не наблюдаться никаких неприятных ощущений. Амелобластома обладает довольно медленным прогрессированием в связи с направлением ее роста в верхнечелюстную пазуху. Как правило, в первые шесть месяцев наблюдается деформация нижней челюсти с нарушением ее эстетической и функциональной характеристик. В зоне роста опухоли выявляется веретенообразное вздутие гладкой или бугристой формы, которое вызывает деформацию альвеолярного отростка и дальнейшее расшатывание зубов (преимущественно жевательной группы). В результате развивается болевой и акустический симптомы при движении височнонижнечелюстного сустава, которые вызваны резорбцией кости, что вызовет проблемы с жеванием и глотанием. По мере прогрессирования опухоли развивается гнойный воспалительный процесс, нередко с прокладыванием свищевых ходов в полости рта. К тому же при отсутствии оперативного хирургического лечения возникает риск дальнейшего поражения глазничной и носовой полостей [2].

В период разрастания амелобластома деформирует зубной ряд и нижнюю челюсть соответственно. Встречаются случаи нагноения амелобластомы, которые сопровождаются отеком мягких тканей в области ее локализации, иногда осложняется формированием свищей. Запущенные случаи сопровождаются кровоточивостью и опуханием слизистой оболочки, прилегающей к месту формирования опухоли.

Данное образование развивается достаточно протяженно, но в определенных случаях (4% от полного числа вариативных адамантином) ее рост может значительно ускорятся, что указывает на озлокачествление этого новообразования.

На разрезе опухоль серовато-розового цвета с губчатой структурой. Основу амелобластомы составляет волокнистая соединительная ткань, богатая веретенообразными клетками, в которой ветвятся тяжи одонтогенного эпителия. Вокруг каждого тяжа находятся цилиндрические клетки, к которым с внутренней стороны примыкают полигональные клетки с переходом в звездчатые формы. Также видны ячейки неправильной формы, которые и отличают амелобластому от эмалевого органа. Кисты в опухоли разрушают эпителиальные ячейки, поэтому при микроскопировании можно обнаружить только цилиндрические клетки, находящиеся на периферии.

Для диагностирования амелобластомы используют следующие методы:

• рентгенография (дает возможность определить размеры образования, границы опухоли и структуру ее очага);

• компьютерная томография (КТ – более точный метод, позволяющий послойно изучить образование);

• магнитно-резонансная томография челюсти (МРТ- тоже самое);

• биопсия (сложности с окончательной постановкой диагноза);

• цитологическое исследование (исследуется состав опухоли, подтверждается достоверность диагноза) [3].

Хирурги применяют технику предоперационного компьютерного 3-D моделирования. По результатам моделирования изготавливаются специальные шаблоны, которые точно определяют размер забора костного компонента лоскутов.

Амелобластома требует дифференциальной диагностики с плоскоклеточным раком челюстно-лицевой области, цистаденоидной карциномой слюнной железы, дентальными кистами, вызванными воспалительным процессом [2].

Лечение заключается в хирургическом удалении ткани. При наличии гнойного воспаления проводится санация полости рта. После вылущивания амелобластомы ее стенки обрабатываются фенолом, что приводит к некрозу элементов опухоли и замедляет ее рост. В случае резекции нижней челюсти на этапе удалении амелобластомы, после заживления показана костная пластика и протезирование зубного ряда (постоянное ношение ортопедических конструкций). Зашивать послеоперационную полость не надо, по

причине возможного рецидива опухоли. Для этого используют специальный тампон для эпителизации стенок полости [4, 5].

При запущенном процессе проводится частичная экзартикуляция челюсти (операция выкручивания челюсти по линии суставной щели без отпиливания кости). Взамен удаленного фрагмента челюсти устанавливают костную пластинку с применением ортопедических конструкций. В случае приобретения опухолью злокачественного характера (или неоперабельности) используют лучевую терапию. В послеоперационном периоде (обычно спустя три недели) пациентам назначается антибиотикотерапия и даются рекомендации по приему мягкой пищи. В первое время после выписки рекомендуется употреблять не твердую и не грубую пищу, а после еды промывать полость с помощью специального баллончика [3, 4, 5].

Список литературы

1. Григорчук Ю.Ф. Амелобластома нижней челюсти. Стоматология. 2001; 6: 17–20.

2. Калакуцкий Н.В., Журавлев И.В. Амелобластома нижней челюсти – особенности дифференциальной диагностики. Институт стоматологии. 2011; 4 (53): 82–3.

3. Краевский Н.А. Патологоанатомическая диагностике опухолей человека // Н.А. Краевский, А.В. Смолянников, Д.С. Саркисов. – М. : Медицина. – 1982. – 511с.

4. Митрошенко П. Н. Планирование реконструктивных операций с использованием метода лазерной стереолитографии // Вестник стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. 2004. Т. 1. Вып. 4. С. 14-27.

5. Семкин В.А., Григорьян А.С. Особенности хирургической тактики при различных формах амелобластических опухолей // Стоматология. 2012. № 4. С. 25-27.

6. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 267 с.

УДК 616-006-033.2-092

ПОНЯТИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА, ЕГО РОЛЬ В МЕТАСТАЗИРОВАНИИ ОПУХОЛЕЙ

Кузнецова В.В., Игушева Н.А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: valeriafo@mail.ru

Понимание молекулярных механизмов озлокачествления опухолей и их метастазирования – ключ к лечению этих гетерогенных и устойчивых новообразований. Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) представляет собой клеточную программу, которая позволяет изменять форму клетки, ее адгезивные свойства и подвижность. Трансдифференцировка эпителиальных клеток в подвижные мезенхимальные клетки является неотъемлемой частью эмбриогенеза, созревания стволовых клеток и заживления ран, а также способствует патологическому развитию фиброза и опухолевой прогрессии. Переход на мезенхимально-подобный фенотип дает возможность опухолевым клеткам совершать интравазацию в близлежащие кровеносные сосуды и переноситься с током крови в новый орган для последующей экстравазации и колонизации. В данной статье рассмотрены основные понятия ЭМП и роль данного процесса в метастазировании злокачественных новообразований.

Ключевые слова: эпителиально-мезенхимальный переход, ЭМП, гематогенные метастазы, лимфогенные метастазы.

EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION, ITS ROLE IN METASTASIS OF TUMORS

Kuznetsova V.V., Igusheva N.A.

«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: valeriafo@mail.ru

Understanding the molecular mechanisms of malignancy of tumors and their metastasis is the key to the treatment of these heterogeneous and resistant tumors. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a cellular program that allows you to change the shape of the cell, its adhesive properties and mobility. Transdifferentiation of epithelial cells into mobile mesenchymal cells is an integral part of embryogenesis, maturation of stem cells and wound healing, and also contributes to the pathological development of fibrosis and tumor progression. The transition to a mesenchymal-like phenotype allows tumor cells to be intravascularized into nearby blood vessels and transferred with blood flow to a new organ for subsequent extravasation and colonization. In this article, the main concepts of EMT and the role of this process in the metastasis of malignant neoplasms are considered.

Keywords: epithelial-mesenchymal transition, EMT, hematogenous metastasis; lymphogenous metastasis.

Понятие эпителиально-мезенхимального перехода

Во время эмбрионального развития эпителиальные клетки претерпевают значительные изменения в своих свойствах, например, – приобретают подвижность для последующей миграции. Данный процесс функциональных и фенотипических изменений клеточной полярности и дифференциального статуса именуется эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП).

В дополнение к эмбриональному развитию ЭМП – фундаментальная составляющая физиологических процессов созревания стволовых клеток и заживления ран [7].

Во время ЭМП базальные эпителиальные клетки теряют свой «эпителиальный фенотип» (исчезает апикально-базальная полярность). Экспрессия эпителиальных маркеров (Е-кадгерина) существенно падает, а мезенхимальных маркеров (виментина) повышается. Кроме того, клетки обретают способность к миграции и инвазии, становятся резистентными к апоптозу, увеличивают секрецию деградативных ферментов, лизирующих окружающий внеклеточный матрикс. Эти характерные изменения во время эмбрионального развития были названы «ЭМП Тип 1», в ходе которого клеточный фенотип максимально приближен к мезенхимальному, однако данные изменения кратковременны: происходит реверсия фенотипа с формированием вторичного эпителия. «Тип 2 ЭМП» описывает изменения во время воспаления и фиброза, которые могут быть как частичными, так и полными; ЭМП в данном случае долговременен и зачастую приводит к патологическим последствиям [2].

ЭМП при онкогенезе

В отличие от тонких и хорошо контролируемых изменений, наблюдаемых при других типах ЭМП, ЭМП в контексте онкогенеза является агрессивным и не-

контролируемым явлением. Опухолевые клетки были охарактеризованы как подвергающиеся «типу III ЭМП» [8]. Некоторые отличия типа III обусловлены аномальной экспрессией онкогенов и отсутствием генов-супрессоров опухолей в качестве фона в неопластических клетках, что и вызывает последующую активацию программы эпителиально-мезенхимального перехода [2]. Учитывая гетерогенность и нестабильный генетический фон опухолевых клеток, неудивительно, что в типе III ЭМП клеточная пластичность часто сопровождается изменением когорты маркеров ЭМП, которые могут различаться среди типов опухолевых клеток и путей ЭМП.

В настоящее время процесс ЭМП включает взаимодействие между несколькими различными уровнями регуляции. Хотя многие структурные белки представляют собой характерный «маркерный профиль» ЭМП, экспрессия этих молекул также опосредуется факторами транскрипции и трансляции, альтернативного сплайсинга [2,4,7]. Ниже мы кратко рассмотрим некоторые из этих ключевых признаков ЭМП.

Маркеры ЭМП

Молекулярные факторы EMT можно разделить на 3 категории: индукторы, регуляторы и эффекторы. Индукторы являются факторами роста и рецепторами, которые первоначально сигнализируют о переходе; регуляторы представлены факторами транскрипции; и эффекторы – это белки, отвечающие за конечную форму клетки, ее способность к инвазии [8]. Молекулярная программа ЭМП является пластичной и может подвергнуться регрессу для возвращения к эпителиальному фенотипу – данный процесс именуется мезенхимально-эпителиальным переходом (МЭП).

Индукторы ЭМП

Трансформированные эпителиальные клетки (часто генетически мутированные) выделяют аутокринные факторы роста, такие как EGF, HGF, FGF и TGFβ, которые поддерживают их постоянную пролиферацию. Эти факторы роста связываются с соответствующими рецепторными тирозинкиназами, чтобы индуцировать ЭМП с последующими инвазией и миграцией. TGFβ является наиболее хорошо изученным и мощным индуктором ЭМП [6].

По мере роста опухоли ее центр становится гипоксичным, что стимулирует выброс ангиогенных медиаторов, включая VEGF, IGF, TGFβ, HGF, FGF, которые индуцируют «опухолевый» ЭМП [5]. Эти мезенхимальные изменения в морфологии опухолей, по-видимому, являются адаптивной стратегией выхода из враждебной гипоксической среды опухоли. Тумор-индуцированное воспаление приводит к появлению иммунных клеток, которые выделяют цитокины, такие как TNFα, IFNγ, IL6 и IL1β.

Хронические воспалительные медиаторы повышают экспрессию транскрипционных факторов, таких как snail и ZEB-протеин (гомеобокс 1, связывающий Е-бокс цинкового пальца), которые подавляют эпителиальный фенотип и способствуют развитию фиброза, «опухолевому» ЭМП и метастазированию [6].

Регуляторы ЭМП

Был описан ряд факторов транскрипции, которые приводят к переходу в мезенхимальное состояние, и многие из них действуют путем подавления эпителиальных генов. Snail (SNAI1), Slug (SNAI2), ZEB1 и ZEB2 связываются непосредственно с промотором Е-кадгерина, чтобы подавить транскрипцию. Другие факторы транскрипции, такие как Twist, могут подавлять Е-кадгерин косвенно. В TGFβ-управляемом ЭМП транскрипционные факторы, такие как SMAD и BMP, могут инициировать многие изменения, связанные с ЭМП. HIF1α является мощным двигателем ЭМП во время гипоксии. Помимо этих классических регуляторов ЭМП, имеются новые семейства факторов транскрипции, включая белки GATA, SOX и FOX, которые регулируют состояние клетки: ее дифференциацию, полярность для дальнейшего эпителиально-мезенхимального перехода [10]. Наконец, микроРНК, хоть и не являются факторами транскрипции, могут снижать экспрессию генов и тем самым регулировать ЭМП [9].

Эффекторы ЭМП

ЭМП включает в себя изменения в уровнях и локализациях многих белковых компонентов в межклеточных соединениях (десмосомах, гемидесмосомах и т.д.).

Перестройка белков на поверхности клетки, а также промежуточных филаментов цитоскелета, таких как виментин и кератины, влияет на изменение общей формы и поведения клеток: переход из устойчивого конгломерата в отдельные, веретенообразные подвижные мезенхимальные клетки [3].

Помимо потери межклеточных контактов, мезенхимальная опухолевая клет-

ка также должна быть способна проникать через межклеточный матрикс и базальную мембрану в кровеносный капилляр, чтобы получить возможность метастазировать в другие органы и ткани. Таким образом, процесс ЭМП активирует многие ферменты, включая коллагеназы (MMP2, MMP9), что и способствует проникновению опухолевых клеток в кровеносное русло [6]. Как правило, когда эпителиальные клетки теряют связь с матрицей и выходят в кровоток, они становятся восприимчивыми к специфическому типу апоптоза – аноикису. Мезенхимальноподобные клетки защищены от данной «клеточной смерти» посредством нескольких сигнальных механизмов, включая пути PI3K / AKT, NF-κB, Wnt / β-catenin и p53 / p63. Кроме того, ЭМП повышает резистентность к лекарственным средствам и блокирует иммунный контроль, что также способствует метастазированию [5].

Опухолевая миграция и метастазирование

Опухолевые клетки демонстрируют значительную пластичность и гетерогенность.

Эпителиально-мезенхимальный переход представляет собой один из подтипов инвазивного поведения клеток опухоли. Фридль и Вольф дополнительно классифицировали миграцию клеток на две категории: «движение отдельных клеток» и «движение группы клеток» [1]. Одиночное клеточное движение описывает, как мезенхимальноподобные опухолевые клетки движутся друг за дружкой, высвобождая протеолитические ферменты направленным образом и сокращаясь с помощью пучков актомиозина.

Однако другие одиночные опухолевые клетки демонстрируют менее мезенхимальный фенотип и маркерный профиль. Этот тип миграции называется «амебоидом» и может включать клетки, которые «более эпителиальные» по своим характеристкам или, по меньшей мере, осуществившие неполный ЭМП. На самом деле опухолевые клетки невероятно мобильны и могут быстро переходить между мезенхимальной и амебоидной миграцией.

Карциномы (особенно рак молочной и предстательной желез), как правило, метастазируют путем миграции группы клеток [1]. Эти опухолевые клетки теряют часть своих молекул адгезии, но сохраняют межклеточные соединения (такие как Е-кадгерин); поэтому они более эпителиальны по внешнему виду и могут быть классифицированы как частично подвергшиеся ЭМП. Исследования с использованием клеток опухоли предстательной железы человека показали, что высокоинвазивная клеточная линия DU145-LN4 имеет эпителиальную морфологию и в форме кластера опухолевых клеток метастазирует в лимфатические сосуды [1].

Коллективная миграция опухолевых клеток может преобразовываться в движение отдельных мезенхимальных клеток через сигнализацию TGFβ . Кроме того, ингибирование передачи сигналов TGFβ может направлять клетки обратно к коллективному движению [8]. Важно отметить, что опухолевые клетки, ограниченные коллективной инвазией, способны к лимфатическому распространению, но не к метастазированию по крови [1]. Эти результаты показывают, что метастазирование лимфогенным путем не требует эпителиально-мезенхимального перехода.

Заключение

Метастазирование представляет собой сложный, ступенчатый процесс с многоуровневой системой регуляции. Огромную роль в этом играет эпителиально-мезенхимальный переход как индуктор опухолевой прогрессии, приводящий к появлению фенотипов клеток, способных к метастазированию. Более того, ЭМП позволяет клеткам опухоли переключаться между состоянием мезенхимальной единицы и состоянием более дифференцированной, способной к быстрой пролиферации эпителиальной клетки, тем самым, демонстрируя опухолевую неоднородность. Эпителиально-мезенхимальный переход позволяет клетке находиться в промежуточном мезенхимальном состоянии, проявляя различные вариации эпителиальных и мезенхимальных признаков. Кроме того, ЭМП посредством активации ряда сигнальных путей усиливает резистентность онкоклеток к лекарственным средствам и иммунным механизмам противоопухолевой системы организма. Перечисленные факты объясняют, почему программа эпителиально-мезенхимального перехода все чаще привлекает внимание тех, кто участвует в поиске новых диагностических и терапевтических окон в лечении эпителиальных опухолей.

Список литературы

1. Banyard J, Chung I, Migliozzi M, Phan DT, Wilson AM, Zetter BR, et al. Identification of genes regulating migration and invasion using a new model of metastatic prostate cancer. BMC Cancer. 2014; 14:387.

2. De Craene B, Berx G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression. Nat Rev Cancer. 2013; 13(2):97–110

3. Greening DW, Gopal SK, Mathias RA, Liu L, Sheng J, Zhu HJ, et al. Emerging roles of exosomes during epithelial-mesenchymal transition and cancer progression. Semin Cell Dev Biol. 2015; 40:60–71

4. Jiang J, Tang YL, Liang XH. EMT: a new vision of hypoxia promoting cancer progression. Cancer Biol Ther. 2011; 11(8):714–23

5. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. Nat Rev Mol Cell Biol. 2014; 15(3):178–96

6. Papageorgis P. TGFbeta Signaling in Tumor Initiation, Epithelial-to-Mesenchymal Transition, and Metastasis. J Oncol. 2015; 2015:587193

7. Samatov TR, Tonevitsky AG, Schumacher U. Epithelial-mesenchymal transition: focus on metastatic cascade, alternative splicing, non-coding RNAs and modulating compounds. Mol Cancer. 2013; 12(1):107

8. Tsai JH, Yang J. Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. Genes & Development. 2013; 27(20):2192–206

9. Zeisberg M, Duffield JS. Resolved: EMT produces fibroblasts in the kidney. J Am Soc Nephrol. 2010; 21(8):1247–53

10. Zheng H, Kang Y. Multilayer control of the EMT master regulators. Oncogene. 2014; 33(14):1755–63

УДК 616.858-008.6

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА «ОТ И ДО»

Лапыгин К.Н., Богданова Е.В., Жужгова П.А.

ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, e-mail: polina.zhuzhgova@yandex.ru

В статье описаны патоморфологические изменения структур головного мозга, их проявления, и лечение при таком заболевании как болезнь Паркинсона. Болезнь Паркинсона – хроническое, прогрессирующе-дегенеративное заболевание нервной системы, характеризующееся расстройством, преимущественно двигательных функций в виде гипокинезии, тремора и изменений мышечного тонуса. Наряду с нарушениями экстрапирамидной системы, проявляются и вегетативные расстройства в виде артериальной гипотонии, констипации, снижении массы тела. Основным, на данный момент, этиологическим фактором заболевания является нарушение работы дофаминергических нейронов структур головного мозга, и соответствующих рецепторов к дофамину. Принципы консервативного лечения заключаются в повышении уровня дофамина (препараты Леводопы), либо повышения чувствительности D-рецепторов. При неэффективности лечения препаратами, имеет место нейрохирургические операции. На данный момент нет ни одного человека, полностью излечившегося от болезни Паркинсона, возможно лишь угнетение симптомов, мешающих полноценной жизни.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, паркинсонизм, дрожательный паралич, дофамин, лечение, рецепторы, нейроны, заболевание, нарушение, черная субстанция, бледный шар.

PARKINSON'S DISEASE «FROM AND TO»

Lapygin K.N., Bogdanova E.V., Zhuzhgova P.A.

«Perm State Medical University n.a. Academican Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: polina.zhuzhgova@yandex.ru

The article describes pathomorphological changes in the brain structures, their manifestations, and treatment in such a disease as Parkinson's disease. Parkinson's disease is a chronic, progressive-degenerative disease of the nervous system characterized by a disorder, mainly motor functions in the form of hypokinesia, tremor and changes in muscle tone. Along with violations of the extrapyramidal system, vegetative disorders appear in the form of arterial hypotension, constipation, and weight loss. The main, at this time, etiological factor of the disease is a disruption of the dopaminergic neurons of the brain structures, and the corresponding receptors for dopamine. Principles of conservative treatment consist in increasing the level of dopamine (Levodopa preparations), or increasing the sensitivity of D-receptors. With ineffective drug treatment, there is a neurosurgical operation. At the moment there is not one single person completely recovered from Parkinson's disease, only the symptoms that prevent a full-fledged life are depressed.

Keywords: Parkinson's disease, parkinsonism, tremor paralysis, dopamine, treatment, receptors, neurons, disease, disorder, black substance, pallidum.

Иногда достаточно наблюдательности и зоркого взгляда, чтобы сделать великое открытие! Такая история и произошла с известным английским хирургом Джеймсом Паркинсоном, который позже стал известен как родоначальник теории нейродегенеративных заболеваний экстрапирамидной системы. Ему лишь стоило выйти на улицу. И он обнаружил человека, который послужил моделью для написания его научной работы. Отрывок из воспоминаний Паркинсона звучит так: Его прогулка прекрасным воскресным вечером была прервана наблюдением за странным поведением человека лет шестидесяти. Его непроизвольные движения рук, наклон головы и странный темп передвижения- все это напоминало странную картину, которую позже ученый опишет как синдром дрожательного паралича. 2018 год. Прошел уже 201 год с написания этой великой работы. Работы, которая изменила историю развития неврологии. Она по-прежнему остается актуальной, и по сей день. В своих работах Паркинсон описывает шестерых пациентов, из которых один он сам. Он объединяет их общими симптомами: тремор, мышечная ригидность, патологическая походка и постуральная неустойчивость [4].

История паркинсонизма берет свое начало с 19 века и имеет свои этапы развития. Однако Паркинсонизм как таковой появился в 1874г благодаря ученому Шарко. Он посчитал, что болезнь из «Дрожательного паралича» необходимо переименовать в болезнь Паркинсона. Именно Шарко стал дифференцировать типичные признаки болезни от симптомов других заболеваний, схожих с ней, первым. В настоящее время существует ряд критериев, которые способны провести параллель между истинным Паркинсонизмом и рядом других нейро-дегенеративных заболеваний. Эти признаки утверждены американской ассоциацией неврологов. К этим симптомам относятся:

1) неэффективность лечения препаратом Levodopa

2) падения на ранних стадиях

3) отсутствие тремора

4) ранние признаки вегетативной недостаточности (на периферии)

5) быстрое и динамичное прогрессирование заболевания

Клинические проявления болезни:

- Гипокинезия
- Повышение мышечного тонуса
- Миалгии (из-за постоянных сокращений)
- Дрожание конечностей
- Шаркающая походка
- Сутулая осанка
- Монотонная и неразборчивая речь, затихающая к концу фразы
- Вегетативные нарушения:
- Артериальная гипотензия
- Снижение моторики кишечника
- Гиперсекреция сальных желез
- Остеопороз
- Ломкость ногтей
- Кахексия

Перечисленные расстройства являются следствием накоплением дофамина в синаптической щели, который не расходуется на дальнейшую продукцию катехоламинов. Поэтому происходит нарушение влияния адреналина и норадреналина на альфа и бетта адренорецепторы, что и является причиной появления вегетативной симптоматики.

По данным Всемирной организации здравоохранения: на планете около 3,5 миллионов людей (0,06%) страдающих паркинсонизмом. Отмечается рост заболевания, пик которого наблюдается в пожилом возрасте от 70 до 80 лет. Средним дебютом заболевания считается возраст 55-65 лет. Считается, что женщины подвержены данному заболеванию чаще. По последним данным оказалось, что в странах с развитой экономикой, происходит стремительный рост Паркинсонизма. Это связано с увеличением средней продолжительности жизни [1].

Многочисленные исследования, которые были направлены на обнаружение этиологического фактора, так и не увенчались успехом. В данном случае имеют место быть множественные влияния факторов на возникновение данной болезни. Так в развитии данного заболевания, не последнее место на сегодняшний день занимают генетические факторы. Последние исследования на молекулярном уровне показали, что наследование сцеплено с 4q21-q23 хромосомой, кроме того, был выявлен альфа-синуклеин, который является структурной частью телец Леви (появляющихся при деменции, Паркинсонизме, мультисистемной атрофии). На сегодняшний день альфа-синуклеин используется как маркер гистохимического анализа при выявлении болезни Паркинсона. Так же были найдены генетические изменения в хромосомах 6q25-27, 4q15 и стало понятно, что риск заболевания Паркинсонизмом повышается в 2 раза у тех, чьи близкие родственники страдали от данного недуга [5].

Дегенерация большей части дофаминергических нигростриатных нейронов – является основой в патогенезе заболевания. Известно, что на этапе нейропатохимического взаимодействия, дегенерация нервных клеток объясняется оксидантым стрессом и апоптозом [5].

Основные нейрохимические механизмы повреждения дофаминергических нейронов:

1) оксидантное повреждение дофаминергических нейронов;

2) уменьшение рабочей способности митохондриального комплекса I, следовательно, нарушается обеспечение нервных клеток энергией;

3)активность антиоксидантных систем глутатиона и супероксидисмутазы, которые, в свою очередь повышают действие свободнорадикального окисления, ведущее к активации катаболизма и накоплению ионов кальция и железа.

Помимо болезни Паркинсона, связывающую, прежде всего с нейродегенерацией, отмечают синдром Паркинсона, который проявляет себя отчетливыми акинетико-ригидными нарушениями при разных повреждениях головного мозга: лекарственный, токсический, сосудистый, посттравматический и постэнцефалический паркинсонизм [2].

Причины возникновения синдрома:

- Свободнорадикальные повреждения субстанции нигра.
- Токсические отравления тканей мозга.
- Отягощенная наследственность
- Нехватка поглощенного УФИ
- Мутационная изменчивость митохондрий
- Вирусные и бактериальные энцефалиты
- ЧМТ.

Химическим основанием Паркинсонизма считается нейротрансмиттерный дисбаланс в стволе головного мозга. В связи с дегенерацией дофаминергических нейронов в полосатом теле возникает дефицит дофамина, который является основным тормозным медиатором двигательных функций.

Ацетилхолин – специфичный медиатор возбуждения, который передает импульсы между бледным шаром, полосатым телом и субстанцией нигра. Т.е Поражение таких структур как: бледный шар и субстанция нигра являются особо значимыми в регуляции экстрапирамидной системы. За счет этого происходит снижение выработки тормозного медиатора дофамина в скорлупе и хвостатом ядре. Невыполнение функций подкорковых структур ведет к возникновению блокады импульсов, которые приходят из зоны коры больших полушарий и полосатого тела к передним рогам спинного мозга. Кроме этого в передние рога спинного мозга начинают приходить импульсы из бледного шара и черного вещества мотонейронов спинного мозга с преобладанием патологической активности, что и является главной причиной возникновения паллидарно-нигральной ригидности мышечных волокон и тремора [7].

Можно сделать вывод из вышесказанного, что базисные нарушения при паркинсонизме можно отметить в субстанции нигра и бледном шаре в виде различных дегенераций и гибели нейронных структур. На месте погибших нервных клеток появляются очаги разрастания глиальных элементов (тельца Леви) либо остаются пустоты.

Помимо недостатка выработки дофамина, важная роль в развитии заболевания принадлежит нарушению аффинности дофаминовых рецепторов и медиатора.

Лечение Болезни Паркинсона

Главная задача терапии сводится к борьбе с симптомами, которые существенно снижают качество жизни человека. Лечение начинают с применения одного препарата. В таком случае если препарат оказался бездейственным либо плохо переносится, его заменяют средством другой фармакологической группы (т.к. механизмы развития болезни могут быть различны). При назначении лекарственного средства стоит стремиться усилить функции, которые помогают поддерживать бытовую и профессиональную активность. При неполном эффекте к назначенному препарату последовательно добавляют лекарственные средства иной фармакологической группы. Помимо фармакотерапии необходима медико-социальная реабилитация и лечебная физкультура. Подбор ЛС на первом этапе терапии проводится с учетом возрастных особенностей, степени двигательного расстройства, нейропсихологического состояния, наличия сопутствующих осложнений, индивидуальной непереносимости пациента. Кроме достижения оптимального симптоматического контроля, выбор препарата определяется необходимостью отложить момент появления двигательных флуктуаций и дискинезий [6].

Закономерности симптоматической терапии при болезни Паркинсона

1) стимуляция выработки дофамина в головном мозге (препараты леводопы);

2) активизация высвобождения дофамина из пресинаптического пространства и торможение его обратного захвата (амантадины);

3) замедление разрушения дофамина (ингибиторы МАО-В, ингибиторы КОМТ);

4) раздражение рецепторов, чувствительных к дофамину (агонисты дофаминовых рецепторов)

5) подавление чрезмерной холинергической активности (холинолитики) [6,3].

Терапию лучше начинать с агонистов дофаминовых рецепторов, которые контролируют поддержание уровня жизнедеятельности больных в течение достаточно длительного промежутка времени, позволяют отложить назначение препаратов леводопы и тем самым развитие осложнений при долгосрочном лечении леводопой. Индивидуальную эффективную дозу препаратов подбирают путем медленного титрования, стремясь получить адекватный эффект, необходимый для продолжения профессиональной деятельности, и избежать побочного [6,5].

У пациентов в возрасте 50–70 лет при значительных двигательных нарушениях, затрудняющих возможность самообслуживания, терапию начинают с препаратов, содержащих леводопу. Для лечения используют как стандартные препараты, так и препараты с замедленным высвобождением. Если низкие дозировки леводопы (200–400 мг/сут) не обеспечивают необходимого улучшения, к ним дополнительно добавляют по схемам следующие препараты: агонисты дофаминовых рецепторов, амантадин, селегилин. Также возможно применение комбинированных с Леводопой препаратов, таких как Наком (Леводопа+Карбидопа) и Синимет. Преимуществом их является значительное снижение побочных, периферических эффектов (т.к. дофамин не накапливается в периферических тканях).

Лечебная физкультура при первых проявлениях заболевания разнообразна и эффективна. По мере того как заболевание бу-

дет прогрессировать главным направлением становятся упражнения, которые направлены на поддержание трудовых и бытовых двигательных стереотипов.

Нейрохирургическое лечение болезни Паркинсона. На данный момент относительными показаниями к нейрохирургическому лечению являются:

1)Недостаточная эффективность комплекса медикаментозной терапии или низкая чувствительность к ней.

2) Побочные эффекты, которые не позволяют наращивать дозу ЛС.

3)Сильно выраженный тремор и брадикинезия, без действия ЛС, которые нарушают бытовую адаптацию пациента.

Болезнь Паркинсона постоянное прогрессирующее во времени заболевание нервной системы. На сегодняшний день не было ни одного случая полного выздоровления от заболевания. По современным данным паркинсонизм (болезнь Паркинсона), стал «молодеть», участились случаи заболевания от 40-45 лет.

Список литературы

1. Артемьев Д.В., Яхно Н.Н. Этиология и патогенез болезни Паркинсона. Рус. мед. журн., спецвыпуск, 2001, С. 4-10.

2. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс. 1999. 415 с.

3.Левин О.С. Экстрапирамидные синдромы при цереброваскулярных заболеваниях. Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств / под ред. В.Н. Штока., И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М.: Медпресс-информ. 2003. С.503–519с.

4.Литвиненко И.В. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2011; 2: С.28–30с.

5. Михайлусова О. И., Куташов В. А. Болезнь Паркинсона: этиология, патогенез, клиника, диагностика и принципы лечения // Молодой ученый. – 2015. – №24. – С. 269-273с.

6. Яхно Н.Н., Нодель М.Р. Современные принципы терапии болезни Паркинсона. // Рус.мед.журн. 2000, том 8, №10, С.418-425с.

7. Samii A., Nutt J. G., Ransom B. R. Parkinson's disease // Lancet. – 2004. – Т. 363. – С. 1783–1793с.

УДК 616.37-006.48-07-036.1

ТРУДНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ ИНСУЛИНОМЫ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Легостина В.А., Казанбаева А.В., Ганеева Е.Р.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: legostina.vale@yandex.ru

Инсулинома – это опухоль, чаще всего доброкачественная, происходящая из β – клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, продуцирующая избыточное количество инсулина и обеспечивающая гипогликемический синдром. Инсулинома – редкое заболевание; частота новых случаев составляет 1–4 на 1 млн человек в год, чаще развивается в возрасте от 25 до 55 лет. Малигнизация опухолей наблюдается в 10-15% случаев, около 1/3 метастазирует. Патофизиологические основы клинических проявлений опухолей из β – клеток островков Лангерганса обусловлены гормональной активностью этих новообразований. Наиболее характерными клиническими проявлениями инсулиномы являются приступы спонтанной гипогликемии натощак менее 2,8 ммоль/л, купирующийся внутривенным введением раствора глюкозы или сладким питьем. В статье мы рассматриваем клиническое наблюдение прижизненной диагностики злокачественной, метастазирующей инсулиномы у пациента Л., 62 лет, а также обзор литературы по проблеме диагностики нейроэндокринных опухолей в частности инсулиномы.

Ключевые слова: инсулинома, гипогликемия, поджелудочная железа, нейроэндокринная опухоль, Хромогранин А.

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS OF INSULINS ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE

Legostina V.A., Kazanbaeva A.V., Ganeeva E.R.

«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: legostina.vale@yandex.ru

Insulinoma is a benign tumor, occurring from the pancreatic Langerhans' β-cells, producing an excessive amount of insulin and providing hypoglycemic syndrome. Insulinoma is a rare disease; the incidence of new cases is 1-4 per 1 million people per year, is more likely to develop between the ages of 25 and 55 years. Malignancy of tumors is observed in 10-15% of cases, about 1/3 metastasizes. The pathophysiological foundations of clinical manifestations of tumors from the β – cells of the islets of Langerhans are due to the hormonal activity of these tumors. The most characteristic clinical manifestations of insulinoma are attacks of spontaneous hypoglycemia on an empty stomach less than 2.8 mmol / l, cropped by intravenous injection of glucose solution or sweet drink. In the article we consider the clinical observation of intravital diagnosis of malignant, metastatic insulinoma in the patient L., 62 years old, as well as a review of the literature on the diagnosis of neuroendocrine tumors in particular insulinoma.

Keywords: insulinoma, hypoglycemia, pancreas, neuroendocrine tumor, Chromogranin A.

Инсулинома – это опухоль, чаще всего доброкачественная, происходящая из β – клеток островков Лангерганса, продуцирующая избыточное количество инсулина и обеспечивающая гипогликемический синдром. Ее функционирование связано с периодическим импульсивным выбросом больших количеств инсулина, его предшественников и родственных пептидов (проинсулин, С-пептид), вызывающих гипогликемическое состояние [7]. Симптомокомплекс гиперинсулинизма в 1924 г. впервые одновременно и независимо друг от друга описали Harris и В.А. Оппель. В литературе данное заболевание называют по-разному: инсулома, гипогликемическая болезнь, органическая гипогликемия, относительная гипогликемия, гиперинсулинизм, инсулинсекретирующая инсулома, однако в настоящее время общепринят термин «инсулинома» [5].

Инсулинома – редкое заболевание; частота новых случаев составляет 1-4 на 1 млн человек в год. Это новообразование встречается в основном у пациентов в возрасте от 25 до 55 лет. У детей регистрируется крайне редко (5% от общего числа инсулином). В 85-90% случаев инсулинома представляет собой доброкачественную (солитарную) опухоль. Примерно в 10% наблюдений отмечают множественные аденомы (аденоматоз), в 5-6% – гиперплазию инсулярных клеток. В 10-15% случаев инсулинома имеет признаки злокачественного роста, из них около 1/3 метастазирует. В большинстве случаев метастазы обнаруживают в регионарных лимфатических узлах или печени. Примерно 10% инсулином встречается в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий типа 1 [5]. Опухоль может локализоваться в любой части поджелудочной железы. Согласно патологоанатомиче-

ским и интраоперационным наблюдениям более чем в 60% случаев опухоль локализуется в теле и хвосте поджелудочной железы, в 1% расположена вне поджелудочной железы – в воротах селезенки, печени, стенке двенадцатиперстной кишки (дистопия) [4, 5]. Размеры образования колеблются в диаметре от 0,2 до 2,0 см. Маленькие размеры инсулиномы затрудняют их обнаружение инструментальными методами, а с увеличением размеров опухоли возрастает риск злокачественного течения и метастазирования.

Патофизиологические основы клинических проявлений опухолей из β-клеток островков Лангерганса обусловлены гормональной активностью этих новообразований. Не подчиняясь физиологическим механизмам, регулирующим гомеостаз в отношении уровня глюкозы, В-клеточные аденомы приводят к развитию хронической гипогликемии. В связи с тем, что симптоматология заболевания возникает в результате гиперинсулинемии и гипогликемии, выраженность клинических проявлений заболевания в каждом отдельном случае свидетельствует об индивидуальной чувствительности больного к инсулину и недостатку сахара крови. Глюкоза крови необходима для жизнедеятельности всех органов и тканей организма, особенно мозга. На функцию мозга расходуется примерно 20% всей глюкозы, поступающей в организм. В отличие от других органов и тканей организма мозг не располагает запасами глюкозы и не использует в качестве энергетического источника свободные жирные кислоты. Из-за прекращения поступления в кору больших полушарий глюкозы на 5-7 минут в ее клетках происходят необратимые изменения и гибнут наиболее дифференцированные элементы коры [3, 6]. Опухоль может продуцировать не только инсулин и проинсулин, но и другие гормоны (серотонин, гастрин, глюкагон, соматостатин, панкреатический полипептид и др.), что может приводить к изменению клинической картины заболевания [4].

Наиболее характерными клиническими проявлениями инсулиномы являются повышение аппетита и ожирение. В 1941 г. Whipple описал триаду симптомов, объединяющую клинические проявления инсулиномы. 1) Возникновение приступов спонтанной гипогликемии натощак или через 2–3 ч после еды. 2) Снижение уровня глюкозы крови менее 2,8 ммоль/л во время приступа. 3) Купирование приступа внутривенным введением глюкозы или приемом сахара [5]. Состояние гипогликемии было определено Третьим международным симпозиумом по гипогликемии как уровень глюкозы в крови менее 2,8 ммоль/л при наличии симптомов, характерных для гипогликемического состояния, или менее 2,2 ммоль/л вне зависимости от наличия симптомов. При этом показатель гликемии не всегда коррелирует с выраженностью клинической симптоматики, что объясняется различиями индивидуальной чувствительности к снижению уровня глюкозы крови [8]. Гипогликемия менее 2,8 ммоль/л, как правило, манифестирует вегетативной адренергической симптоматикой: сердцебиением, дрожью, бледностью кожных покровов и повышенной потливостью, а также ощущением сильного голода, обморочными состояниями, тошнотой; возможна повышенная возбудимость и агрессивность, что получило название «симптомы-предвестники». При уровне глюкозы менее 2,2 ммоль/л к вегетативным проявлениям присоединяются симптомы, характерные для развернутой клинической картины, обусловленные нейрогликопенией: слабость, нарушение концентрации внимания, чувство страха, головокружение, головная боль, речевые и поведенческие нарушения, спутанность сознания, нарушение координации движений, нарушения зрения, парестезии, парезы и параличи. Типичной является ретроградная амнезия. Крайней степенью нейрогликопенического состояния является развитие гипогликемической комы [3].

В латентной фазе при гиперинсулинизме, так же как при инсулиноме, ведущую роль играют нервно-психические расстройства. Неврологическая симптоматика при этом заболевании заключается в недостаточности VII и XII пар черепно-мозговых нервов по центральному типу, асимметрии сухожильных и периостальных, неравномерности или снижении брюшных рефлексов. Иногда наблюдаются патологические рефлексы Бабинского, Россолимо, Мари-неске-Радовича, реже – другие. У больных могут наблюдаться симптомы пирамидной недостаточности без патологических рефлексов, а также нарушения чувствительности, которые заключаются в появлении зон кожной гипералгезии С3, Д4, Д12, L2-5. Зоны Захарьина-Геда, характерные для поджелудочной железы, наблюдаются крайне редко. Стволовые нарушения в виде горизонтального нистагма и пареза взора вверх отмечаются примерно у 15% пациентов.

Неврологический анализ показывает, что левое полушарие головного мозга более чувствительно к гипогликемическим состояниям, чем и объясняется большая частота его поражений по сравнению с правым. При тяжелом течении заболевания наблюдаются симптомы сочетанного вовлечения в патологический процесс обоих полушарий. У мужчин возможно развитие эректильной дисфункции параллельно с усугублением заболевания [3].

Наличие симптомов нейрогликопении, наблюдаемых в межприступном периоде, часто трактуют как проявление энцефалопатии различного генеза, в то время как они отражают повреждающее влияние хронической гипогликемии на центральную нервную систему. Следует подчеркнуть, что нервно-психические расстройства могут занимать ведущее место в клинической картине инсулином при отсутствии ярких проявлений гипогликемических состояний. Так, например, у некоторых больных клиническое течение обусловлено гиперинсулинемией и проявляется гипогликемическим синдромом разной степени выраженности, снижением уровня сахара крови вплоть до 1,1 ммоль/л. Диагностировались они через 2,5-9 лет после проявления первых признаков. В ранние сроки заболевания больных лечили от неврастении, церебросклероза, климактерического невроза, эпилепсии. Усугубление расстройств питания мозга на фоне гипогликемии порождает приступы необъяснимого психомоторного возбуждения с неадекватным агрессивным поведением. Именно в таком «буйном» состоянии некоторые больные попадают в психиатрическую больницу. Глубокая степень гликемии и мозговых расстройств обогащает клинику припадков присоединением тонико-клонических судорог. У большинства пациентов вначале выявляется эпилепсия, по поводу которой они проходят длительное лечение (1-8 лет). Частое повторение гипогликемических кризов вызывает изменение в коре головного мозга и сопровождается снижением интеллекта вплоть до слабоумия, глубоких расстройств чувствительности и рефлексии. Во время и после гипогликемических кризов может наблюдаться выраженная очаговая мозговая симптоматика, определяющая выполнение неоправданных нейрохирургических операций [2].

Диагностика инсулином в настоящее время остается больше клинической, так как инструментальные методы выявляют не более 60-65% всех образований. Это обусловлено малыми размерами опухоли и ее всевозможным расположением как в поджелудочной железе (голова, тело, хвост), так и вне ее, например, в стенке желудка или ДПК, сальнике, воротах селезенки, печени и др. областях. Клиническая диагностика включает в себя пробу с трехдневным голоданием для провокации патогномоничной для инсулиномы триады Уиппла. Если проба является положительной, то определяется коэффициент отношения инсулина к глюкозе. У здоровых людей он всегда ниже 0,4, в то время как у большинства больных с инсулиномой он превышает этот показатель и нередко достигает 1,0. Так же можно использовать и другие методы, такие как: пероральный прием лейцина, внутривенное введение толбутамида, тест подавления С-пептида. Топическая диагностика инсулиномы включает: УЗИ, ангиографический метод, компьютерная томография поджелудочной железы с контрастированием, катетеризация портальной системы [2].

Приводим клиническое наблюдение злокачественной метастазирующей инсулиномы у пациента без сахарного диабета.

Больной Л., 62 года, переведен в тяжелом состоянии 29.02.2016 г. из психосоматического отделения (ПСО) МСЧ №140 в отделение эндокринологии КМСЧ №1. При госпитализации в приемном отделении собрать анамнез не представлялось возможным – выражена клиника энцефалопатии. После приема сладкого питья состояние относительно улучшается, пациент предъявляет жалобы на общую слабость, ухудшение памяти, эпизоды сухости во рту, чаще к вечеру, головные боли, головокружения, никтурию, одышку при физической нагрузке, рецидивирующие гипогликемии, приступы судорог и потерю сознания. Изменения веса не отмечает. Общее состояние удовлетворительное, кожные покровы физиологической окраски, больной ориентирован в месте и времени, контактен. Сознание ясное. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. Дыхание через нос свободное. ЧДД 16 в мин. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Хрипов нет. Артериальное давление (АД) 110/70 мм. рт. ст. ЧСС 72 уд/мин. Очаговых, менингиальных симптомов нет. В позе Ромберга устойчив. ПНП выполняет правильно. После осмотра дежурным доктором приемного покоя переведен в палату эндокринологического отделения. Через 4 часа в палате регистрируется клиника тяжелой гипогликемии, больной агрессивен, громко кричит, машет

руками, ногами, сознание спутанное, дезориентирован, пытается ударить персонал, не дает взять кровь на сахар. По Cito введено 40% глюкоза – 50,0, больной адекватен, накормлен, дано сладкое питье. АД 160/100 мм. рт. ст., ЧСС 78 уд/мин. Дано Каптоприл 25 мг per os. На момент приступа уровень глюкозы 0,9 ммоль/л. Динамика гликемии через 30 мин после приступа 3,7 ммоль/л.

Данные переводного эпикриза: в анамнезе с марта 2015 года отмечает судорожные припадки, повторы приступов до 2 раз в неделю. Сам описывает приступ: «темнеет в глазах, потом падаю…дальше не всегда помню, после снова все хорошо». Проходил лечение в Карагайской ЦРБ с диагнозом – эпилепсия. Принимал финлепсин без должного эффекта. Приступы стали повторятся чаще, в виде серий. Районным психиатром направлен на обследование в ПККПБ, где у больного наблюдались приступы гипогликемии с тонико-клоническими судорогами и агрессией. При введении внутривенно раствора 40% глюкозы состояние быстро нормализовалось. В ПСО МСЧ №140 больной находился с 20.02.16 г. по 29.02.16 г. В отделении у больного так же наблюдались приступы с дезориентацией, агрессией на фоне выраженной гипогликемии (менее 2,0 ммоль/л), купирующийся в/в введением 40% глюкозы. При выполнении УЗИ брюшной полости, почек от 26.02.2016 г обнаружены признаки очагового образования d 26 мм в проекции поджелудочной железы (инсулинома?).

Больной обследован в отделении эндокринологии. Общий анализ крови: нейтрофильный лейкоцитоз. Биохимический анализ крови: мочевина 13,5 ммоль/л, креатинин 143 мкмоль/л, глюкоза 2,4 ммоль/л, альфа-амилаза крови 173 Е/л. Общий анализ мочи: глюкозурия – глюкоза (качеств) 2,8; глюкоза (количеств) 2,8 ммоль/л. На УЗИ брюшной полости – признаки диффузных изменений ткани печени, хронического холецистита, хронического двустороннего пиелонефрита, наличие очаговых образований в правой доле печени d=9-26 мм. Компьютерная томография брюшной полости – признаки гиперваскулярных образований хвоста поджелудочной железы размером 6,4*3,4 см с бугристыми контурами забрюшинного пространства печени.

С учетом клинической картины, лабораторных и инструментальных исследований установлен предварительный диагноз – злокачественный карциноид-инсулинома хвоста поджелудочной железы с метастазированием в забрюшинную клетчатку и печень. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадия, риск 4; хронический гастродуоденит, ремиссия. Для подтверждения клинического диагноза больной переведен в хирургическое отделение, где выполнена чрескожная биопсия печени S5-S6 под контролем УЗ (15.03.16 г.). Взятые образцы – столбики ткани правой доли печени отправлены на гистологическое исследование. Заключение – по одному из фрагментов можно сделать предположение о наличии гемангиомы печени, характерных структур для инсулиномы в материале нет. 22.03.2016 г. выполнена лапароскопия. В левой доле печени обнаружены 6 образований: плотные округлые размером от 1 до 3 см. Выполнена биопсия. Заключение от 23.03.16 г. – в присланных кусочках печени – нейроэндокринный рак с выраженным образованием сосудов, не исключается метастазирование. По данным ПГ исследования был установлен окончательный диагноз – нейроэндокринный рак IV стадия – инсулинома с метастазированием в левую долю печени. Выполнить оперативное вмешательство по поводу удаления опухоли не представляется возможным. Показано симптоматическое лечение. 04.04.16 г. пациент направлен в ПКОД для дальнейшего лечения (прохождения химиотерапии).

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение иллюстрирует различные проявления инсулиномы – от тяжелой формы энцефалопатии с расстройством сознания до максимально низкого падения глюкозы у пациента (0,9 ммоль/л). Это заболевание характеризуется тяжестью и длительностью течения, разнообразием клинических симптомов, что затрудняет постановку диагноза. В связи со сложностью диагностирования данной опухоли в медицине развивается новое направление – это определение универсальных маркеров нейроэндокринных опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны таких как Хромогранин А и Панкреатический полипептид. Хромогранин А – гликопротеин с молекулярной массой около 49 кДа, относится к семейству хромогранинов, являющихся основным компонентом содержимого крупных оптически плотных гранул большинства нейроэндокринных клеток. При специфической стимуляции таких клеток хромогранины секретируются вместе с пептидными гормонами и нейропептидами. Хромогранин А является важнейшим

универсальным маркером нейроэндокринной ткани и различных нейроэндокринных опухолей. Чувствительность этого показателя в качестве опухолевого маркера нейроэндокринных опухолей варьирует от 10 до 100% в зависимости от типа опухоли и стадии заболевания. Исследование хромогранина А в сыворотке крови находит клиническое применение, прежде всего, в комплексной диагностике карциноидных опухолей (не секретирующие серотонин опухоли могут сохранять способность продуцировать хромогранин А). Определение уровня хромогранина А может быть полезно в комплексной диагностике феохромоцитомы, нейробластомы, медуллярного рака щитовидной железы, опухолей, происходящих из островкового аппарата поджелудочной железы-инсулиномы, гастриномы и др. Повышение уровня хромогранина А в сыворотке коррелирует с размером, распространенностью, гистопатологическими характеристиками нейроэндокринных опухолей. Оно ярче выражено при больших, хорошо дифференцированных и метастатических опухолях. Тест предназначен для использования в комплексной диагностике и обследованиях пациентов с характерными признаками и симптомами нейроэндокринных опухолей и не рекомендован к применению для скрининга в общей популяции или для использования в целях определения тяжести заболевания [1].

Список литературы

1. Дзеранова Л.К., Парамонов В.М., Пигарова Е.А. Место хромогранина А в современной диагностике нейроэндокринных опухолей. Фарматека. 2010;15. http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/7938 (Дата обращения 23.11.2017).

2. Костырной А.В., Воронов Н.В., Воронов А.Н. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – №3. – С. 134-139.

3. Манушарова Р.А., Черкезов Д.И. Инсулинома (клиника, диагностика и лечение) // Медицинский совет. – 2011. – № 1-2. – С. 59-63.

4. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Баторoев Ю.К. и соавт. Гормонально-активные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (инсулинома, гастринома) // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 6. – С. 53-58.

5. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Королева Т.В. и соавт. Редкая причина гипогликемии у пожилой пациентки с сахарным диабетом 2-го типа – злокачественная метастазирующая инсулинома // Клиническая медицина. – 2014. – № 2. – С. 65-70.

6. Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В. и соавт. Экспериментальные модели в патологии: учебник / – Пермь. – 2011. – С. 267.

7. Щербинина М.Б., Коссинская С.В., Фатеева Т.В. и соавт. Инсулинома // Клиническая медицина. – 2008. – № 2. – С. 70-76.

8. Gittler R.D., Zucker G., Eisinger R., Stoller N., Amelioration of diabetes mellitus by an insulinoma. N. Engl. J. Med. 1958; 258 (19): 932. (Дата обращения 23.11.2017).

УДК 618.3-008.6-02-092

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГЕСТОЗОВ

Першина И.М., Елисеева А.С.

ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: irina.patrakova.97@mail.ru

Проблемы диагностики и лечения гестоза остаются актуальными проблемами современного акушерства и гинекологии, поскольку их частота не имеет тенденции к снижению и сотавляет от 0,7 до 20,0%, при этом отмечается рост тяжелых, а также малосимптомных и атипично протекающих форм, являющихся причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. До настоящего времени существует множество теорий возникновения гестоза, но основными являются следующие: нарушение адаптации организма беременной на воздействие эндогенных и экзогенных факторов, эндотелиальная дисфункция, системная эндотоксемии, иммуносупрессия в системе «мать-плацента-плод», генетические факторы, повреждение структурно-функциональных свойств клеточных мембран угнетения антиоксидантной защиты клетки. Исследования позволяют многим специалистам избежать и предупредить развитие гестоза и своевременно проводить терапию, направленную на стабилизацию состояния беременных и плода.

Ключевые слова: этиология и патогенез гестоза, беременность.

ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF GESTOSIS

Pershina I.M., Eliseeva A.S.

«Perm State Medical University Academican n.a. Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: irina.patrakova.97@mail.ru

The problems of diagnosis and treatment of gestosis remain actual problems of modern obstetrics and gynecology, because the frequency of gestosis does not tend to decrease and it rises from 0.7 to 20.0%, with the growth of severe as well as low-symptomatic and atypically occurring forms that are cause maternal and perinatal morbidity and mortality. Until now, there is a lot of theories of the appearance of gestosis, but the main are the following: the adaptation of the pregnant woman to the effects of endogenous and exogenous factors, endothelial dysfunction, systemic endotoxemia, immuno-suppression in the mother-placenta-fetus system, genetic factors, damage to the structural and functional properties of cellular membranes inhibiting the antioxidant defense of cells. Studies allow many specialists to avoid and prevent the development of gestosis and to conduct timely therapy aimed at stabilizing the state of pregnant and fetus.

Keywords: etiology and pathogenesis of gestosis, pregnancy.

Беременность (маточная) – это физиологический процесс формирования и развития плодного яйца в полости матки в течении 40 недель. У многих людей беременность ассоциируется с токсикозом, потому что часто этот физиологический процесс сопровождается такой патологией. Что же является ее причиной? Этот вопрос актуален до сих пор, так как нет точных данных о этиологии и патогенезе гестоза [1,2].

Токсикоз беременных – патологическое состояние при беременности, которое связано с развитием плодного яйца, исчезающее в послеродовом периоде [2].

Существует множество теорий возникновения гестоза, но основными являются следующие:

1. Нарушение адаптации организма беременной на воздействие эндогенных и экзогенных факторов;
2. Эндотелиальная дисфункция;
3. Системная эндотоксемия;
4. Иммуносупрессия в системе «мать-плацента-плод»;
5. Генетические факторы;
6. Повреждение структурно-функциональных свойств клеточных мембран путем активации перекисного окисления липидов, вследствие угнетения антиоксидантной защиты клетки [6].

Нет сомнений, что плодное яйцо является основным этиологическим фактором возникновения гестоза, т.к. вне беременности и после ее окончания эти патологические состояния не встречаются.

Общепринятым сегодня является представление о гестозе, как о болезни адаптации. Беременность является большим стрессом для организма женщины, если у матери были какие-либо нарушения функции органов до беременности, то во время нее состояние может еще сильней усугубиться. Таким образом, если произойдет срыв адаптации, то с большой долей вероятности возникнет токсикоз. Гестоз легкой степени может быть квалифицирован как состояние острого стресса; гестоз средней степени тяжести как состояние хронического стресса в фазе напряжения; развитие тяжелых форм гестоза с выраженной клиникой свидетельствует

о срыве компенсаторных реакций организма и развитии фазы истощения хронического стресса [9].

Второй теорией возникновения гестоза является эндотелиальная дисфункция. Патологически протекающая беременность характеризуется изменением продукции эндотелиальных факторов в фетоплацентарном комплексе в сравнении с физиологически протекающей беременностью. Сосудистая дисфункция является патологическим состоянием во время беременности и лежит в основе многих осложнений гестационного процесса (гестоз, фетоплацентарная недостаточность, иммуноконфликтная беременность, внутриутробное инфицирование плода) [3].

Основные признаки развития данной патологии:

- нарушение вазодилятации (снижение синтеза простоциклина, NO, брадикинина);

-повышение чувствительности сосудов к вазоактивным веществам;

-снижение тромбо- резистентных свойств (нарушение синтеза тромбомодулина, тканевого активатора плазминогена, гиперкоагуляция, ДВС);

-активация факторов воспаления (супероксидные радикалы, провоспалительные цитокины);

-угнетение регуляции факторов роста (фактор роста плаценты, сосудисто–эндотелиальный фактор роста) и повышение проницаемости сосудов [6].

Патогенетические основы развития эндотелиальной дисфункции в системе «мать – плацента – плод» закладываются в первом триместре беременности. Наличие, а также сочетание предрасполагающих факторов приводит к активации естественных киллеров эндометрия CD 56+, продукции симметричных антител и переходу на Th 1 тип иммунного ответа. Следствием изменения иммунного гомеостаза в зоне развивающего плодного яйца является неполноценная первая и вторая волна инвазии трофобласта в стенку матки. Неполноценная инвазия ворсин трофобласта в стенку матки приводит к нарушению гестационной перестройки спиральных артерий, сохранению мышечного слоя, неполной замене его фибриноидом. Это способствует сохранению способности спиральных артерий отвечать вазоконстрикцией на сосудосуживающие стимулы. Стойкая вазоконстрикция спиральных артерий приводит к локальной ишемии хориона и является пусковым моментом в развитии эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе, приводящей к нарушению функции плаценты [3].

Локальная ишемия хориона, развивающаяся в результате нарушения процессов ангиогенеза и инвазии трофобласта, приводит к увеличению продукции свободных радикалов и последующему истощению антиоксидантной системы, активации тромбоцитов и выбросу вазоконстрикторных агентов. В результате этих процессов возникает оксидантный стресс, по мнению многих авторов, он является одним из главных активаторов эндотелия. Целесообразно выделить 3 стадии: гиперактивации, напряжения и истощения. Начало ишемии хориона это – гиперактивация эндотелиальной дисфункции. Присоединение локального ДВС – синдрома и стойкой вазоконстикции характиризует стадию напряжения. Возникающие нарушения локального гемостаза приводит к тромбозу межворсинчатого пространства и стадии истощения эндотелиальной дисфункции. [3].

Многие причины, так или иначе, пересекаются друг с другом. К примеру, на трофобластах располагаются антигены HLA отцовского и материнского фенотипа, экспрессия этих антигенов и определяет степень инвазии в слизистую матки. Таким образом, чем более не совместимы мать и отец, тем более васкуляризирована плацента, а это значит, что повышается проницаемость в микроканалы плаценты плодовых антигенов. Далее идет воздействие на спиральные артерии, о которой написано выше [6,7].

Иммунологический фактор очень тесно связан с генетическим. Так гестоз обусловлен недостаточностью распознавания организмом матери аллоантигенов плода и слабой продукции супрессорных факторов. В тканях плаценты и сосудах наблюдаются изменения, напоминающие отторжение аллотрансплантатов. Размеры плода напрямую влияют на клинические симптомы гестоза, на их тяжесть. Поэтому на поздних сроках беременности – развиваются тяжелый токсикозы – такие как эклампсия и преэклампсия [5,7].

Изменения гомеостаза при гестозе во многом идентичны таковым при системном воспалительном ответе. Это указывает на универсальность механизмов их формирования и позволяет нам рассматривать гестоз, как гинекологическую модель системной эндотоксинемии. Последняя связана с гемоциркуляцией липополисахаридов (ЛПС – эндотоксинов грамотрицательных бактерий) и реализацией их биологических

эффектов, как за счет непосредственного деструктивного воздействия на клеточные мембраны, так и через стимуляцию цитокинового каскада. Под воздействием ЛПС через стимуляцию продукции цитокинов и запуск сигнального каскада в ранние сроки беременности нарушается процесс инвазии трофобласта, что является патогенетическим субстратом для развития позднего гестоза. Ранее показано, что гестоз тяжелой степени (преэклампсия) в III триместре при нормальном морфофункциональном состоянии плаценты может развиваться именно в ответ на экзогенное воздействие ЛПС, что связывают с повышением чувствительности организма беременной к инфекционным агентам и их структурным компонентам (ЛПС), а также к фетальным триггерам родовой деятельности. Эндотоксин оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов, активирует фактор Хагемана [4,5,7,8].

У беременных повреждается не только эндотелий, но и ткани почек, печени, сердца, плаценты и других органов, подтверждением чего служит выявление соотвествующих аутоантител в сыворотке крови матери, в пуповинной крови, в околоплодных водах; при гестозах количество значительно увеличивается, что подтверждает тяжелое поражение жизненно важных органов [5,7,8].

Таким образом, все накопленные данные об этиологии и патогенезе гестоза подтверждают полиэтиологичность данного процесса. Исследования по изучению причин токсикоза являются актуальной темой и заслуживают большого внимания, т.к беременность – это физиологический процесс играющий большую роль для продолжения рода. Поэтому при планировании беременности женщины, у которых есть нарушения функционирования, каких-либо органов и систем должны знать о возможности развития гестоза и своевременно проводить лечение и профилактику, направленные на стабилизацию состояния. Большое значение имеет готовность матери к беременности, то есть лечение имеющихся хронических заболеваний и отказ от вредных привычек. Также важно соблюдение диеты и рекомендаций врача [3,6].

Список литературы

1. Ветров В.В. Этиология гестоза с позиции учения о синдроме эндогенной интоксикации // Эфферентная терапия. 2004. Т-10, №2. С.5-10

2. Демин Г.С. Генетические аспекты предрасположенности к гестозу // Ж. акуш. и жен.болезн.. 2007. №56. С.31-36

3. Киселева Н. И. Современные представления о патогенезе гестоза // Вестник ВГМУ. 2004. №3. С.5-13

4. Климов В.А. Эндотелиальная дисфункция при осложненном течении беременности // Сборник научных трудов ассоциации акушеров-гинекологов украины 2014 Выпуск 1/2 (33/34) С.165-167

5. Макулова М.В. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе гестоза // Ж. акуш. и жен.болезн.. 2014. №6. С.44-54

6. Мозговая Елена Витальевна, Зайнулина М. С. Новые решения вопросов гестоза: современная классификация и комплекс профилактических мер для беременных группы риска // Ж. акуш. и жен.болезн.. 2008. №4. С.3-14

7. Поздняков И.М., Юкляева Н.В., Гуляева Л.Ф., Красильников С.Э. Инвазия трофобласта и его роль в патогенезе гестоза // Ж. акуш. и гинекологии. 2008. №6. С.3-6

8. Прокопенко В. М. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза // Ж. акуш. и жен.болезн.. 2007. №4. С.31-36

9. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – С. 110-115.

УДК 615.373:616-07

ХАРАКТЕРИСТИКА И ФУНКЦИИ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ КЛАССА Е

Пеленева Е.С., Потапова И.А.

ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, e-mail: Potapova.ira@mail.ru

В этой статье на основании авторитетных источников рассмотрена важнейшая физиологическая функция IgE, его структура, и основные характеристики, такие как период полураспада, суммарная концентрация в крови и особенности синтеза. Описанцентральный механизм действия иммуноглобулина Е в развитии аллергических реакций немедленного типа с особенностями ее течения при повторном попадании антигена в организм человека. Так же рассмотрено основное отличие IgE, а именно, способность к фиксации на высокоаффинных рецепторах тучных клеток без предварительного образования комплекса АГ – АТ. Помимо этого, говорится о возможности IgE синтезироваться локально в пораженных анатомических образованиях и его потенциальной способности усиливать иммунный ответ при первоначальном воздействии антигена у субъектов, ранее не сталкивающихся с ним.

Ключевые слова: Иммуноглобулин класса Е, сенсибилизация, тучные клетки.

CHARACTERISTICS AND FUNCTIONS OF IMMUNOGLOBULINS E

Peleneva E.S., Potapova I.A.

«Perm State Medical University n.a. Academican Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: Potapova.ira@mail.ru

This article examines the physiological function of IgE, its structure and basic characteristics (the half-life, the total concentration in the blood and the features of synthesis), based on authoritative sources. Described is the central mechanism of the action of immunoglobulin E in the development of allergic reactions of the immediate type with its flow peculiarities with repeated entry of the antigen into the human body. The main difference of IgE, namely, the ability to fix on high affinity receptors of mast cells without preliminary formation of the AG-AT complex, is also considered. In addition, it is talked about the possibilities of IgE is synthesized locally in the affected anatomical formations and its potential ability to enhance immunity in the event of problems before.

Keywords: Immunoglobulin class E, sensitization, mast cells.

Иммуноглобулины (антитела) – антиген-специфические эффекторные молекулы иммунной системы, способные специфически по принципу химической комплиментарности связываться с эпитопами и запускать процессы элиминации антигенов / микроорганизмов и клеток, несущих какой – либо антиген.

Молекулы состоят из 1субъединицы. Тяжелая цепь IgE содержит 4 константных домена. IgE = это мономер с молекулярной массой М =190 кД, включает в себя 2 тяжелые цепи (ε-цепи) и 2 легкие цепи (к -цепи или λ – цепи). ε – цепь, как и μ – цепь, содержит пять доменов: один Vε – и четыре Cε – домена: Cε1 , Cε2 , Cε3 и Cε4 . Домены иммуноглобулинов представляют собой глобулы, образованные двумя слоями, содержащими несколько β -складок. В С – домене β – слои содержат 4 и 3 β-складки, в V-домене – оба слоя состоят из 4 β-складок. Так же особенностью молекулы IgE является отсутствие шарнирного участка [2].

Подклассов IgE человека не обнаружено.

Основная физиологическая функция IgE – защита внешних слизистых оболочек организма путем местной активации плазменных факторов и эффекторных клеток. Антигены инфекционной природы, способные прорвать линию защиты, образованную IgA, будут связываться со специфическими IgE на поверхности мастоцитов, в результате чего они получат команду к высвобождению вазоактивных аминов и факторов хемотакса, что приведет к притоку циркулирующих в крови IgG, комплемента, нейтрофилов и эозинофилов [2].

Иммуноглобулины класса Е по структуре являются γ – глобулинами, вырабатывающимися В – лимфоцитами. Ig E присоединяется к поверхности клетки базофилов и лаброцитов благодаря специфическим рецепторам. Это играет основную роль в развитии реакции ГНТ (гиперчувствительности немедленного типа). При следующем контакте IgE с аллергенами высвобождаются вазоактивные вещества в межклеточное пространство, приводящее к развитию местной воспалительной реакции, проявляющейся в виде кожных высыпаний, сильного зуда, бронхиальной астмы, или формируется системная реакция в виде анафилактического шока.

Образование антител клеток IgE на прямую связано с переключением иммунного ответа на Th2 типа, который в свою очередь преобладает у детей до периода полового созревания. Такой тип имунного ответа характерен для паразитарных инфекций и аллергических реакция 1 (реагинового) типа [1,4].

Синтезироваться IgE начинает на 11 неделе ВУР (внутриутробного развития). Важным отличием является то, что через плацентарный барьер и эпителий он не проникает. Высокий уровень IgE в крови, взятой из пуповины, свидетельствует о наличии у ребенка высокого риска возникновения атопических заболеваний.

У страдающих аллергией уровень IgE увеличен. Его концентрация обычно зависит от длительности заболевания и количества предшествующих контактов с аллергеном.

Ig E обычно вырабатываются в подслизистом слое тканей, которые имеют непосредственный контакт с внешней средой: в коже, дыхательных путях, ЖКТ, в лимфоидных образованиях носоглотки и полости рта, аденоидных вегетациях [3].

Основное отличие IgE – способность к фиксации на высокоаффинных рецепторах (FcεRI) мастоцитов и базофилов без предварительного образования комплекса АГ – АТ. Поэтому реакция АГ – АТ протекает на поверхности этих клеток, что приводит к их активации. В норме активация тучных клеток с их дегрануляцией и выбросом преформированных и вновь синтезированных медиаторов воспаления направлена на развитие локального воспалительного ответа [5,6].

Через низкоафинные рецепторы к Fc – фрагменту IgE – CD23 может реализоваться антителозависимая клеточная цитотоксичность – лизис клеток-мишеней паразитарного происхождения [1,3].

Суммарная концентрация в крови 0,0003 г/л, но это число не отражает общее содержание IgE во всем организме, поскольку в основном он располагается на поверхности тучных клеток и базофилов [2].

Период полураспада (сывороточного Ig E) составляет менее 2 суток, а фиксированного на тучных клетках – 10-14 суток.

АТ клеток IgE – «реагины», до разработки РИА (радиоиммунологического анализа) и ИФА (иммуноферментного анализа) их уровень из-за низкой концентрации определяли в биологических тестах. Большую информативность имеют кожные пробы и провокационные тесты [3,4].

Сенсибилизация организма и производство IgE

Ранее считалось, что сенсибилизация антигена происходит в основном в лимфоидных зародышевых центрах, но IgE-продуцирующие В-клетки, которые подвергаются клональной селекции и созреванию аффинности, также могут быть обнаружены в слизистой оболочке дыхательных путей и в ЖКТ, что приводит к продукции IgE (в дополнение к IgA). У пациентов с пищевой аллергией более высокие концентрации IgE в желудочно-кишечном тракте, чем у здоровых людей. Такие данные подтверждают вывод о том, что IgE может производиться локально В – клетками в лимфоидной ткани, связанной с кишечником, а также в лимфатических узлах людей с пищевой аллергией, сезонным или многолетним аллергическим ринитом или атопической или неатопической астмой.

Эти наблюдения показывают, что большая часть IgE, ответственная за «органоспецифические» аллергические расстройства, может быть произведена локально в пораженных анатомических образованиях, что также может быть нишами выживания для долгоживущих клеток, секретирующих IgE-антитело.

Действительно, концентрации IgE в периферической крови обычно намного ниже, чем концентрации любого другого изотипа 1 иммуноглобулина. Эти данные также свидетельствуют о том, что локально продуцируемый IgE может быть патогенным, по крайней мере, в некоторых случаях так называемой неатопической астмы (то есть, астма, при которой IgE – зависимые аллергические механизмы не считаются ключевыми) при обстоятельствах, в которых трудно измерить количество ключевых IgE-антител системно и у индивидуумов, у которых не было обнаружено триггерного антигена [7].

Растущее количество доказательств свидетельствует о том, что IgE – антитела и тучные клетки могут служить не только эффекторами немедленной гиперчувствительности у субъектов с установленной чувствительностью, но также и в качестве усилителей при первоначальном воздействии антигена у субъектов, ранее не сталкивающихся с ним, потенциально обеспечивая начальные сигналы для зарождающихся ответов Th2 и антител. IgE индуцирует образование тучных клеток как индуцирующих Th2, так и DC-активирующих цитокинов [7,8].

IgE и тучные клетки усиливают иммунную чувствительность при контактной чувствительности. Используя модель астмы, не содержащую адъювантов, было выяснено, что индукция воспаления дыхательных путей и гиперреактивности бронхов сильно усиливается тучными клетками в слизистой оболочке дыхательных путей. Дополнительные доказательства того, что эффекторные клетки аллергических реакций могут независимо функционировать в качестве индукторов иммунной сенсибилизации, исходят из исследований, подразумевающих базофилы (которые, подобно тучным клеткам, являются FcRRI +) в качестве ранних драйверов расширения Th2 клеток [8].

IgE – антитела и тучные клетки могут служить не только как эффекторы пищевой анафилаксии, но также и как важные ранние индукторы ответов Th2-клеток и супрессоры ответов клеток Treg на пищевые аллергены, то есть фармакологическая блокада IgE может принести пользу пациентам с пищевой аллергией [8].

Список литературы

1. Новиков, Д.К. Медицинская иммунология: учебное пособие для студентов медицинских вузов / Д. К. Новиков; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Витебский государственный медицинский универсиетет. – [3-е изд., перераб. и доп.]. – Витебск: [ВГМУ], 2002. – 234 с.

2. Петреня Н.Н. Содержание общего сывороточного иммуноглобулина Е и физиологическая значимость реагинового механизма иммунной защиты у детей и взрослых на севере европейской территории России: дис. канд. биолог. наук: 03.00.13. – Архангельск, 2005. – 87с.

3. Прилуцкий, А.С. Уровни иммуноглобулина Е в сыворотке крови здоровых лиц различного возраста и больных отдельными заболеваниями/А.С. Прилуцкий, Э.А. Майлян, В.В. Коваленко и др. // Журнал Здоровье ребенка. – 2006, 2. – 1. с. 22-25.

4. Ройт А., Брюсстофф Дж., Мейл Д. Иммунология – М.: Мир, 2000. – 592 с.

5. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 267 с.

6. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, Fiocchi A, Chiang W, Beyer K, Wood R и др. ICON: The Journal of allergy and clinical immunology. 2012; 129: 906-920.

7. Cetre C., Pierrot C., Maire E., Capron A., Khalife J. Interleukin-13 and IgE production in rat experimental schistosomiasis // Eur. Cytokine Netw.- 2000. – Vol.ll. – P. 241-249.

8. Platzer B, Ruiter F, van der Mee J, Fiebiger E. Soluble IgE receptors–elements of the IgE network. Immunol. Lett. 2011; 141: 36-44.

УДК [616.5-002.525.2-06+616.151.5-06]:618.396

ВОЛЧАНОЧНЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Роженцева Д.А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: dasha.rozhentseva@yandex.ru

Беременность – состояние организма женщины, во время которого происходит мобилизация всех функциональных резервов. Именно в этот период организм наиболее подвержен воздействию различных неблагоприятных факторов, которые негативно влияют не только на течение беременности, но и на формирование плода. Одним из таких опасных условий является наличие в крови, планирующей беременность или беременной женщины, волчаночного антикоагулянта. Волчаночный антикоагулянт – группа антител, направленных против собственных белков плазмы крови и фосфолипидов на поверхности мембран многих клеток. Чаще его появлению предшествуют аутоиммунные патологии: системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром. Повышение волчаночного антикоагулянта в организме беременной женщины приводит к тромбозам магистральных сосудов, сосудов плаценты и пуповины. В результате чего возникает внутриутробная гипоксия плода, которая в свою очередь вызывает его гибель, ранние самопроизвольные выкидыши, замершую беременность и отслойку плаценты с массивным кровотечением. Ранняя диагностика и лечение позволяют своевременно выявить тромбозы пупочных сосудов и сосудов плаценты, предупредить осложнения в период беременности.

Ключевые слова: ВА, АФС, СКВ, тромбоз, беременность, плод, гипоксия.

LUPUS ANTICOAGOLANT IN MISCARRIAGE PREGNANCY

Rozhentseva D.A.

«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: dasha.rozhentseva@yandex.ru

Pregnancy is the condition of the woman's body, during which all functional reserves are mobilized. It is during this period that the body is most exposed to various adverse factors that affect not only the course of pregnancy, but also the formation of the fetus. One of these dangerous conditions is the presence in the blood, planning pregnancy or pregnant woman, lupus anticoagulant. Lupus anticoagulant is a group of antibodies directed against own proteins of blood plasma and phospholipids on the surface of membranes of many cells. It is often preceded by autoimmune pathology: systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Increasing lupus anticoagulant in the body of a pregnant woman leads to thrombosis of the main vessels, vessels of the placenta and umbilical cord. As a result, there is a intrauterine hypoxia of the fetus, which in turn causes its death, early spontaneous miscarriages, frozen pregnancy and detachment of the placenta with massive bleeding. Early diagnosis and treatment allow timely detection of thrombosis of umbilical vessels and vessels of the placenta, to prevent complications during pregnancy.

Keywords: LA, APS, SLE, thrombosis, pregnancy, fetus, hypoxia.

Актуальность

Во время беременности в организме женщины происходят значительные изменения в системе гемостаза: повышается уровень фибриногена и протромбиновый индекс, увеличивается содержание факторов внутреннего прокоагулянтного звена: II, V, VIII, IX, X, XI, XII. Однако, существуют факторы, способные вызвать нарушение коагуляции. Одним из таких опасных факторов, отрицательно влияющих на течение беременности, является наличие в организме женщины волчаночного антикоагулянта (ВА). ВА – иммуноглобулин класса G (IgG), относящийся к группе АТ и вырабатываемый организмом для нейтрализации собственных фосфолипидов, имеющих отрицательный заряд, и комплексов с белками, участвующих в свертывании крови.

Самопроизвольное прерывание беременности у женщин, содержащих в крови ВА, происходит между 14 и 18 неделями второго триместра беременности, реже в первом и третьем триместре.

Во время беременности тромботические осложнения составляют до 0.7%, в послеродовом периоде до 3.2%.

В 1946 году P.M.Aggeler впервые на фоне тромбоцитопенической пурпуры и гипокоагуляции описал возникновение тромбоза. Позднее, с 1963-1965 годы E.J.Bowie и D.AIarcon-Segovia обнаружили и предоставили своеобразный симптомокомплекс: язвы на стопах, сочетающиеся с тромбоваскулитом и дегитальным некрозом. В 1975 году, проводя свои исследования на острове Ямайка, британский ревматолог G.R.V.Hughes отметил наличие ложноположительной реакции на сифилис у больных с острой менингомиелопатией. Ревматолог выдвинул предположение об иммунологической основе болезни. Через три года комплекс симптомов, характеризующийся наличием ложноположитель-

ной реакции на сифилис, геморрагической капилляропатией и венозных тромбозов, был назван «переферический сосудистый синдром, перекрещивающийся с системной красной волчанкой». Именно тогда, был обнаружен IgG – представляющий группу антител иммунной системы, которые реагируют с фосфолипидами, деактивируя их. Данный иммуноглобулин был назван – «волчаночный антикоагулянт», выявлявшийся при аутоиммунном заболевании системная красная волчанка (СКВ).

В России изучение и выявление ВА началось в период обследования больных с СКВ, которое проводили известные отечественные ревматологи: Е. Насонов и З. Алекберова.

Причиной повышение титра волчаночного антикоагулянта во время беременности может являться наличие вирусных инфекций: краснуха, цитомегаловирус, аденовирус, вирус гепатита С, Herpes zoster; бактериальных инфекций: стрептококковые и стафилококковые, туберкулез, хламидиоз; и паразитарных: токсоплазмоз, малярия. Не исключено и действие генетического фактора, связанного с главным комплексом гистосовместимости HLA-DRw53, HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*07, HLA-DRB1*130. Нарушение гормонального фона у женщин до беременности в виде гиперандрогении, повышения лютеинизирующего гормона, гиперинсулинемии, снижения прогестерона способствует увеличению ВА в крови. В группу риска входят и пациентки, имеющие в своем анамнезе ревматоидный артрит, ишемическую болезнь мозга, СПИД, язвенный колит и болезнь Крона, злокачественные новообразования, тромьофилии, поликистоз яичников, гипергомоцистеинемия.

В 40% случаев основной причиной повышения волчаночного антикоагулянта является СКВ и в 20% – антифосфолипидный синдром (АФС).

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное ревматическое заболевание, в основе патогенеза которого лежат дефекты иммунорегуляции, приводящие к неконтролируемой гиперпродукции антител к компонентам собственных тканей и развитию хронического воспаления, затрагивающего многие органы и системы [4]: кожа, ее придатки и слизистые оболочки полости рта и носа, конъюнктива, гениталии, опорно-двигательный аппарат, органы дыхания, сердечно-сосудистая система, органы желудочно-кишечного тракта, мочевыделительная и репродуктивная системы.

Данному заболеванию подвергаются лица 14-65 лет. До 80-90% составляют женщины, в возрасте 18-35 лет, что связано с особенностями женского организма: повышенная склонность к продукции глобулинов, во время менструации образуются антитела (АТ) к отторгаемым клеткам эндометрия, повышение уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона, пролактина, беременность и роды, прием оральных контрацептивов. Частота СКВ при беременности составляет 1 случай на 660-2952 родов в России, соотношение родоразрешений колеблется в пределах 1:1500 [5].

Впервые в 1955 году Y.A. Merrill с соавторами опубликовал один из первых обзоров «СКВ и беременность», где было описано 84 беременностей из которых 47% протекали с обострениями, приводившими к потере роженицы, а 36% приводили к гибели плода. Во избежание таких рисков, женщинам с СКВ беременность не рекомендовалась. Со временем, при изучении этиологии, патогенеза, течения, диагностики заболевания и его раннего начала лечения вынашивание беременности при СКВ стало более благоприятным.

ВА – главный признак проявления антифосфолипидного синдрома (АФС). АФС-аутоиммунный синдром, характеризующийся появлением в крови антифосфолипидных АТ. Так же является вторичным синдромом при СКВ. Клиническая картина характеризуется тромбозом дуги аорты и сонной артерии, сосудов кожи и легких женщины, сосудов плаценты. В течении синдрома выделяют два периода. Подострый, характеризующийся постоянными мигренозными головными болями, тромбозами, временной потерей зрения, тромбофлебитами и первичным невынашиванием беременности. В остром периоде наблюдаются транзиторные ишемические атаки, эпилептические приступы, возникающие в результате поражения клапанов сердца.

В основе патогенеза волчаночного антикоагулянта лежит его взаимодействие с отрицательно заряженными фосфолипидами тромбоцитов и эндотелия. Эпитопом такой реакции является плазменный белок b2-гликопротеид 1 (b2-ГП1). Белок участвует не только в образовании белково-липидного комплекса, но и в реакции связывания системы комплимента.

b2-ГП1 состоит из пяти доменов. Первые четыре имеют в своем составе до 60 аминокислот: I- 60, II – 61-120, III – 121-180,

IV – 181-240. В состав V домена входит 82 аминокислоты (241-322) и группа положительных аминокислот.

При длительной циркуляции или периодической рециркуляции белково-липидных комплексов (b2-ГП1 + фосфолипид) происходит активация реактивных CD4 Т-лимфоцитов, которые через В-клетки стимулируют синтез патологических антител против названных комплексов. CD4 Т-лимфоциты распознают иммунодоминантный кластер аминокислот (276–290) пятого домена. После их контакта в организме образуется клон реактивных Т-клеток (p 276–290 reactive T-cell clones) [1].

Аминокислоты I домена соединяются с IgG, антитела которого направлены против фосфолипидсвязывающего протеина аннексина-2, входящего в состав сосудистого эндотелия. Повреждение эндотелиальных клеток сопровождается высвобождением фактора Виллебранда, фибронектина, уменьшением простациклина, нарушается функциональная активность тромбомодулина, происходит нарушение в системе протеинов С и В, участвующих в инактивации Va и VIII фактора свертывания, что приводит к тромбинемии [6]. Активация моноцитов возрастает в результате аутоиммунного процесса, что способствует усилению клеточного апоптоза с образованием большого количества тканевого фактора, запускающего коагуляционный каскад.

Нарушение коагуляции приводит к расстройству кровообращения в системе мать-плацента-плод. Наиболее опасное состояние представляет собой плацентарную недостаточность, возникающую в результате тромбоза межворсинчатого пространства плаценты. Свежий тромб в своем составе имеет фибрин и эритроциты, среди которых есть клетки с ядрами, указывающие на причастность крови плода в образовании тромботического сгустка. Ворсины в тромбе отсутствуют, он находится между ними и раздвигает их. В результате чего происходит очаговое замедление кровотока – массивный субхориальный тромбоз, приводящий к гипоксии плода.

Посредством пуповины осуществляется связь плода с организмом матери. Она представлена двумя артериями, участвующими в венозном оттоке и одной веной, доставляющей кислород и питательные вещества. В 87% случаев облитерирующий тромбоз происходит в пупочной вене, в связи с тем, что она – основной источник оксигенирующей крови. Нарушение тока крови по пуповине ведет к кислородному голоданию плода.

При длительной гипоксии активируется мозговой и корковый слой надпочечников, увеличивается выброс катехоламинов, вазоактивных веществ, эритроцитов, повышается объем циркулирующей крови. В этот момент клиническая картина характеризуется усилением двигательной активности плода и тахикардией. [2] Централизация и перераспределение кровотока к мозгу, сердцу, надпочечникам приводит к снижению периферического кровообращения в кишечнике, легких, почках, коже. Возникает ишемия органов, на фоне которой открывается анальный сфинктер и меконий выходит в околоплодные воды. Вследствие истощения коры надпочечников у плода появляются аритмия, брадикардия и ослабевает двигательная активность. Снижение минутного объема крови вызывает коллапс и гиповолемию с образованием тромбов, следствием чего становится ДВС-синдром и внутриутробная гибель плода. В конечном счете, в результате внутриутробной гипоксии происходит ранний самопроизвольный выкидыш, реже самопроизвольные роды, замершая беременность, отслойка плаценты с массивным кровотечением.

Увеличение количества волчаночного антикоагулянта и укорочение времени свертывания крови являются причиной артериальных и венозных тромбозов в организме матери и плаценте, ранними или поздними, а также первичными выкидышами.

При обращении к врачу женщины, планирующей беременность, специалисту целесообразно узнать о наличии акушерской патологии (спонтанные аборты на ранних и поздних сроках беременности) и тромбозов различной локализации не только у пациентки, но и ее ближайших родственников. Необходимо уточнить о наличии в анамнезе нарушений мозгового кровообращения, тромбоэмболии легочной артерии, утолщения или дисфункции клапанов сердца. Одним из лабораторных исследований является определение ВА с целью своевременного выявления и предупреждения развития тромбозов вен и артерий плаценты и в организме матери. К показаниям для проведения данного теста относятся: СКВ, тромбоз глубоких вен и артерий, АФС, нарушения кровообращения головного мозга, сердечно-сосудистые заболевания, невынашивание беременностей, тромбоцитопения, злокачественные новообразования, ложноположительная реакция Вассермана, длительный прием оральных контрацептивов. При положительном результате тест про-

водят повторно через три месяца. Во время беременности определение показателя проводят каждый триместр с целью предупреждения осложнений во время вынашивания плода и своевременного предотвращения кровотечения в родах. Норма ВА в крови составляет 0.8-0.12 условных единиц.

При обследовании во время беременности необходимо обращать внимание на наличие гестационных осложнений: хорею беременных, HELP-синдром (увеличение печеночных ферментов, гемолиз, тромбоцитопения), гестоз (преэклампсию и эклампсию), часто возникающих на фоне повышения волчаночного антикоагулянта в крови женщины [3].

Инструментальные методы исследования направлены на выявление тромбозов не только при планировании беременности, но и во время, и включают в себя: УЗИ, доплер Эхо-КГ, ЭКГ, КТ, МРТ, ангиографию.

Лечение беременных женщин с повышенным содержанием ВА осуществляется в специализированных медицинских учреждениях под строгим наблюдением специалистов с контролем показателей гемостазиограммы. Медикаментозная терапия направлена на устранение главного патологического звена, влияющего на гемостаз. Снижение активности иммунных процессов достигается путем применения глюкокортикоидов, а антиагреганты и антикоагулянты назначают для профилактики тромбообразования. Целесообразно применение эстрогенов и токолитиков с целью улучшения маточно-плацентарного кровотока. Плазмаферез направлен на уменьшение активности свертывания крови и снижение дозы лекарственных препаратов. Глюкоза, витамин С и витамины группы В назначают для повышения устойчивости плода к гипоксии.

Без своевременного оказания медицинского лечения у 90-95% женщин наступает гибель плода.

Список литературы

1. Данилов И.П. Патогенез антифосфолипидного синдрома: новый взгляд на проблему//Журнал «Медицинские новости». 2007. № 11. С. 27-28.

2. Комплексное соединение 6-метилурацила с янтарной кислотой, проявляющее антигипоксическую активность и способ его получения: пат. 2259357 Рос. Федерация: МПК7 C 07 D 239/22/ Кривоногов В. П., Мышкин В. А., Ибатуллина Р. Б., Чернышенко Ю. Н., Козлова Г. Г., Савлуков А. И., Абдрахманов И. Б., Гуляева И. Л., Мышкин И. В.// Патент Российской Федерации № 2259357 Р.Ф.: МПК7 C 07 D 239/22. Приоритет изобретения от 21 июля 2003 г.; заявитель и патентообладатель Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека Минздрава РФ. – № 2003122994/04; заявл. 21.07.03; опубл. 27.08.05, Бюл. № 24. 6 с.

3. Кошелева Н.М., Хузмиева С.И., Алекберова З.С. Системная красная волчанка и беременность. II. Влияние системной красной волчанки на исход беременности // Журнал «Научно-практическая ревматология».2006. №2. С52-59.

4. Насонов Е. Л., Насонова В. А. Ревматология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 720.

5. Шехтман М. М. Ревматология: Беременность и системные заболевания соединительных тканей. М.: Медицина, 1985. С. 67-69.

6. Экспериментальные модели в патологии: учебник / В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. Пермь: Перм. гос. нац. исслед. ун-т., 2014. 324 с.

УДК 616.8-009.836

ИНСОМНИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, МОДЕЛИ ПАТОГЕНЕЗА, ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Савочкина Д.И.

ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, e-mail: DSavochkina@yandex.ru

В наши дни нарушения сна рассматриваются как медицинская, социальная и экономическая проблемы. Это происходит из-за того, что у людей с плохим сном отмечается пониженная трудоспособность и работоспособность, снижается качество жизни людей. Одной из разновидностей нарушений сна является инсомния. Она определяется как синдром, который характеризуется наличием повторяющихся нарушений начала, продолжительности и качества сна, возникающие, несмотря на наличие достаточных условий и количества времени для сна, и проявляющихся различными нарушениями дневной деятельности. Бессонница (инсомния) является наиболее распространенной формой среди населения в целом, а также часто встречается в медицинской практике. В данной статье рассмотрены основные модели патогенеза инсомнии, а также статистика распространения бессонницы среди трех возрастных групп (школьники, студенты, взрослые).

Ключевые слова: инсомния, статистика, школьники, студенты, взрослые.

INSOMNIA: DEFINITION, MODELS OF PATHOGENESIS, FREQUENCY OF MEETING IN DIFFERENT AGE GROUPS

Savochkina D.I.

«Perm State Medical University n.a. Academican Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: DSavochkina@yandex.ru

Today, sleep disorders are seen as medical, social and economic problems. This is due to the fact that people with poor sleep are underdeveloped and work capacity, the quality of people's lives is declining. One type of sleep disturbance is insomnia. It is defined as a syndrome that is characterized by the presence of recurring disorders in the onset, duration and quality of sleep that occur, despite the availability of sufficient conditions and the amount of time for sleep, and manifested by various disturbances in daytime activity. Insomnia (insomnia) is the most common form among the general population, and is also often found in medical practice. In this article, the main models of the pathogenesis of insomnia, as well as statistics on the spread of insomnia among the three age groups are examined.

Keywords: insomnia, statistics, schoolchildren, students, adults.

Согласно Международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра (МКРС-3), опубликованной в 2014 г., инсомния определяется как синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающих, несмотря на наличие достаточных условий и количества времени для сна, и проявляющихся различными нарушениями дневной деятельности [8]

Существует много различных моделей патогенеза инсомнии [7]. Самые известные из всех: физиологическая, когнитивная, поведенческая и нейрокогнитивная.

Физиологическая модель предполагает, что хроническая бессонница может быть вызвана условиями, при которых у пациента проявляются признаки возбуждения до или во время сна, что несовместимо с хорошим непрерывным сном. Эта модель предполагает, что физиологическое возбуждение и сон – это несовместимые вещи. К примеру, нервное состояние перед экзаменом ухудшает качество сна и его длительность. Исследования, которые оценивали физиологическое возбуждение, включали основные психофизиологические показатели, скорость метаболизма во всем теле, вариабельный сердечный ритм, который изменяется в результате приема кофеин- содержащих продуктов, нейроэндокринные нарушения.

Как и физиологическая модель, когнитивная модель предполагает, что причиной бессонницы является возбуждение, и что сон и возбуждение являются взаимоисключающими факторами. В отличие от предыдущей модели, эта основана на беспокойстве и размышлении перед сном и во время сна.

На схеме видна первичные причины инсомнии (стресс, проблемы, навязчивые мысли и тревога), то есть факторы, которые вызывают когнитивное напряжение, а также физическое. Трудность поддержания сна является одним из главных инсомнии при данной модели патогенеза, при этом неудовлетворенность качеством сна выходит на второе место, так как нет возможности поддерживать стабильный сон. Плохое качество сна проявляется в виде поверхностного сна.

При этом усиливается раздражительность, дневная сонливость, а также беспокойство в отношении сна. Чем выше беспокойство, тем больше проявляются нарушения: проблемы с засыпанием, поддержание сна или проявление поверхностного сна. Так, по этой модели, представляет инсомния, а порочный круг приводит к хроническому течению.

Поведенческая модель предполагает, что разнообразные психофизиологические факторы ускоряют развитие бессонницы, хроническая инсомния является результатом поведения человека [7]. В эту теорию включают три модели патогенеза: модель гигиены сна, модель контроля стимулов, модель Шпильмана [7].

Модель гигиены сна говорит о том, что определенное поведение может либо способствовать сну или наоборот быть с ним несовместимым. Изменение поведения, способствует изменению сна.

Модель контроля стимулов основывается на том, что ответная реакция на какой-то определенный стимул может быть жесткая. Зная, что конкретный стимул вызовет такую реакцию, можно контролировать условия появления стимулов, предшествующих определенной реакции. То есть легче контролировать стимул, который влияет на человека, чем контролировать поведение, которое было вызвано этим стимулом.

Модель Шпильмана или модель «3-х П» основана на взаимодействии трех факторов: предрасполагающий, провоцирующий, поддерживающий. Острая бессонница, согласно этой модели, возникает в результате действия двух факторов: предрасполагающего и провоцирующего, то есть стресса. А хроническая форма инсомнии будет развиваться в результате действия поддерживающего фактора [2].

К предрасполагающим факторам можно отнести биологические (генетическая предрасположенность, повышение скорости метаболизма, тонуса симпатической нервной системы), психологические факторы (повышенная тревожность, особенности личности, склонность к руминации – навязчивым мыслям), социальные, поведенческие. Неблагоприятный фон также создают работа в ночное время и несоблюдение правил гигиены сна. Наличие этих факторов не означает, что инсомния обязательно разовьется. К провоцирующему фактору относится стрессовое воздействие. У предрасположенного человека инсомнию способен вызвать стресс любой силы и любой природы. Поддерживающими факторами являются эмоциональная и соматическая гиперактивация, формирование неправильных представлений о сне и поведенческих реакций, нарушение ассоциаций между постелью и сном. Но эффективность этих факторов в отношении субъективных характеристик сна достигает лишь 50%. Этот феномен был объяснен дополнением еще одним фактором – Павловским подкреплением [2]. Этот фактор заключается в том, что неправильное поведение в постели – посторонняя деятельность, тревожные мысли о сне, счет времени, оставшегося на сон, страхом бессонницы, мысли о нарушении завтрашнего дня из-за бессонницы разрушают рефлекс засыпания и вызывает формирование негативной связи между постелью и сном. То, что раньше вызывало расслабление и засыпание, начинает вызывать неприятные и мысли, что приводит к возбуждению и человек не может спать [2].

На основании модели Шпильмана была создана нейрокогнитивная модель, которая также включает в себя три фактора. Помимо этого, поддерживающие факторы включают функциональные изменения, происходящие на уровне высших корковых структур, на уровне ЦНС, а также на уровне соматических органов и систем – гиперактивацию. Это проявляется в том, что система бодрствования работает в повышенном режим, в результате наступают нарушения сна, частые ночные пробуждения, ранние пробуждения, при этом отсутствует поведенческий фактор инсомнии [7].

Таким образом, приведенные выше модели патогенеза могут дать представление о патофизиологии инсомнии. Повышенное возбуждение в разных сферах (поведенческой и когнитивно-эмоциональной) и на разных уровнях нервной системы (вегетативном или центральном). Повышенное возбуждение приводит к усилению частоты сердечных сокращений, появлению различных вариантов сердечного ритма, усилению метаболизма, увеличению температуры тела, увеличению уровня секреции стрессовых гормонов, повышению активности симпатической системы, а также гипоталамо-гипофизарной регуляции сна и бодрствования [5].

Распространенность инсомнии зависит от способа опроса. При использовании в качестве критерия наличия инсомнии положительного ответа на вопрос «Довольны ли Вы своим сном?» или подобных ему, 8-18% респондентов отвечают утвердительно. При добавлении вопроса о наличии сопутствующих

нарушений дневного бодрствования, в такой инсомния форме выявляется в 9-15% случаев [6]. При использовании наиболее строгого критерия инсомнии из классификации психических расстройств DSM-IV распространенность этого состояния в общей популяции оценивается в 4-6% [4]. В отечественном исследовании распространенности инсомнии, проводившемся среди городского и сельского населения Чувашской республики в 2011 г., 20% респондентов ответили утвердительно на вопрос о наличии у них частых или постоянных нарушений сна [1]. В исследовании распространенности инсомнии у мужчин среднего возраста, проведенном в 1994 г., доля лиц, считавших свой сон «плохим» и «очень плохим», составила 8,7% [3].

Женщины страдают инсомнией в 1,5 раза чаще мужчин. Это преобладание сохраняется во всех возрастных группах, включая детей. С возрастом частота выявления инсомнии увеличивается, так с каждым десятилетием жизни она увеличивается на 10%. В отечественном исследовании распространенность частых или постоянных нарушений сна в популяции лиц в возрасте 60-94 лет составила 32,9% [3].

В исследовании принимало участие 113 человек, которые были разделены на 3 возрастные группы. Первая группа «Школьники» составляет 52 человека возрастом от 14 до 17 лет, из них 32 человека женского пола и 22 человека мужского пола. Вторая группа «Студенты» составляет 44 человека возрастом от 18 до 24 лет, из них 34 человека женского пола и 10 человек мужского. И третья группа «Взрослые» возрастом от 32 до 45 лет составляет 17 человек, из которых 5 человек женского пола и 12 человек мужского пола (рис. 1).

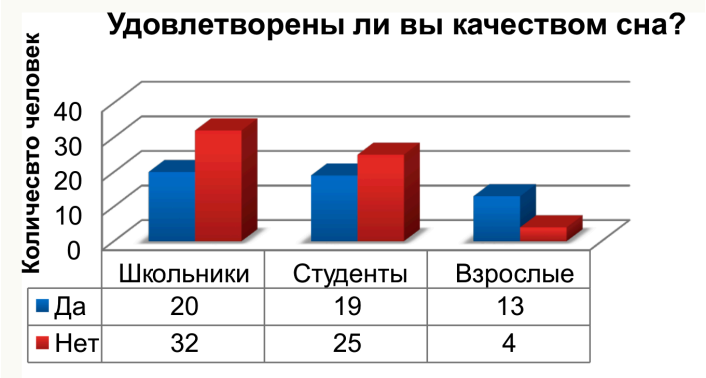
	Школьники	Студенты	Взрослые
Всего	52	44	17
Мужчины	20	10	12
Женщины	32	34	5

Рис.1. Диаграмма «Распределение в группы по возрастному показателю»

Средняя продолжительность ночного сна у группы «Школьники» составила 6,3 – 7,3ч, у группы «Студенты» – 5,5-6,5ч, у группы «Взрослые» – 6,4-7,4ч (Рис.2).

	Школьники	Студенты	Взрослые
2-3ч	0	2	0
4-5ч	5	12	0
6-7ч	22	26	9
7-8ч	24	2	8
9-10ч	1	1	0
13-14ч	0	1	0

Рис.2. Диаграмма «Продолжительность сна»



	Школьники	Студенты	Взрослые
Да	20	19	13
Нет	32	25	4

Рис 3. Диаграмма «Удовлетворены ли вы качеством сна?»

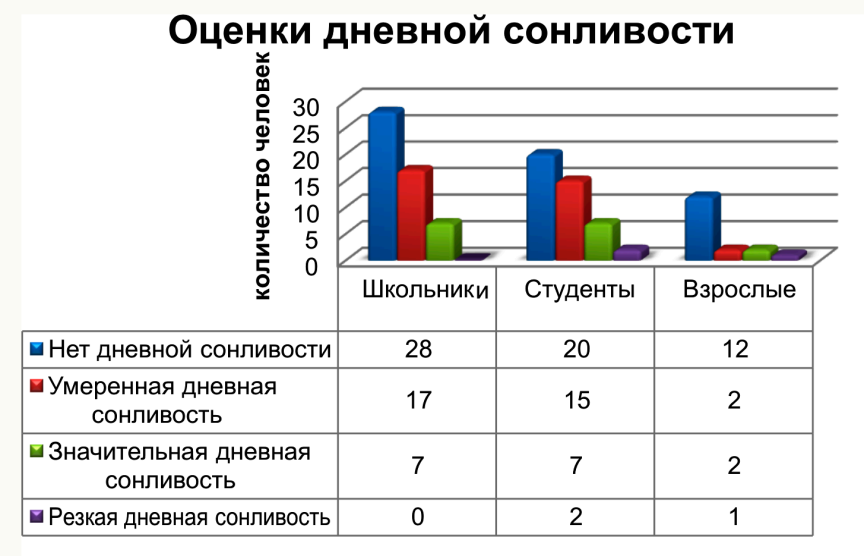
	Школьники	Студенты	Взрослые
Нет бессонницы	10	17	14
Незначительная бессонница	38	23	2
Средняя тяжесть инсомнии	3	4	1
Тяжелая тяжесть инсомнии	1	0	0

Рис.4. Диаграмма «Шкала оценки тяжести инсомнии»

На вопрос «Удовлетворены ли вы качеством сна?» 54% всех респондентов дали отрицательный ответ. Из них 28,3% – «Школьники», 22,1% – студенты и 3,5% – студенты. Если рассматривать конкретные группы, то 61,5% «Школьников», 56,8% «Студентов» и 23,5% «Взрослых» ответили «Нет» (Рис.3). Немного больше половины удовлетворены качеством сна, а остальные не удовлетворены, что не соответствует статистики, о которой сказано выше.

Эти данные подтверждаются результатами субъективной оценки сна, которая была проведена с использованием двух анкет: « Шкала оценки тяжести инсомнии (По Ch. Morin) « и « Эпвортская шкала оценка дневной сонливости». По результатам первой анкеты было выявлено, что 73% «Школьников» имеют незначительную бессонницу, 5,7% – среднюю степень инсомнии и 1,9% – тяжелую тяжесть инсомнии. (Рис.4) Человек с тяжелой степенью инсомнии в анкете отметил, что 3-4 в месяц работает ночью, и 6-7 раз в неделю переедает на ночь. ИМТ в пределах нормы (19,5). Отмечает частые и долгие ночные пробуждения, а также раннее пробуждение. При такой форме инсомнии у данного человека не наблюдается дневная сонливость. Это можно объяснить тем, что организм обладает высоким уровнем защитно-приспособительных реакций ввиду молодого возраста. У студентов тяжелая форма отсутствует. 9% студентов имеют среднюю тяжесть инсомнии, 52,2% – незначительную бессонницу и 38,8% не имеют бессонницу. У большинства взрослых (82,3%) нет бессонницы, 5,8% (1 человек) имеют среднюю тяжесть инсомнии, у остальных наблюдается незначительная бессонница.

Оценив дневную сонливость, были получены следующие результаты. Больше половины школьников не имеют признаков дневной сонливости (53,8%), у 33% наблюдается умеренная дневная сонливость, остальные имеют значительную дневную сонливость, при этом они считаю, что их сон некачественный и тяжесть инсомнии незначительная или средняя (рис.5).



	Школьники	Студенты	Взрослые
Нет дневной сонливости	28	20	12
Умеренная дневная сонливость	17	15	2
Значительная дневная сонливость	7	7	2
Резкая дневная сонливость	0	2	1

Рис. 5. Диаграмма «Оценка дневной сонливости»

Снотворные препараты принимали лишь 2 респондента из всех (1,7%): один относится к группе «Школьники», второй к группе «Студенты». Этот показатель можно опустить.

В данной работе представлены результаты опроса о качестве сна школьников, студентов и взрослых. Было показано, что обычная продолжительность сна составляет 6-7 часов у школьников, 5-6 часов – у студентов и 6-7 часов – у взрослых. Норма сна у школьников составляет около 9 часов, у восемнадцатилетнего студента – 8 часов. Увеличивается возраст – уменьшается продолжительность сна, и к 60 годам составляет около 6 часов сна в сутки [3]. Таким образом, у школьников наблюдается уменьшение продолжительности сна, это можно связать с тем, что большинство подростков и играют в компьютерные игры, а другая часть допоздна делает уроки. У студентов также наблюдается уменьшение продолжительности, что объясняется тем, что большинство респондентов являются студентами медицинского университета. Взрослые укладываются в норму.

Тяжесть инсомнии наиболее выражена в группе «Школьники». Можно предположить, что это связано с нецелесообразным режимом дня (например, занятие домашним заданием в ночное время), отсутствием физических нагрузок и неправильным питание. Для выяснений конкретных причин требуется дополнительное исследование. Дневная сонливость наблюдается у студентов больше, чем у других групп. Это можно связать с загруженной учебой, отсутствие свободного времени. Также требуется дополнительное исследование для установления причин.

Список литературы

1. Голенков А.В., Полуэктов М.Г. Распространенность нарушений сна у жителей Чувашии (данные сплошного анкетного опроса). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 6. С. 64-67.

2. Полуэктов М.Г., Пчелина П.В. Современные представления о механизмах развития и методах лечения хронической инсомнии.2016. РМЖ(№7), 448-452.

3. Стрыгин К.Н., Полуэктов М.Г. Инсомния. Журнал «Медицинский совет». 2017.Неврология. С.52-58.

4. Черцова А.И., Прокопенко Л.А. Сон и его продолжительность // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – № 5-4.; URL: https://eduherald.ru/ru/article/view?id=13983 (дата обращения: 27.01.2018).

5. Baldwin C., Ervin A., Mays M. et al. Sleep disturbances, quality of life, and. J Clin Sleep Med (6:2), 2016.P. 176-183.

6. Lichstein K.L., Taylor D.J., McCrae C.S., Petrov M.E. Insomnia: epidemiology and risk factors. In Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. (eds.) Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier. 2016. P. 761-768.

7. Michael ML. Etiology and Pathophysiology of Insomnia. (In Principles and practice of sleep medicine. Kryger M, Roth T, Roth T,Dement WC, eds). Elsevier, Inc.: Philadelphia, 2016: P.769-784.

8. Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D. et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. J Clin Sleep Med(4:5). 2008. 487-504.

УДК 612.017.3

DRESS- СИНДРОМ (DIHS-СИНДРОМ): ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, СИМПТОМЫ

Савочкина Д.И.

ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, e-mail: DSavochkina@yandex.ru

Синдром гиперчувствительности к лекарственному препарату является редкой, потенциально угрожающей для жизни побочной реакции на препарат. Это заболевание проявляется как у взрослых, так и у детей. Впервые было описано в начале 1930-х гг. у пациентов, которые принимали противосудорожные препараты. На протяжении долгого времени возникновение этого заболевания связывали с приемом фенибута, который в то время стал легко доступным. После были описаны случаи, связанные с применениями других препаратов. В данной статье рассмотрены причины появления DRESS-синдрома, основные теории развития, а также клинические проявления, как местные, так и системные. Этот синдром является важным, так как от наличия или его отсутствия зависит назначение лечения пациенту и его выздоровление.

Ключевые слова: аллергические реакции, медикаменты, эозинофилия, герпесвирус.

DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS OR DRUG-INDUCED HYPERSENSITIVITY SYNDROME

Savochkina D.I.

«Perm State Medical University n.a. Academican Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: DSavochkina@yandex.ru

The Syndrome of hypersensitivity to the drug is a rare, potentially life threatening for adverse reactions to the drug. This disease is manifested in both adults and children. It was first described in the early 1930s, the patients who took anticonvulsant drugs. For a long time the occurrence of this disease associated with taking Phenibut, which at that time was readily available. After the cases have been described associated with the use of other drugs. This article discusses the causes of DRESS syndrome, the main theories of development and clinical manifestations of both local and systemic. This syndrome is important because the presence or lack thereof depends on the purpose of treatment to the patient and his recovery.

Keywords: allergic reactions, medications, eosinophilia, herpesvirus.

Впервые термин «синдром гиперчувствительности» был предложен в 1988 г. (drug-induced hypersensitivity syndrome – DIHS). Другие ученые предложили иное название этому синдрому – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS синдром) [8].

DIHS-синдром рассматривается как острая генерализованная реакция на медикаменты, которая возникает в среднем через 2-8 недель после начала терапии, и проявляется в виде кожных поражений (мультиморфная эритема, эритродерма, поверхностный гранулематозный дерматит), лихорадки, лимфаденопатии, изменении со стороны крови (лейкоцитоз, лимфоцитоз, эозинофилия, наличие атипичных мононуклеаров), системных поражений в виде гепатита, нефрита, энцефалопатии, панкреатита и др [1]. DRESS-синдром является одной из нескольких серьезных побочных реакций на лекарства, которые могут возникнуть в результате одного из более чем 50 рецептурных препаратов. Это опасное состояние, которое требует быстрой диагностики и тщательного мониторинга. В настоящее время эта болезнь считается «редкой»; она недооценивается, поэтому может встречаться намного чаще, чем считается.

Встречаемость заболевания колеблется между 1человек на 3000 и 1человек на 10 000 (это зависит от группы препарата). Смертность составляет 10-20%, чаще болеют взрослые [8]. Главной причиной смерти является печеночная недостаточность (80%), на втором месте стоит почечная недостаточность (40%) [7].

Наличие атипичных лимфоцитов в крови занимает первое место по гематологическим аномалиям (63%) [7]. Эозинофилия и лимфоцитопения составляют 52% и 45% соответственно.

Синдром возникает при применении различных лекарственных препаратов. К таким препаратам относятся: фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин [3], ламотриджин, сульфасалазин, ибупрофен, аллопуринол, а также антимикробные препараты, в частности – антибактериальные средства, содержащие бета – лактамное кольцо (амоксициллин, цефтриаксон) [4].

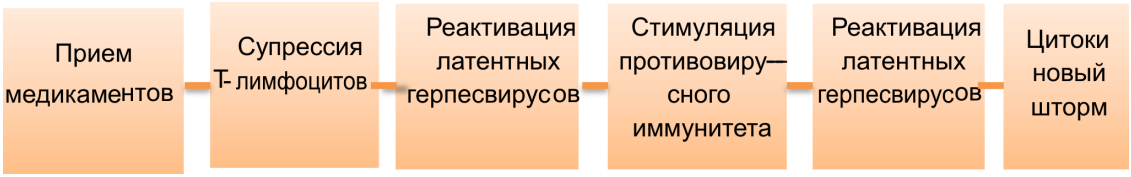
Точный патогенез DIHS – синдрома неизвестен. Выделяют 3 наиболее вероятных компонентов развития синдрома [8]:

• генетический компонент, который участвует в иммунном ответе;

• триггерный компонент, который является спусковым крючком; в основном это вирусная инфекция;

• дефект в метаболизме лекарственных препаратов, который приводит к невозможности устранить промежуточные продукты.

Исходя из этого, можно выделить три теории развития. Вирусная теория рассматривает клинические проявления синдрома как результат прямого цитотоксического противовирусного иммунного ответа в тканях, а медикамент играет лишь роль иммуносупрессивного фактора. Исследования, проведенные в 2006 г. показали, что вирус герпеса тесно взаимосвязан с DRESS- синдромом, особенно – герпесвирус 6 типа [6]. Было показано, что Т-лимфоциты у пациентов реагируют на эпитоп герперсвирусов, а не на медикаменты. В этой теории медикаменты являются иммуносупрессорорами. Они способствуют реактивации оппортунистических герперсвирусов (герпес, папиллома). Так, описана пусковая роль вируса герпеса 6 типа и вируса Эпштейна-Барра в развитии рассеянного склероза у людей. Также показано, что вирус простого герпеса 1 типа является причиной срыва иммунной толерантности при ревматоидном артрите. Эта теория сходна с реакцией трансплантата против хозяина [1]. Данную теорию можно представить в виде схемы:



В основе аутоиммунной теории лежит молекулярная мимикрия между двумя комплексами. Первый комплекс представляет собой взаимосвязанные медикамент и носитель, а второй комплекс – это антигенные структуры герпес вирусов, особенно HHV – 6. Это приводит к формированию, как специфических Т-лимфоцитов с перекрестно – реагирующими ангиген-распознающими рецепторами, так и перекрестно-реагирующих антител [1,8]. Также одним из доказательств этой теории является ассоциация этого синдрома с некоторыми аллелями гистосовместимости (HLA) [2].

Синтетическая теория предполагает, что DRESS-синдром возникает в результате взаимного модулирования двух процессов: аутоиммунная реакция, вызванная лекарством и противовирусный иммунный ответ на антигена микроорганизма. Причиной является идентичный механизм реакции [8]. Это теория является симбиозом предыдущих двух: действует и аутоиммунные реакции, и противовирусный иммунный ответ.

Особенностью этого заболевания является то, что клинические признаки могут проявляться через 2-6 недели после начала приема лекарственных препаратов, а также через некоторое время после прекращения приема лекарств, либо же в самом начале применения. Первыми симптомами являются лихорадка и сыпь. Температура колеблется в пределах от 38C° до 40C°, что также проявляется при инфекционных заболеваниях. Температура может сохраняться в течение нескольких недель, даже после прекращения употребления медикаментов. Первоначально сыпь имеет характер экзантемы, с течением времени становится более яркой, нарастает отечность, отдельные элементы сыпи сливаются друг с другом. Сыпь может переходить в другие формы: в везикулы, пузыри или пурпуру, может развиться токсический эпидермальный некролиз. Сыпь сначала появляется на лице, шее, верхних конечностях, затем прогрессирует в нижние конечности. Часто наблюдается шейная лимфаденопатия [8].

Проявлениями этого синдрома являются системные заболевания. Среди таких заболеваний наиболее часто встречаются поражения печени. Они проявляются в виде гепатомегалии, трансаминита (повышение уровня трансаминазы), гепатита или печеночной недостаточности. Почечные нарушения чаще всего связаны с применением аллопуринола. Возможно увеличение мочевины или креатинина, появление альбумина в моче, реже можно встретить эозинофилы в моче. Различные легочные аномалии, встречающиеся реже при этом синдром, включают острый интерстициальный пневмонит,

лимфоцитарная интерстициальная пневмония и респираторный дистресс-синдром взрослых, а также может быть пневмоторакс и спонтанная эмфизема средостения [5].

Нарушения со стороны нервной системы включают менингит, отек мозга, параличи черепно-мозговых нервов, а также судороги. Со стороны сердечно-сосудистой системы, очень быстро может развиться миокардит, лейкоцитоз, эозинофилия, а также наличие атипичных лимфоцитов в крови. Резко снижается уровень Ig G, Ig A, Ig M в начале принятия лекарства, самый низкий уровень наблюдается после отмены препаратов.

Так как это заболевание острое, следует быстро сделать необходимые лабораторные исследования, для того чтобы поставить диагноз. Помимо лабораторной диагностики существует два набора диагностических критериев для того, чтобы поставить диагноз «DRESS – синдром». Первый – шкала RegiSCAR (Registery of Severe Cutaneous Adverse Reactions) – включается в себя 7 критериев: лихорадка (> 38.5 ^{o}C), кореподобная сыпь, лимфаденопатия, эозинофилия, лейкоцитоз и атипичные лимфоциты, отек лица и пурпура, поражение печени и другие системные поражения. Кроме этого, проводятся серологические (вирусного гепатита, антиядерные антитела, культура крови). Если признак присутствует у пациента, то ставится 1 балл, а если отсутствует – 0 баллов. Если сумма баллов >5 – у пациента DRESS – синдром, если < 2 – синдром отрицается [8].

Японскими учеными был предложен второй набор критериев для установки диагноза, который называется «SCAR-J диагностические критерии для DRESS/DIHS – синдрома» [8]. Этот набор включает следующие критерии:

- макулопапулезная сыпь;
- имфоаденопатия;
- Лихорадка (>38°C);
- Гепатит
- Реактивация герпес-вирусов 6 типа (подтвержденная в ПЦР или методом парных сывороток);
- Лейкоцитоз

Диагноз ставится при наличии хотя бы 5 из 6 данных критериев.

Лабораторная диагностика включается в себя три метода:

• Патч-тест (*Patch – test, аппликационная проба) с медикаментами*. Цель этого теста – проверка реакции замедленного типа в течение нескольких дней. Этот тест позволяет установить причину развития аллергической реакции, то есть установить лекарство, которое вызвало ответ. Проводится тест на коже спины: накладывают пластыри, которые содержат различные медикаменты, оставляют на 96 часов. Фиксируют результаты через 48,72,96 часов после начала теста;

• тест трансформации лимфоцитов – классические метод, который основан на способности сенсибилизированных лимфоцитов вступать в митоз, образовывать лимфобласты под влиянием соответствующих лекарственных препаратов. Это говорит об иммунном ответе на данный препарат;

• определение активности олигоаденилатсинтетазы лимфоцитов, которая показывает активность синтеза интерферона – важного компонента, как клеточных иммунопатологических реакций, так и противовирусного иммунитета [1].

DRESS-синдром можно рассматривать, как мультифакторное заболевание человека. К факторам относятся: медикаменты, которые обладают иммуносупрессивным действием, герпесвирусные инфекции в реактивном состоянии, а также генетическая предрасположенность макроорганизма (наличие определенных аллелей HLA). В результате действия всех факторов появляются симптомы гиперчувствительности (поражение кожи, эозинофилия, системные симптомы – гепатит, нефрит, энцефалопатия и др.) и симптомы вирусной инфекции, в частности лимбический энцефалит, синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона и др. [1].

Список литературы

1. Мальцев Д.В., Казмирчук В.Е., Царик В.В. Трансформация современных представлений о природе гиперчувствительности к медикаментам: от аллергии к вирус-опосредованному аутоиммунитету. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2011. №3. С.87-100.

2. Экспериментальные модели в патологии: учебник / В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. Пермь: Перм. гос. нац. исслед. ун-т., 2014. 324 с.

3. Allam, JP; Paus T; Reichel C; et al. (Sep–Oct 2004). «DRESS syndrome associated with carbamazepine and phenytoin». European Journal of Dermatology. 14 (5): 339–342.

4. «Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms». Wikipedia. Wikipedia Foundation, Inc. 4.01.2018. Web. https://en.wikipedia.org/wiki/Drug_reaction_with_eosinophilia_and_systemic_symptoms (дата обращения: 27.01.2018).

5. Eliseeva T.I., Balabolkin I.I. Drug allergic reactions: current views (review). Sovremennye tehnologii v medicine 2016. 8(1). P.159–171.

6. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y (2006) Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and anti-drug immune responses. Allergol Int 55: 1-8.)

7. Walsh SA, Creamer D (January 2011). «Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking». Clinical and Experimental Dermatology. 36 (1): 6–11.)

8. Waseem D, Latief M, Sofi N, Dar I, Khan Q, et al. Dress Syndrome: A Review and Update. Skin Dis Skin Care. 2016. 1: 1.

УДК 618.146:616-006.6-02-092-07-036.22-084

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Санникова А.Ю.

ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, e-mail: anastasiya.sannikova@list.ru

Среди всех онкологических заболеваний женской половой системы злокачественные опухоли шейки матки составляют 15% и занимают третье место после рака молочной железы и рака эндометрия. Многочисленные данные литературы свидетельствуют о полиэтиологичности этого заболевания. Однако в 90% случаев пусковым фактором является заражение вирусом папилломы человека (ВПЧ). Заражение ВПЧ долгие годы может протекать бессимптомно. Большую роль в установлении диагноза играют предраковые заболевания. К таким заболеваниям относят: гиперпластические процессы шейки матки, лейкоплакии, эрозии, дискератозы шейки матки. Существует множество современных методов диагностики и лечения рака шейки матки. Все методы диагностики и лечения, выбор препаратов основываются на строго индивидуальном подходе к каждой пациентке с учетом фоновых и сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека.

EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY, PATHOGENESIS, PREVENTION METHODS AND THE MAIN DIRECTIONS IN THE TREATMENT OF CERVICAL CANCER

Sannikova A.Y.

«Perm State Medical University n.a. Academican Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: anastasiya.sannikova@list.ru

Among all cancers of the female reproductive system malignant tumor of the cervix is accounted for 15% and ranks third after breast cancer and endometrial cancer. Numerous literature data indicate polyetiological nature of this disease. However, in 90% of cases, the trigger factor is infection with human papillomavirus (HPV). HPV infection for many years may be asymptomatic. Precancerous diseases include: hyperplastic processes of the uterine cervix, leukoplakia, erosion, dyskeratosis of the cervix. There are many modern methods of diagnosis and treatment of cervical cancer. All methods of diagnosis and treatment are based on strictly individual approach to each patient taking into account background and other related diseases.

Keywords: cervical cancer, human papillomavirus.

Среди всех онкологических заболеваний женской половой системы злокачественные опухоли шейки матки составляют 15% и занимают третье место после рака молочной железы и рака эндометрия. Рак шейки матки ежегодно уносит жизнь более 200 000 женщин всего мира. В России рак шейки матки занимает 5-е место среди причин смерти женщин от злокачественных опухолей. За последние годы это онкологическое заболевание стало наиболее часто выявляться у женщин в возрасте до 40 лет [2].

В настоящее время не существует конкретных этиологических факторов, обладающих канцерогенезом в отношении развития рака шейки матки. Многочисленные данные литературы свидетельствуют о полиэтиологичности этого заболевания. Выделяют экзогенные и эндогенные причины. К экзогенным можно отнести вирусные инфекции, химические воздействия на организм женщины, механические повреждения шейки матки. Среди эндогенных причин выделяют гормональные нарушения, генетическую предрасположенность, метаболические нарушения, а также снижение иммунорезистентности организма женщины. Однако в 90% случаев пусковым фактором является заражение вирусом папилломы человека (ВПЧ). В настоящее время известно 180 типов ВПЧ, из которых 29 видов являются онкогенными. Наиболее высокоонкогенными являются типы 16, 18, 31, 33. Чаще всего при раке шейки матки обнаруживают вирус типа 16. Онкогенность вируса повышается при снижении иммунного статуса организма [2,4].

ВПЧ относится к семейству паповирусов (Papoviridae) и имеет двунитчатую кольцевую ДНК. В составе оболочки вируса выделено два белка, играющих важную роль в инфицировании организма. Вирус способен поражать клетки эпидермиса, его можно обнаружить в конъюнктиве, слизистых оболочках рта, пищевода, прямой кишки, шейки матки, влагалища. Вирус, участвующий в развитии патогенеза шейки матки, передается при половом контакте, и в большинстве

случаев заканчивается спонтанным выздоровлением, либо развитием персистирующей инфекции. В случае с персистенцией вируса развивается рак шейки матки [2,3,4].

К существенным факторам, вызывающим развитие рака шейки матки, относится и хроническое воспаление, которое приводит к развитию дистрофических изменений в эпителии шейки матки, что в конечном итоге приводит к развитию тяжелых осложнений [4].

Следующей, не менее важной причиной развития рака шейки матки является травматическое повреждение. В качестве травматических факторов могут выступать: родовая травма шейки матки, травмы при абортах, средства контрацепции. [2,5].

Следует отметить, что существуют и такие факторы (ко-факторы), которые предрасполагают к развитию рака шейки матки. Аналогично с этиологией выделяют экзогенные и эндогенные ко-факторы. К экзогенным относятся курение, раннее начало половой жизни с многочисленными половыми партнерами; среди эндогенных выделяют гормональные факторы (гиперэстрогенемия), длительный прием оральных контрацептивов, иммунодефициты, в т.ч. ВИЧ-инфекция. Не стоит также забывать и об образе и качестве жизни, профессиональных вредностях [4,6].

Заражение ВПЧ долгие годы может протекать бессимптомно. Большую роль в установлении диагноза играют предраковые заболевания. К таким заболеваниям относят: гиперпластические процессы шейки матки, лейкоплакии, эрозии, дискератозы шейки матки. Выявление больных с предраковыми заболеваниями врачами-гинекологами на своих повседневных приемах в поликлиниках и в женских консультациях, а также на профилактических осмотрах, своевременное и рациональное лечение таких больных является реальной профилактикой рака [5].

В начале своего развития рак шейки матки не дает заметных для больной симптомов. Лишь только тогда, когда раковая опухоль начинает распадаться, появляются ясно выраженные симптомы – это бели различного характера, кровотечения, в т.ч. так называемые контактные кровотечения, появляющиеся при местной, даже очень легкой травме. Эти кровотечения появляются в результате разрыва мелких, хрупких сосудов опухоли, которые обычно расположены поверхностно. У женщин также имеются жалобы на боль, чаще всего локализованную в пояснице, в крестце, внизу живота, в прямой кишке [3,4].

Рак шейки матки может метастазировать по лимфатическим сосудам в различные пункты влагалища, путем прорастания стенки влагалища в месте соприкосновения ее с опухолью. Самым устойчивым органом в отношении прорастания его опухолью является мочеточник. Гораздо чаще наблюдается сдавление мочеточников раковыми инфильтратами, которые препятствуют нормальному оттоку мочи [2,5].

Распространение шейки матки на переднюю стенку прямой кишки свидетельствует о запущенности болезни. Слизистая оболочка прямой кишки обычно долго не прорастает и остается подвижной над опухолью [2,4].

Распространение рака шейки матки на трубы и яичники наблюдается очень редко. Метастазы в отдаленные органы и ткани в незапущенных случаях нужно признать редким явлением, поэтому можно считать, что рак шейки матки в большинстве случаев долго остается «местным процессом» [4].

Стоит отметить, что наблюдаются случаи метастазирования, дающие клиническую картину общей инфекции. Температура держится на высоких цифрах, временами дает ремиссии [3].

Раковая кахексия, как правило, не является характерным признаком для рака шейки матки. Если такого рода истощение и наступает, то на позднем этапе развития опухоли оно бывает обусловлено различными осложнениями [3,4].

При развитии опухоли вся шейка матки или отдельные ее участки представляются увеличенными (гипертрофированными), плотными на ощупь, слизистая оболочка также утолщена. Часто местами видны дефекты покровного эпителия. Нередко отмечается избыток ткани в виде белесоватых участков различной величины и формы [6].

В настоящее время существует большое разнообразие методов диагностики патологических разрастаний шейки матки. Основой диагностики любого заболевания, конечно же, является полное обследование пациентки, правильный сбор жалоб и анамнеза заболевания и жизни, адекватная оценка степени тяжести состояния пациентки, а также гинекологический осмотр с помощью зеркал. К инструментальным методам можно отнести такие методы диагностики, как кольпоскопию, цитологический скрининг, взятие материала на биопсию, исследование на инфекции, передающиеся половым путем [2].

По данным литературы, кольпоскопия является одним из самых эффективных методов диагностики как непосредствен-

но самого рака шейки матки, так и предраковых состояний. Эффективность метода достигает 80%, однако ее следует сочетать и с другими современными технологиями. Кольпоскопия помогает определить в целом характер и глубину повреждения шейки матки, определить размеры и границы пораженного участка, чтобы в дальнейшем провести морфологические исследования [5,6].

Важнейшее значение в диагностике рака шейки матки имеет и цервикоскопия, которая осуществляется с помощью гистероскопа. Нужно понимать, что у данного метода существуют определенные противопоказания, а именно: воспалительные заболевания шейки матки, кровотечения, беременность. Данный метод позволяет оценить состояние стенок цервикального канала и дает увеличение до 150 раз, что также позволяет провести прицельную биопсию [5].

Широко распространенным методом диагностики и одним из эффективных методов установления локализации патологического процесса рака шейки матки является цитологическое исследование. Цитология является всемирно признанным методом и рекомендован ВОЗ. В сочетании с кольпоскопией эффективность метода достигает 90-95%. Сущность цитологического метода заключается во взятии клеточного материала с поверхности шейки матки и его микроскопическом исследовании с целью обнаружения патологических включений [2,4].

Многие авторы решающую роль в постановке диагноза отводят гистологическому исследованию материала, полученного путем биопсии.

Одними из новейших и современнейших методов диагностики рака шейки матки являются методы иммуногистохимии и иммуноцитохимии. Эти два метода основаны на выявлении антигенов опухоли, продуктов ее распада и метаболизма, позволяет обнаружить отдельные части цитоплазмы опухолевых клеток [3,4].

В диагностике рака шейки матки нельзя обойтись и без ультразвукового исследования. С помощью данного метода можно с точностью определить конфигурацию, размеры, длину, ширину, диаметр канала шейки матки, структуру стенок, толщину оболочек канала шейки матки. Важным моментом является и тот факт, что при проведении ультразвуковой диагностики можно обнаружить патологию не только шейки матки, но и тела матки (обнаружение кист, миом, эндометриоза) [4].

Одним из наиболее эффективных современных направлений лечения онкологических заболеваний женской репродуктивной системы является иммунотерапия. Этот метод основан на повышении активности иммунной защиты организма. Сегодня разрабатываются два основных принципа иммунотерапии в онкологии: активация врожденного иммунитета (для этого используются иммунокомпетентные клетки, цитокин интерлейкин-2) и повышение активности приобретенного иммунитета (с использованием вакцин, приготовленных из дендритных клеток) [1].

Если у пациентки наблюдается картина нарушения гормонального фона, то таким пациенткам назначается гормональная терапия с последующим контролем кольпоскопией [3].

Важным ключом в лечении рака шейки матки является комплексность, а также лечение соответствующих фоновых воспалительных, бактериальных и инфекционных заболеваний [2].

Всем методы диагностики и лечения, выбор препаратов основываются на строго индивидуальном подходе к каждой пациентке. Врачу необходимо устранить воспалительные заболевания в шейке матки, произвести удаление патологических тканей, восстановить нарушенный менструальный цикл, а также приложить максимум усилия для стимуляции регенерации многослойного плоского эпителия [3].

Подбор подходящей терапии в лечении различных сопутствующих инфекций (в т.ч. и инфекций, передающихся половым путем) основывается на установлении вида возбудителя, особенностей его существования и морфологии. При лечении вирусной инфекции используются противовирусные препараты [5].

Каждый из перечисленных методов лечения имеет свои определенные преимущества и недостатки, и назначение того или иного метода обследования пациентки носит строго индивидуальный характер. При выборе стоит учитывать тяжесть течения основного заболевания, наличие сопутствующих патологий, гормональных нарушений. Необходимо учитывать и столь немаловажный психологический фактор, ведь любое заболевание, тем более онкологическое сопровождается тяжелейшими переживаниями, волнениями и страхами пациента [4].

Таким образом, использование современных методов диагностики рака шейки матки, комплексный подход к лечению, включающий хирургические методы, хими-

отерапию, иммунотерапию, облучение, позволяют увеличить выживаемость пациенток и улучшить качество их жизни.

Список литературы

1. Адоптивная иммунотерапия интерлейкином-2 и лимфокин-активированными киллерами у больных злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы (обзор литературы)/ А.Н. Грицай, Д.А. Барановский, М.В. Киселевский, И.Л. Гуляева//Опухоли женской репродуктивной системы. – 2014. – №4. – С. 71-73.

2. Андосова Л.Д., Конторщикова К.Н., Качалина О.В. Современные представления о роли вируса папилломы человека в генезе цервикального рака (обзор) //Медицинский альманах. – 2011. – №. 5.

3. Грибова С.Н., Хрипунова Г.И. Современные представления об этиологии, патогенезе, методах диагностики и лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 4. – №. 2.

4. Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф. Рак шейки матки//Практическая онкология. – 2009. – Т. 10. – №. 2. – 2009. – С. 62.

5. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Манухин И.Б. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание. – Москва: Изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2017. – С. 567.

6. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.Й. Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 267 с.

УДК 613.863:616-057:614.23

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС И СИНДРОМ ВЫГОРАНИЯ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Сафиуллина Л.А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail:liya01021997@yandex.ru

Стресс – совокупность неспецифических адаптационных реакций организма на воздействие различных неблагоприятных факторов–стрессоров, нарушающая его гомеостаз.Значимый вклад в изучение механизмов стресса внес Ганс Селье. Ученый впервые сформулировал концепцию этого явления. В 1936 году Селье выделил понятие «общий адаптивный синдром» и определил стадии стресса. Существует разновидность стресса – профессиональный стресс. Профессиональный стресс – это явление, возникающее вследствие действия на психику различных факторов, сопровождающих человека в процессе его профессиональной деятельности. Н.В. Самоукина выделяет такие виды профессионального стресса: стресс конкуренции; боязнь совершить ошибку; профессиональный стресс достижения; несовпадение темпов общения работников. В 1974 году Френденберг ввел термин «выгорание». Ему удалось выделить три основных составляющих профессионального выгорания. Позднее были установлены группы людей наиболее подверженных выгоранию и профессиональному стрессу. Медицинские работники входят в эту группу риска, поэтому лучший способ борьбы с неблагоприятными последствиями – профилактика постоянного стресса, создание условий для психологической разгрузки медицинский работников.

Ключевые слова: профессиональный стресс, профессиональное выгорание, профилактика, медицинские работники.

PROFESSIONAL STRESS AND BURNOUT SYNDROME AMONG HEALTH CARE WORKERS

Safiullina L.A.

«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: liya01021997@yandex.ru

Stress is a set of nonspecific adaptive reactions of the body to the effect of various adverse factors – stressors that disrupt its homeostasis. The significant contribution to studying of mechanisms of a stress was made by Hans Selye. The scientist first formulated the concept of this phenomenon. In 1936, Selye singled out the concept of «common adaptive syndrome» and defined the stages of stress. There is a kind of stress – professional stress. Professional stress is a phenomenon that arises from the effect on the psyche of various factors that accompany a person in the process of his professional activity. N.V. Samoukina identifies such kinds of professional stress: stress of competition; fear of making a mistake; professional stress of achievement; discrepancy in the pace of communication of workers. In 1974, Frendenberg introduced the term «burnout». He managed to allocate three main components of professional burnout. Later, groups of people were found that were most prone to burnout and professional stress. Medical professionals are included in this risk group, so the best way to deal with adverse consequences is to prevent permanent stress, create conditions for psychological unloading of medical workers.

Keywords: professional stress, professional burnout, prevention, medical professionals.

Высокий темп современной жизни является фактором, создающим психоэмоциональную нагрузку. Постоянное напряжение негативно отражается не только на состоянии нервной системы, но и организма в целом. Люди некоторых профессий контактируют со стрессовыми факторами практически постоянно. Именно к этой группе относятся медицинские работники. Рассмотрим, что такое стресс, каким он бывает, и почему среди врачей часто встречается синдром профессионального выгорания.

Теория стресса Селье

Значимый вклад в изучение механизмов стресса внес Ганс Селье [6]. Ученый впервые сформулировал концепцию этого явления и стал основателем международного института стресса.

Ключевые положения теории Селье:

• Каждый живой организм обладает запасом адаптационной энергии,−который ограничен.

• Адаптационная энергия может распределяться в разных направлениях или концентрироваться для преодоления одного неблагоприятного фактора. В результате истощения адаптационной энергии человек болеет, стареет и умирает.

• Первичный уровень адаптационной энергии требует больших усилий со стороны организма и используется при воздействии выраженных стрессовых факторов. При действии раздражителей меньшей интенсивности организм использует вторичный уровень адаптационной энергии.

• Стрессором может служить любое предъявленное организму действие,− ха-

рактер стрессора не имеет значение (позитивный или негативный), значима лишь его интенсивность. Таким образом, стрессор – неспецифическое требование к перестройке.

• Перестройка организма при воздействии стрессового фактора осуществляется не сразу, а имеет четко выраженную этапность.

В 1936 году Селье выделил понятие «общий адаптивный синдром» и определил стадии стресса [5]:

Первая стадия – это тревога. Эта начальная реакция организма на стрессовый фактор возникает благодаря активации симпатоадреналовой системы, обеспечивает повышенную мышечную активность, что позволяет более эффективно справиться с непривычным для организма внешним воздействием.

На **второй** стадии усиливается катаболизм, активируется гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система, мобилизуются запасы энергии, накопленные в организме. Это позволяет организму адаптироваться к состоянию постоянного напряжения и готовности молниеносно реагировать на ситуацию. Это состояние получило название стадии резистентности.

Первые две стадии связаны с колоссальными энергетическими затратами, поэтому организм не может постоянно находиться в таком состоянии. Спустя некоторое время наступает стадия истощения.

Селье дал только определение **третьей** стадии, но не смог выявить ее механизм. Позже было установлено, что истощение происходит в результате активации эндогенной опиоидной системы.

Профессиональное выгорание

Что же такое профессиональное выгорание с точки зрения патофизиологии? Это и есть третья стадия стресса – истощение. Термин «выгорание» был введен Френденбергом в 1974 г., но тогда определение имело несколько иную трактовку и использовалось для описания состояния людей, которые чувствовали себя бесполезными и изможденными [4].

Для исследования Френденберг взял группу пациентов, работа которых связана с непрерывными коммуникациями с большим количеством людей. Ему удалось выделить три основных составляющих профессионального выгорания:

- психофизиологическая;
- социально-психологическая;
- поведенческая.

К симптомам психофизиологического выгорания относятся хроническая усталость, эмоциональное истощение, нарушение сна, одышка, заторможенная реакция на раздражители. Социально-психологическая составляющая – это раздражительность или нежелание общаться с людьми, постоянные эмоциональные срывы, тревожность, негативизм. У пациентов с синдромом профессионального выгорания проявляются такие поведенческие особенности, как нежелание выполнять свои функциональные обязанности, постоянные опоздания на работу, нежелание общаться со своими коллегами, несдержанность в отношении клиентов, большое количество ошибок в работе. Многие принимают такие проявления за нежелание сотрудника работать, его лень и некомпетентность, но на самом деле эти особенности имеют патофизиологическую основу и обусловлены работой в условиях постоянного стресса.

Представители некоторых профессий практически не подвержены профессиональному выгоранию, но во многих сферах деятельности эта проблема является крайне актуальной. В первую очередь выгоранию подвержены специалисты, которые постоянно работают с людьми. Это медики, педагоги, работники сферы обслуживания.

Стресс и, как результат, выгорание вызывает внутренний конфликт человека [7]. Это происходит в случаях, когда условия на работе, требования руководства, корпоративные ценности не совпадают с личными взглядами. Одним словом, если человек на работе чувствует себя некомфортно, выполняет свои обязанности и распоряжения руководства через силу, он находится в постоянном напряжении, что чревато серьезными психоэмоциональными проблемами.

Смена места работы и вида трудовой деятельности, расширение круга обязанностей всегда сопряжены со стрессом. Если сотрудник длительное время не может адаптироваться к новой обстановке, он находится в группе риска по возникновению выгорания.

В современных условиях многим приходится работать в условиях нестабильности. Тактика руководства некоторых учреждений, нестабильность некоторых компаний и сложная экономическая обстановка постоянно создают риск утраты рабочего места для некоторых работников. Это вызывает постоянное внутреннее напряжение.

Еще одна группа людей, постоянно подверженных стрессу – это жители мегаполисов. Постоянное общение с большим коли-

чеством незнакомых людей, невозможность остаться наедине со своими мыслями, создают напряжение, которое может стать причиной психофизиологических нарушений.

Профессиональный стресс

Профессиональный стресс –многообразный феномен, выражающийся в психических и соматических реакциях на напряженные ситуации в трудовой деятельности человека. Стресс может быть обусловлен как индивидуальными особенностями человека, так и особенностями его профессиональной деятельности и рабочей обстановки. Чаще профессиональному стрессу подвергаются работники умственного труда [2].

Причиной развития профессионального стресса может быть не только слишком большой круг профессиональных обязанностей, но и недостаточно четкие требования со стороны руководства, долгая дорога на работу, сложные взаимоотношения с коллегами, низкая заработная плата, отсутствие перспектив развития и даже недостаточная загруженность.

Стресс на рабочем месте могут вызывать не только психологические аспекты, но и условия труда, не соответствующие санитарным нормам: недостаточная освещенность, низкая или высокая температура в помещении, отсутствие адекватного воздухообмена. При работе в таких условиях организм работает на пределе адаптационных ресурсов, что заканчивается истощением.

Психологи Манчестерского университета исследовали воздействие стрессовых факторов на работников различных профессий [3]. По данным этого исследования наиболее высокий риск выгорания у шахтеров, полицейских, медиков, журналистов, пилотов самолетов, актеров, политиков и общественных деятелей.

Классификация профессионального стресса

Единой классификации на сегодняшний день не существует. Рассмотрим самые популярные, максимально точно отражающие суть проблемы.

Н.В. Самоукина выделяет такие виды стресса [7]:

- стресс конкуренции;
- боязнь совершить ошибку;
- профессиональный стресс достижения;
- несовпадение темпов общения работников.

В западной литературе описывается шесть основных источников профессионального стресса:

• Режим работы. Сюда входит не только слишком интенсивная трудовая деятельность, недостаток свободного времени и отдыха, но и плохие условия труда.

• Коммуникация. Отсутствие взаимопонимания с начальством, коллегами, отсутствие уважения со стороны подчиненных.

• Ролевой фактор. Высокая ответственность, узкий круг полномочий, неопределенная роль работника в организации.

• Карьерные трудности. Отсутствие либо слишком стремительный карьерный рост, страх увольнения, несоответствие профессиональных амбиций работника его способностям.

• Психологический климат на работе. Противоречия между корпоративной культурой и внутренними убеждениями работника, интриги между сотрудниками, ограничение свободы выбора.

• Внеорганизационные факторы. Семейные конфликты, отсутствие взаимопонимания со стороны родственников.

Глобально все причины профессионального стресса можно разделить на субъективные и объективные [8]. Первая группа причин обусловлена психологическими особенностями человека, его восприятием окружающей действительности. На объективные причины повлиять сложно, они оказывают влияние на всех работников конкретной организации. Сюда относятся вредные условия производства (пыль, шум, радиация, высокие или низкие температуры, постоянная опасность для жизни и здоровья), интенсивный рабочий график, повышенная ответственность.

Субъективные причины стресса у каждого свои. Риску подвержены неуверенные в себе, необщительные люди, болезненно реагирующие на критику и пренебрежительное отношение. Некоторые люди имеют жизненные убеждения, не совпадающие со взглядами других членов коллектива. Это мешает нормальной коммуникации и является причиной постоянного внутреннего конфликта.

В зависимости от рода факторов различают:

• Информационный стресс, обусловленный сильной умственной и физической перегрузкой. Такой режим работы влияет на ее качество, со временем вызывает хроническую усталость, невозможность принимать решения и выполнять даже относительно простую работу.

• Эмоциональный стресс характерен для людей, не умеющих адаптироваться к существующим обстоятельствам, постоянно противопоставляющими себя коллективу.

• Коммуникативный стресс связан с отсутствием у человека умения налаживать грамотные рабочие связи, противостоять направленной в его сторону агрессии (со стороны коллектива)

Особенности профессионального стресса у медицинских работников

Медики входят в группу риска по возникновению синдрома профессионального выгорания. В работе врачей разных специальностей всегда присутствуют такие факторы, как постоянное общение с большим количеством людей, интенсивный график работы, большая ответственность за каждое принятое решение. Медицинские работники часто вынуждены работать в ночную смену, что нарушает нормальные биоритмы и приводит к нарушению цикла сна и бодрствования. Кроме того, медики ежедневно видят чужие страдания и смерть, начальство часто выдвигает к ним повышенные требования, а условия труда и его оплата не соответствуют уровню ответственности, которую несет каждый доктор.

Профессиональное выгорание у медиков характеризуется следующими проявлениями: чувство усталости, истощения; головные боли; колебания АД; нарушения сна; отрицательное отношение к работе; раздражительность; тревожность; отрицательное отношение к себе; чувство вины; снижение памяти; низкая продуктивность работу; цинизм; ощущение собственной некомпетентности.

Подверженность профессиональному стрессу зависит от индивидуальных физиологических особенностей и типа личности [1]. Наиболее подвержены выгоранию несколько категорий медработников. Добросовестные, аккуратные, стремящиеся к порядку люди сильно переживают из-за каждой неудачи. Ухудшение состояния, а тем более смерть пациента вызывает у них глубокое чувство вины даже в случае, если они все сделали правильно. Это провоцирует постоянные внутренние переживания, которые в итоге приводят к тяжелым психосоматическим расстройствам.

Врачи, стремящиеся всегда быть лучшими, болезненно реагируют на критику. Кроме того, они неспособны длительное время выполнять однообразную работу. Деятельность в таких условиях довольно быстро приводит к выгоранию.

Жертвами профессионального стресса также становятся люди впечатлительные, способные к эмпатии. Воспринимая чужую боль, как собственную, они быстро разрушают собственную психику.

Выделяют три фазы профессионального стресса у медиков [2]:

• Фаза напряжения. Преобладают острые переживания, неудовлетворенность собой, тревожность.

• Фаза резистенции. Отмечается уменьшение эмоциональной отдачи, предпринимаются попытки сократить перечень своих функциональных обязанностей. В семье, при общении с друзьями врач также становится менее эмоциональным.

• Фаза истощения. Дефицит эмоций, резкость, грубость, отсутствие сочувствия, обидчивость, отстраненность, психосоматические и вегетативные расстройства.

Профилактика профессионального выгорания

К сожалению, в большинстве лечебных учреждений не уделяют должного внимания профилактике профессионального выгорания. Именно поэтому так много жалоб на медицинских работников поступает со стороны пациентов. Постоянным стрессом обусловлен и уход многих специалистов в другие сферы деятельности.

За рубежом для медиков проводятся специальные тренинги, позволяющими медикам выразить свои эмоции, найти понимание и поддержку, разрешить внутренние конфликты, снять напряжение. В некоторых странах профилактика выгорания закреплена на законодательном уровне. В нашей стране в последние годы также разрабатываются и внедряются программы психологической реабилитации медицинского персонала.

Профессиональный стресс оказывает негативное влияние на качество оказания медицинской помощи и жизни медицинских работников. Именно поэтому данной проблеме нужно уделять должное внимание. Профессия врача и медсестры сопряжена с ежедневным стрессом, поэтому групповая и индивидуальная работа психологов с медицинскими работниками является важным аспектом профилактики психосоматических расстройств. Постоянные психические нагрузки на работе приводят не только к поведенческим расстройствам, но и вызывают серьезные нарушения в работе нервной и сердечно-сосудистой системы. Лучший способ борьбы с неблагоприятными по-

следствиями – профилактика постоянного стресса, создание условий для психологической разгрузки медицинский работников.

Список литературы

1. Винокур В.Л. Профессиональный стресс у медицинских работников // Вестник МАПО. 2002. №2, 4с.

2. Китаев-Смык Л.А. Психология стресса. – М.: Просвещение, 1983. – 165 с.

3. Леонова А.Б., Чернышева О.Н. Психология труда и организационная психология: «Современное состояние и перспективы»: Хрестоматия. – М.: Просвещение, 1995. – 683 с.

4. Орел В.Е. Феномен «выгорания» в зарубежной психологии: эмпирические исследования // Психологический журнал. 2001. № 3, 90-101с.

5. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. – М.: Медгиз, 1960. – 255 с.

6. Селье Г. Стресс без дистресса: Пер. с англ. – М.: Прогресс,1979. – 124 с.

7. Щербатых Ю.В. Психология стресса и методы коррекции. – СПб.: Питер, 2007. – 256 с.

8. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 277 с.

УДК 615

ГОМЕОПАТИЯ: ЧТО МЫ О НЕЙ ЗНАЕМ

Сергеева Д.А., Наговицин И.А., Мустаева А.Д.
ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России,
Пермь, e-mail: Darjatodd@gmail.com

Гомеопатия – это практика медицины, в основе которой лежит целостный, естественный подход к лечению больных. Она является целостной, поскольку лечит человека в целом, не сосредотачиваясь на больной части. Она естественна, потому что ее средства производятся из природных источников, будь то растительный, минеральный или животный материал. Слово «гомеопатия» в переводе с греческого буквально звучит как «подобная болезнь». Это означает, что данное лекарство подобно заболеванию и вызывает те же симптомы, которыми страдает человек при конкретном диагнозе. В гомеопатической медицине есть две основные категории лечения: острое и хроническое. Острое лечение – при болезни, которая началась недавно; она может быть самоограниченной (например, простуда) или прогрессирующей, если ее не лечить (например, пневмония). Хроническое лечение – при продолжительной или постоянной проблеме со здоровьем. Цель состоит в том, чтобы помочь человеку вернуться в состояние благополучия посредством индивидуального гомеопатического лечения. В настоящее время ведутся ожесточенные споры о пользе и вреде гомеопатии. Все пациенты хотят принимать препараты, которые способны оказывать лечебный эффект, но немногие догадываются, что некоторые препараты, которые давно вошли в обиход и пользуются популярностью, на самом деле являются гомеопатическими.

Ключевые слова: гомеопатия, гомеопатическая терапия.

HOMEOPATHY: WHAT DO WE KNOW ABOUT IT

Sergeeva D.A., Nagovitcin I.A., Mustaeva A.D.
«Perm State Medical University n.a. Academician E.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: Darjatodd@gmail.com

Homeopathy is a practice of medicine, which is based on a holistic, natural approach to the treatment of patients. It is holistic because it cures a person as a whole and does not concentrate on damaged part. It is natural because it takes its medicines from natural sources, whether it is vegetal, mineral or animal. The word «homeopathy» translated from Greek literally means «similar to disease». This means that the medicine is similar to the illness and causes same symptoms the patient suffers from when diagnosed with a particular disease. In homeopathy there are two categories of treatment: acute and chronic. Acute treatment is used if the disease started recently; it might be self-limited (for example, cold) and progressive if it is not cured (for example, pneumonia). Chronic treatment is used when a prolonged or a constant health problem is present. The goal is to help the patient to return to the state of well-being by following individual homeopathic treatments' instructions. Currently there are lots of disputes about pros and cons of homeopathy. Many patients want to use medicines which can have therapeutic effect one way or another, but few know that some of the medicines that has been used for many years and are very popular in fact are homeopathic.

Keywords: homeopathy, homeopathic therapy

Гомеопатия – это разновидность альтернативной медицины, в основе которой лежит подход к человеческому организму как к единому целому [1]. Целостный характер гомеопатии означает, что каждый человек рассматривается как уникальный индивидуум, и его тело, ум, дух и эмоции – все учитывается в лечении и профилактике заболеваний [9]. Принимая во внимание все эти факторы, гомеопат выбирает наиболее подходящее лекарство, основываясь на специфических симптомах и личном уровне здоровья человека, чтобы стимулировать жизненную энергию организма [12].

Цель работы: изучить информированность студентов медицинского вуза о гомеопатии, гомеопатической терапии, гомеопатических препаратах.

Материалы и методы: проведен ретроспективно-проспективный анализ результатов анкетирования, проведенного среди студентов ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера. Всего в опросе приняли участие 100 человек. Средний возраст участников анкетирования составил 22,1 год.

Результаты

По результатам проведенного анкетирования среди студентов, что такое гомеопатия знают 84 (84,0%) человека, затрудняются ответить 9 (9,0%) человек, не знают, что это такое 7 (7,0%). По мнению респондентов, гомеопатия – это метод лечения с использованием лекарств в очень малых дозировках [2] – так считают 52,0% опрошенных; что это метод лечения «подобное – подобным» [8] – 28,0%; что это шарлатанство – 30,0%. Что это лечение травами и природными материалами – 15,0%. Что это метод неинвазивного лечения [7] – 5,0%. Что это

метод традиционного лечения – 2,0%. Не знают, что такое гомеопатия 1,0%, и 1,0% считает, что польза воды выше, чем гомеопатических средств. На данный вопрос можно было дать несколько вариантов ответа, поэтому приводится процентная, а не количественная статистика. Среди 100 человек опрошенных 44 (44,0%) использовали гомеопатические средства, 41 (41,0%) никогда не использовали гомеопатические средства. И 15 (15,0%) затрудняются ответить на этот вопрос. На вопрос эффективности гомеопатической терапии 33(34,0%) ответили, что не использовали гомеопатическую терапию, 31(31,0%) затрудняются ответить на данный вопрос, у 17(17,0%) терапия была неэффективна, и у 18 (18,0%) данная терапия была эффективной. 100 опрошенных нами респондентов узнали о гомеопатических препаратах из средств массовой информации – 41,0%, аптек – 36,0%, родственников – 31,0%, врачей различного профиля – 27,0%, благодаря рекламе по телевизору и в социальных сетях -23,0%, работе фармацевтических представителей – 16,0%, учебной литературе – 7,0%. Не знают о гомеопатических препаратах 11,0%. Лишь 15 (15,0%) хотели бы лечиться у врача – гомеопата, 31 (31,0%) затрудняются ответить на данный вопрос и 54 (54,0%) предпочли бы традиционную медицину. Среди самых известных гомеопатических препаратов были выявлены следующие: «Оциллококцинум» (22%), «Анаферон» (11%), «Афлубин» (4%), «Эргоферон» (3%) (направленные на устранение и лечения вируса гриппа и ОРВИ) [6], «Гомеовокс» (6%) (направлен на восстановление голоса при афонии) [7], «Траумель С» (4%) (направлен на восстановление функций опорно-двигательного аппарата) [6], «Тенотен» (3%) (направлен на снятие симптомов тревоги и стресса) [12].

В процессе работы были рассмотрены два препарата со сходными показаниями: «Ксилометазолин» – альфа-адреномиметик, обладающий сосудосуживающим действием, направленный на облегчение носового дыхания [5], и «Коризалия» – гомеопатический препарат, применяющийся при насморке и рините [3]. Несмотря на общие показания, эти два препарата относятся к разным группам лекарственных средств:

«Ксилометазолин» – производное имидазола, при местном применении обеспечивает сужение кровеносных сосудов, что способствует уменьшению отека и гиперемии, облегчению дыхания. Эффект появляется спустя 4-5 минут после применения и сохраняется 8-10 часов. Но при длительном применении развивается тахифилаксия. Данный препарат имеет противопоказания к использованию при стенокардии, гипертонической болезни, беременности и кормлении грудью, детском возрасте до 2 лет (для 0,05% раствора) [5].

«Коризалия» – средство, содержащее гомеопатические разведения активных веществ (на одну таблетку: аллиум сепа 0,333 мг, белладонна 0,333 мг, сабадилла 0,333 мг, калиум бихромикум 0,333 мг, гельземиум 0,333 мг, пульсатилла 0,333 мг). Способствует снижению интенсивности воспалительного процесса слизистой оболочки носа, уменьшению выраженности ринореи, чихания, а также отека и гиперемии слизистой оболочки носа. Противопоказаний как таковых не имеет (кроме индивидуальной чувствительности к отдельным компонентам препарата) [3].

Был проведен эксперимент для проверки эффективности лечения данными препаратами на группе из 10 человек, страдающих ринитом. Из них случайным образом были отобраны 5 человек, которые закапывали «ксилометазолин» в каждый носовой ход по 1-2 капли 3 раза в день. Оставшимся был предложен препарат «Коризалия» с назначением 1 таблетки под язык каждый час в течение первого дня терапии, после чего переход на прием 1 таблетки каждые 2 часа. Длительность эксперимента составила 6 дней. По результатам исследования из 5 человек (100%), применявших «Ксилометазолин», 1 человек (20%) был резистентен к данному препарату, у 2 человек (40%) развилась тахифилаксия и 2 человека (40%) избавились от ринита. В группе, принимавшей препарат «Коризалия», у 4 человек (80%) было отмечено уменьшение носовых слизетечений, выраженности отека, улучшилось самочувствие. Один человек (20%) не обнаружил никаких признаков облегчения симптомов. Информации, полученной в результате данного эксперимента, оказалось недостаточно, чтобы сформировать объективное мнение о гомеопатических препаратах и их терапевтических свойствах. Тем самым было решено провести еще один эксперимент, но с препаратом другой фармакологической группы – противовирусным «Ремантадин» – и гомеопатическим препаратом «Оциллококцинум», зарегистрированным производителем как средство для профилактики и лечения гриппа и простуды.

«Ремантадин» – противовирусное средство, производное адамантана; эффективно

в отношении различных штаммов гриппа А, простого герпеса типа I и II, оказывает антитоксическое и иммуномодулирующее действие. Проявляется некоторое терапевтическое действие при его назначении в первые 18 часов после развития первых симптомов гриппа. Имеет противопоказания при гиперчувствительности, беременности, лактации, детском возрасте (до 1 года) [11].

«Оциллококцинум» – гомеопатический препарат, активным компонентом которого является экстракт печени и сердца барбарийской утки: вещество из органов водоплавающей птицы – основного хозяина вирусов гриппа в природе, будучи разведенным до концентрации 0,01 мл в 1 таблетке. Противопоказаниями являются индивидуальная непереносимость отдельных компонентов препарата (сахароза, лактоза) [10].

В эксперименте приняли участие две группы по 5 человек, каждому из которых был поставлен диагноз ОРВИ. Первая группа получила указание проводить лечение препаратом «Ремантадин»: внутрь, после еды, запивая водой 1 таблетку (100 мг) 3 раза в первый день, во второй и третий дни 1 таблетку 2 раза, однократно в четвертый и пятый дни. Второй группе был назначен прием препарата «Оциллококцинум»: сублингвально за 15 минут до приема пищи 1 дозу, затем повторять 2 раза с интервалом в 6 часов в течение 4 дней. В результате данного эксперимента 4 человека (80%) из первой группы отметили улучшение состояния на второй день, по истечению пятого дня было отмечено их полное выздоровление. 1 человек (20%) установил удовлетворительное самочувствие на 3 день, излечение наступило на пятый день. 5 человек (100%), принимавших препарат «Оциллококцинум», не наблюдали улучшение самочувствия в течение четырех дней, в конечном итоге им было предложено пройти курс лечения ремантадином. На основании этих данных можно утверждать, что не все гомеопатические препараты могут быть использованы в терапии, не все из них способны ослаблять выраженность симптомов того или иного заболевания и способствовать повышению эффекта лечения. Также стоит обращать внимание на индивидуальную восприимчивость организма к заболеваниям и лекарственным препаратам.

Выводы

1. На основании полученных в результате анкетирования данных можно сделать вывод, что большинство опрошенных имеют представление о гомеопатии и использовали гомеопатические средства.

2. Наиболее известными гомеопатическими средствами являются противовирусные препараты, благодаря рекламе в СМИ и информации, полученной респондентами от работников аптек.

3. Не все гомеопатическое препараты оказывают необходимый терапевтический эффект; однако, учитывая малый объем выборки, эта проблема требует дальнейшего исследования.

Список литературы

1. Введение в гомеопатию/ Крылов А.А., Песонина С.П., Крылова Г.С. //Москва, 1992. – 105 с.

2. Журнал «Ты и здоровье» №1(2001)/ / Мария Бондарюк/ – С. 3-6.

3. Описание препарата «Коризалия» – [Электронный ресурс] – режим доступа – URL:https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_8092.htm (дата обращения: 25.05.2017).

4. Краткое руководство по гомеопатии// Москва, 1992. – С. 28-31.

5. Описание препарата «Ксилометазолин» – [Электронный ресурс] – режим доступа – URL:https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5064.htm (дата обращения: 25.05.2017).

6. Лечение хронических болезней и гомеопатическая доктрина/ Ганеман С.// 1996. – 203 с.

7. Новые подходы к лечению современной хронической патологии/ Агеева Т.К.// Москва, 2000. – С. 135-136.

8. Основы гомеопатии/ Томкевич М.С.// Москва, 2004. – С. 4-6.

9. Органон врачебного искусства/ С. Ганеман, издание 6-е, переработанное. – 1992.- С. 3-4.

10. Описание препарата «Оциллококцинум» – [Электронный ресурс] – режим доступа – URL:https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_48112.htm (дата обращения: 25.05.2017).

11. Описание препарата «Ремантадин» – [Электронный ресурс] – режим доступа – URL:https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7263.htm (дата обращения: 25.05.2017).

11. Энциклопедия гомеопатии/ Тайц Б.С.,// Санкт-Петербург, 2002. – 302 с.

УДК 616.31:616.155.194

ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЛОСТИ РТА ПРИ АНЕМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Смышляева А.В., Леушина Е.И

ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, e-mail: animeshnitsa.anchick@mail.ru

В настоящее время все чаще врачи обращают внимание на проявления системных заболеваний на поверхности кожи и слизистых оболочек организма. Поэтому даже такое заболевание как анемия, или даже лейкоз можно заподозрить на приеме у стоматолога. Необходимо обращать внимание на такие детали как: цвет слизистой оболочки преддверия, десен, языка, щек, твердого и мягкого неба, также на наличие отеков, язв, афт и кровоточивости. О присутствии патологии системы крови будет говорить такой признак, как изменение конфигурации и топографии сосочков языка. Не стоит забывать и о жалобах пациента на ощущение жжения и парестезии в полости рта. В качестве лечения нужно проводить устранение этиологического фактора, который способствовал развитию анемии, а также симптоматическую терапию.

Ключевые слова: анемия, анемический синдром, полость рта.

CHANGES IN THE MOUTH WITH ANEMIC SYNDROME

Smyshlyaeva A.V., Leushina E.I.

«Perm State Medical University n.a. Academican Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: animeshnitsa.anchick@mail.ru

Nowadays, doctors more often pay attention to the manifestations of systemic diseases on the surface of the skin and mucous membranes of the body. Therefore, even such a disease as anemia or even leukemia can be suspected at a reception with a dentist. It is necessary to pay attention to such details as: the color of the mucous membrane of the vestibule, gums, tongue, cheeks, hard and soft palate, also for the presence of edema, ulcers, aphtha and bleeding. The presence of the pathology of the blood system will be indicated by such a sign as a change in the configuration and topography of the papillae of the tongue. Do not forget about the patient's complaints about the burning sensation and paresthesia in the mouth. As treatment, it is necessary to eliminate the etiologic factor that promoted the development of anemia, also symptomatic therapy.

Keywords: anemia, anemic syndrome, oral cavity.

В настоящее время участились случаи проявления анемического синдрома в ротовой полости. Все чаще стоматологи начинают замечать эти изменения во время приема. И будучи студентками стоматологического факультета, нам захотелось разобраться с этой непростой задачей и узнать, как проявляются изменения в ротовой полости при анемическом синдроме.

Анемия – это состояние, которое характеризуется снижением уровня гемоглобина в единице объема крови и уменьшением количества эритроцитов [2].

Гемолитическая анемия – это группа таких заболеваний, которые характеризуется снижением времени жизнедеятельности эритроцитов (в норме 120 дней) и увеличением явления деструкции эритроцитов по сравнению с их образованием в костном мозге [10]. Стоит отметить, что при диагностике анемий гемолитического типа особый акцент в клиническом статусе ставится на исследовании у больных кожи, слизистых оболочек, печени, селезенки и почек [7]. При этом пациенты отмечают неприятный, гнилостный запах изо рта. Наблюдают кровоточивость десен, которая может быть спонтанной при нанесении мелких травм слизистой оболочки полости рта в период гемолитического криза. Также могут появляться долго незаживающие язвы, которые образуются при механической травме или при наличии неполноценного ортопедического протеза, или ортодонтической конструкции. В зависимости от течения процесса изменяется цвет зубов от желтого до серо-грязного и отмечается частое поражение твердых тканей зубов кариесом. В редких случаях может отмечается желтушность слизистой оболочки полости рта. Пациенты отмечают извращение вкуса (расстройство вкусовой чувствительности), преобладает чувство горечи. Язык блестящий, гладкий, болезненный и резко чувствителен (порог реакции на раздражитель уменьшается). У некоторых пациентов может нарушаться прикус из-за чрезмерной гипертрофии альвеолярного края: зубы выдвигаются, тем самым образуются большие промежутки между ними, также может формироваться остеопороз челюстей.

Лечение. Наряду с патогенетической заместительной терапией проводят симптоматическое лечение. Гнилостный запах изо рта может появиться вследствие отложения в пришеечной области зубного камня. Чтобы

от него избавиться проводят профессиональную гигиену полости рта, но с осторожностью, ведь десна легко кровоточит. Методы лечения включают лекарственные средства местного применения, средства для полоскания рта и лекарства для полости рта.

Железодефицитная анемия характеризуется недостатком микроэлемента железа в организме ввиду потери его при кровотечениях, расстройстве обмена железа, также из-за нарушения всасывания железа и его дефицита в потребляемой пище. Слизистая оболочка полости рта при объективном осмотре не имеет видимых глазу нарушений, так как подлежит изменениям только ее цвет, она становится бледно-розового цвета (бескровной, анемичной). Жалобы пациентов основаны на том, что во время употребления острого или кислого возникают боли в языке и по всей поверхности слизистой, также наблюдаются сухость в полости рта и парестезии (жжение в области кончика языка, пощипывание, покалывание и распирание языка, затруднение при глотании [3]). Также пациенты жалуются на наличие трещинок в уголках рта (ангулярный хейлит или стоматит). Для одного из клинических проявлений железодефицитной анемии характерно множественное кариозное поражение зубов (чаще бессимптомное), а также повышенная стираемость зубов и потеря природного блеска эмали, вследствие нарушения обменных процессов в ней (эмаль становится более тусклой, матовой). Слизистая оболочка губ, щек и десен анемичная, отечная. Язык тоже отечен, за счет атрофии сосочков, локализованных преимущественно в передней его половине. Наряду с этим, кончик языка становится крайне чувствительным ко всем механическим и химическим раздражениям. В то же время, язык становится ярко-красным и гладким, будто отполированным (этот признак выявляется у 50% больных при легкой анемии, а при тяжелой – у всех), при этом на нем появляются глубокие складки. В некоторых случаях могут наблюдаться кровоизлияния. В уголках рта возникают трещинки (ангулярный стоматит) в среднем у 15% больных.

Лечение. Назначение препаратов железа, витаминов, проведение симптоматической терапии всех обнаруженных проявлений заболевания на слизистой оболочке.

В12-витаминодефицитная анемия – это патологическое состояние, которое характеризуется повреждением гемопоэза из-за недостаточного количества витамина В12. Резко восприимчивы к нехватке данного витамина ткани нервной системы и костный мозг. Недостаток витамина В12 значительно затрудняет образование эритробластов, вследствие этого образуются мегалобласты – клетки, которые являются незрелыми и быстро погибают. Также из-за дефицита этого витамина не образуется внутренний фактор Касла, который производится слизистой желудка. Вследствие этого не осуществляется всасывание витамина В12. Данное анемическое состояние наблюдается у лиц старше 40 лет. Характеризуется бледностью лица, желтушностью кожных покровов, кожа при этом атрофичная и тонкая. Также пациенты ощущают жжение, либо болевые ощущения на кончике языка, наблюдают кровоточивость десен. Вследствие атрофии сосочков язык становится блестящим, гладким и приобретает ярко-красный оттенок. На слизистой щек обнаруживают точечные кровоизлияния [6].

Лечение. Витамин В12, фолиевая кислота, рациональная диета, включающая мясо, печень, язык, свежие фрукты и овощи. Как правило, спустя несколько дней после назначения витамина В12 слизистая оболочка языка нормализуется.

Острая постгеморрагическая анемия – это совокупность клинических и гематологических проявлений, которые возникли вследствие острой кровопотери. И причинами такого состояния зачатую являются ранения, с которыми неразрывно связаны патологии кровеносных сосудов, которые приводят к кровотечению. При наблюдении пациентов с данными изменениями выявляются следующие характерные признаки: слизистая оболочка бледного, даже синюшного цвета. Иногда наблюдаются язвенные и эрозивные образования, а также афты. И отличительной их особенностью является то, что у всех отмечаются четкие ровные края. С помощью этой черты их можно легко отграничить от окружающих тканей. На фоне бледности десны не обнаруживается сосудистый рисунок.

Лечение. Первостепенно необходимо уточнить источник кровотечения и незамедлительно его устранить и вывести пациента из болевого шока. При необходимости прибегнуть к переливанию соответствующей крови. При отсутствии ранений слизистая оболочка не нуждается в специальном лечении.

Хроническая постгеморрагическая анемия – это патологическое состояние, которое развивается вследствие повторных кровопотерь. Если кровотечение сохраняется длительное время, то такое состояние мо-

жет вызвать большую нехватку железа организмом. И в результате проявятся симптомы железодефицитной анемии. Изменения в слизистой оболочке полости рта соответствуют таковым при острой постгеморрагической анемии [1]. Различия лишь в том, что при данном состоянии наблюдаются постоянные отпечатки зубов на слизистой щеки по линии смыкания.

Лечение. Первоначально устраняем источник кровопотери. Проводим гемотрансфузию и обязательно назначаем препараты витамина В12 и железа.

Анкилостомная анемия является разновидностью анемий, которые проявляются после кровопотери. Это состояние вызывается круглыми червями, а именно мелкими гельминтами бледновато-розового цвета – анкилостомидами, которые обитают преимущественно в тонком кишечнике. Попадая в ткани, гельминты способствуют распаду и разрыву кровеносных сосудов, а именно их подслизистую основу. Вследствие активного передвижения анкилостомы вызывают кровотечение и могут таким образом способствовать присоединению вторичной инфекции. Анкилостомная анемия по клиническим проявлениям схожа с железодефицитной анемией. Для которой характерны: микроцитоз, умеренный ретикулоцитоз, гипосидеремия и цветной показатель ниже нормы (05-04). При этом больные ощущают редкие симптомы пощипывания языка и внезапного чувство голода. Также это патологическое состояние характеризуется таким симптомом как «геофагией». Это стремление употреблять в пищу мел, глину, землю, золу и уголь. У пациентов наблюдается некая одутловатость лица, незначительные отеки и бледноватость слизистой оболочки.

«**Анемия беременных**» или «гемогестозы» – это ряд патологических, анемических состояний, которые возникают во время беременности. Эта патология значительно затрудняет период беременности. Но эти проявления анемии могут сразу же исчезнуть после родов или же после прерывания беременности. Но в этом случае слизистая оболочка полости рта не проявляется разнообразием симптомов, как в случае других анемических состояниях. В большинстве случаев наблюдается небольшая бледность и отечность [4].

Мегалобластическая анемия – это комплекс симптомов, который включает в себя группу заболеваний, которые характеризуются мегалобластическим типом кроветворения и макроцитарной анемией. Больные жалуются на снижение аппетита, болевые ощущения в языке, при этом он приобретает увеличенные размеры и малиновую окраску с лакированным блеском.

Гипохромная анемия – анемия, которая вызвана снижением уровня гемоглобина в эритроцитах. Ее отличительной особенностью является свинцовая кайма на деснах вокруг шейки зуба [9].

Гипопластическия анемия – это заболевание с бедной клинической симптоматикой. Основными клиническими симптомами врожденной гипопластической анемии, связанные не только с изменениями в полости рта, но и с внешним видом пациента (важный аспект в диагностике заболеваний), являются: пигментация кожных покровов и слизистых оболочек, врожденное уродство, геморрагический синдром, некротические поражения кожи и слизистых оболочек. Пигментация диффузно локализована (по всему телу) в основном на корпусе, стопах и кистях, в меньшей степени на лице, пятна от лимонно-желтого, до серебристо-черного цвета. У части больных на фоне темной окраски имелись еще более темные пятна различной формы (иногда обесцвеченные). На слизистой оболочке полости рта изменения имели место на внутренней поверхности щек, языке, деснах. У большинства больных были очень плохие, темные и кариозные зубы. Наиболее распространенные клинические симптомы приобретенной гипопластической анемии похожи на симптомы врожденной, но отличаются тем, что геморрагический синдром и некротические поражения кожи встречаются чаще, чем пигментация кожи и слизистых оболочек (интенсивно смуглые белесовато-серые или бледные с восковидным оттенком пятна). При патоморфологическом исследовании ЖКТ макроскопически на слизистой оболочке полости рта обнаруживаются кровоизлияния и очаги некроза, явления атрофии слизистой оболочки языка и лимфатического аппарата его корня, отеки слизистой оболочки. Иногда некротические поражения слизистой оболочки столь глубоки, что достигают серозной оболочки и угрожают перфорацией [5].

Отдельного рассмотрения заслуживает **анемический синдром при лейкозах**. Такое проявление злокачественного заболевания системы кроветворения можно заподозрить на приеме в стоматологической клинике. При клиническом осмотре у стоматолога можно выявить бледность слизистой, наличие язвенных дефектов и кровоизлияний [8].

Список литературы

1. Алексеев Н.А. Анемии. – Гиппократ, 2004. – 512 с.

2. Батырханова. Г.Г. Дифференциальный подход к анемическому синдрому в клинической практике // Наука и здравоохранение, 2014. – №1.

3. Бисярина В.П., Казакова Л.М. / Железодефицитные анемии у детей раннего возраста, «Медицина», 1979, 176с.

4. Димитров Д.Я. Анемии беременных (гемогестозы). София: 1980 г. Медицина и физкультура. 200 с.

5. Мухаметзянова Г.С. Гипопластические анемии у детей, издательство «Медицина» Москва – 1970 256с.

6. Овруцкий Г.Д., Горячев Н.А. Введение в клинику заболеваний слизистой оболочки полости рта. Казань, 1990. 104 с.

7. Студеникин М.Я., Евдокимова А.И. Гемолитические анемии у детей. – Т.: Медицина, 1979 – 285с.

8. Холмогорова О.П., Гуляева И.Л., Асташина Н.Б. Стоматологический статус пациентов с хроническим лейкозом // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 4-9. – С. 1304-1307.

9. Циммерман Я.С., Бабушкина Г.Д. Анемии //Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, классификации, диагностики и дифференцированного лечения. – Пермь: ПГМА, 2004 – 125с.

10. Черешнев В.А, Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Самоделкин Е.И., Гаврилова Т.В., Гусев Е.Ю., . Гуляева И.Л./ Экспериментальные модели в патологии: учебник/ Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 267 с.

УДК 616.36-002

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Рупасова А.Р., Сорокина А.Ю.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: vip.bfd@list.ru

Вирусный гепатит представляет собой одну из самых опасных угроз в нашем мире для здоровья человечества, так как с каждым годом показатель заболеваемости и распространенности возрастает в несколько раз. Хоть вирусный гепатит и является очень серьезной проблемой мирового масштаба, но до недавнего времени ему не уделялось достаточного внимания в качестве одной из важнейших проблем в области здравоохранения и развития. В данной статье изложены основные изменения лабораторных показателей, изучена эндотелиальная дисфункция, значимые нарушения функции гемостаза, выделены основные отличия между критериями тяжести течения заболевания, а также проанализированы и представлены статистические данные о заболеваемости вирусными гепатитами в мире и сформулированы ключевые выводы о данной глобальной проблеме.

Ключевые слова: вирусный гепатит, гепатоциты, эндотелиальная дисфункция(ЭД), эндотелин-1, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, билирубин, желтуха, гемостаз, факторы свертывания крови, тромбоциты, гипопротромбинемия, гипоальбуминемия, критерии тяжести заболевания.

VIRAL HEPATITIS

Rupasova A.R., Sorokina A.Y.

«Academician Ye. A. Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: vip.bfd@list.ru

Viral hepatitis is one of the most dangerous threats for people's health in our world, as every year the sickness and prevalence rates increase enormous. Even though viral hepatitis is a very serious worldwide problem, it has not got enough attention as one of the most important problems in development of the health area until now. In this article the main changes of laboratory indicators are explicated, endothelial dysfunction and significant violations of the hemostasis function are studied, the main differences between the criterions of the severity disease course and also statistical data of viral hepatitis' sickness rate in the world are analyzed and presented, moreover, key conclusions about this global problem are stated.

Keywords: viral hepatitis, hepatocytes, endothelial dysfunction(ED), endothelin-1, AST, ALT, alkaline phosphatase, bilirubin, jaundice, hemostasis, factors of blood's clotting ability, thrombocytes, hypoprothrombinemia, hypoalbuminemia, criterions of the severity of disease.

Актуальность. Статистические данные

Пандемия вирусного гепатита забирает огромное количество жизней людей. На его долю приходится ориентировочно 1,4 млн. случаев смерти в год в результате острой инфекции, а также рака и цирроза печени, связанных с прогрессивным гепатитом. Острый вирусный гепатит входит в число самых опасных заболеваний в мире как ВИЧ-инфекция и туберкулез. И перечисленные заболевания прогрессируют с каждым годом.

Из общего числа около 47% смертельных случаев вызвано вирусом гепатита В, 48% – вирусом гепатита С, а остальные – вирусами гепатита А. Вирусный гепатит все чаще становится причиной смерти ВИЧ-инфицированных людей. Примерно 2,9 миллиона человек, у которых обнаружен вирус иммунодефицита, коинфицированы вирусом гепатита С, а 2,6 миллиона человек – вирусом гепатита В.

Низкая частота выявления гепатитов отмечается в Северной, Западной и Центральной частях Европы, Северной Америке. Средняя частота приходится на Южную и Восточную Европу, Южную и Центральную Америку. Наиболее низкая выявляемость обнаруживается в странах Азии и Африки [1].

Во всем мире около 240 млн. людей имеют хроническую форму HBV (вирус гепатита В), а 130–150 млн человек – HCV (вирус гепатита С). Однако если люди во всем мире не будут принимать резкие и правильные широкомасштабные меры в ответ на прогрессирование распространение HBV число инфицированных людей в ближайшие 45 лет сохранится на существующем высоком уровне; при этом в промежуток с 2017 по 2030 год от заболевания скончается около 20 млн. человек. Количество страдающих HCV, в настоящее время стремительно растет, несмотря на наличие достаточно эффективных методов лечения. [2]

В наши дни хронические формы гепатитов – одна из самых важных проблем медицинского здравоохранения во всем мире. Частота их встречаемости в 5-6 раз больше,

чем острых форм. Насчитывается примерно 350 млн. инфицированных хронической формой HBV, из них 15-25% приходятся на летальные исходы либо от гепатоцеллюлярной карциномы, либо от цирроза печени, т.е. 750тыс. смертельных исходов наступает в год. Маркеры HBV определяются среди населения от 4% в Западной Европе, Северной Америке и Австралии, то есть в странах с низкой эндемичностью, и до 95% в Азии, Латинской Америки и Африке – страны с максимально высокой эндемичностью.

Около 3% людей в мире инфицированы HCV – 170 млн. человек. Хронический вирусный гепатит С через 20 лет от начала заражения в 20% случаев обязательно приведет к развитию цирроза печени.

Высокая зараженность населения вирусом гепатита В (около 2 млрд. человек) и вирусом гепатита С (около 500 млн. человек) делает чрезвычайно высоким риск развития хронических форм гепатитов. Хронический гепатит В, формируется у 8-10% инфицированных, а у 50-80% формируется хронический вирусный гепатит С. [3]

Более 1,5 млн. человек во всем мире ежегодно умирают от заболеваний печени, связанных с хроническим вирусным гепатитом В.

Лабораторная диагностика

Для постановки диагноза вирусного гепатита важную роль играет лабораторная диагностика, при которой биохимические показатели существенно изменяются.

Прежде всего, необходимо обратить внимание на уровень ферментов, учавствующих в различных биохимических процессах печени, особую роль играют аланин-аминотрансфераза (АЛТ), аспартат-аминотрансфераза (АСТ), а также ферменты экскреции: щелочная фосфатаза (ЩВ), гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП). В начале вирусного гепатита происходит увеличение АСТ и АЛТ в сыворотке крови, но спустя несколько недель заболевания происходит их снижение. В другом случае происходит постоянное колебание аминотрансфераз, говорящее о затянувшемся течение патологического процесса, а хронизация, которая преимущественно характерна для гепатита С, оценивается по уровню изменчивости в пределах 62-70% глутаматпируватаминотрансферазы (ГПТ). Также выявлена взаимосвязь между пигментом билирубином и аминотрансферазами. После определенного «пика» аминотрансфераз резко происходит подъем в крови концентрации билирубина. При повреждении гепатоцитов, проницаемость мембран которых увеличивается, происходит постепенный некроз гепатоцитов, и в дальнейшем появляется билирубин в сыворотке крови. В результате наступает период желтухи и затем по длительности данного периода можно определить степень тяжести протекания гепатита. Быстрое снижение активности фермента холинэстеразы в крови является плохим прогностическим признаком. В итоге дегенеративных изменений в печени и длительной, интенсивной интоксикации организма обнаруживаются атипичные лимфоциты, так называемые вироциты, имеющие дифференциально-диагностическое значение.

Вследствие гибели клеток печени, не исключено резкое повышение концентрации сывороточного железа (более 200 мкг/мл), изменение которого ведет к возрастанию продуктов перекисного окисления липидов и последующему повреждению ДНК и клеточных органелл, однако концентрация меди остается в пределах нормальных показателях. А также в связи с нарушением синтетической функции печени обнаруживаются у инфицированных вирусным гепатитом чаще гипоальбуминемия, чем гипопротеинемия. В норме щелочная фракция составляет около 3% от всего альбумина. Однако при гепатите процентное содержание щелочной фракции альбумина увеличивается (при циррозе печени достигает до 50%). Именно эта фракция является тестом высокой чувствительности. [4]

Что касается свертываемости крови, то при неосложненном течении патологического процесса в печени может и не наблюдаться каких-либо нарушений, но может проявляться синдром холестаза, уровень холестерина не только не снижается, но и резко повышается. При остром, тяжелом течении гепатита В и на стадии цирроза печени выявляется уменьшение факторов свертывания крови –, фибриноген, витамин К-зависимые факторы II, VII, IX, X, V, VIII, протромбин. Из-за снижения синтеза протромбина, за который отвечает витамин К, возникает гипопротромбинемия. Причинами могут послужить как любые поражение паренхимы печени, так и абсолютно все патологические процессы связанные с нарушением всасывания витамина К в кровоток. Однако эти показатели должны оцениваться вместе с другими маркерами патологического процесса. В редких случаях можно выявить: тромбоцитопения, панмиелофтиз, острая гемолитическая анемия.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД). Гемостаз

ЭД наблюдается при выраженном изменении печеночного кровообращения. ЭД – представляет собой дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, протромботических, ангиопротективных, пролиферативных факторов. Высокоспецифичными маркерами ЭД являются такие маркеры, как оксид азота (NO), эндотелин-1 и фактор фон Виллебранда.

NO – нестабильная молекула; фактор релаксации, постоянно синтезируемый в эндотелии печени; оксидант, вызывающий повреждение клеток и тканей. Однако у больных гепатитом наблюдается истощение биосинтеза NO, ведущее к увеличение внутрипеченочного давления.

Эндотелин-1 – вазоконстрикторный пептид, регулирующий ангиогенез сосудов и секретируется внутрь сосудистой стенки. Его синтез происходит под влиянием таких факторов, как адреналина, тромбина, ангиотензина и вазопрессина. Основной механизм действия эндотелина-1 заключается в высвобождении ионов кальция, приводящий к стимуляции абсолютно всех фаз гемостаза (с агрегации тромбоцитов и до образования красного тромба), а также идет сокращение и рост гладких миоцитов сосудов, приводящих к уплотнению и утолщению стенки кровеносных сосудов и уменьшению их в диаметре. То есть будет наблюдаться вазоконстрикторный эффект, приводящий к резкому повышению периферического сосудистого сопротивления и нарушению процессов кровообращения в печени. Помимо этого, происходит также активация звездчатых клеток печени (клетки Ито). Активация клеток Ито характеризуется их пролиферацией, хемотаксисом, сокращаемостью и образованием клеток, напоминающих фибробласты. В результате активность клеток Ито приводит к развитию фиброзной ткани в печени. [5]

Роль фактора фон Виллибранда заключается в соединении рецепторов тромбоцитарной мембраны с субэндотелиальными структурами поврежденной стенки сосуда. Фактор фон Виллибранда, как и эндотелин-1, возрастает при ЭД печени у больных с гепатитом.

У инфицированных вирусным гепатитом выявляются существенные изменения в сосудисто-тромбоцитарном и плазменном составляющих гемостаза, которые характерны для проявления диссеминированного внутрисосудистого синдрома (ДВС-синдром). Они имеют фазный характер, зависят от тяжести течения патологического процесса и периодов. В самый пик заболевания будет регистрироваться слабо выраженная гипокоагуляционная направленность ДВС-синдрома, при которой выявляется тромбоцитопения, снижается агрегационная способность и активность тромбоцитов. В ранний период реконвалесценции показатели сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза устанавливаются в пределах нормальных показателей. Увеличивается общее содержание тромбоцитов с достаточно высокой скоростью их агрегации на фоне снижения антиагрегационных свойств сосудистой стенки, повышается уровень сосудисто-тканевых и тромбоцитарных факторов. Гипокоагуляционная направленность сохраняется во всех составляющих гемостаза в период спада желтухи, то есть раннего выздоровления, но не достигает нормальных показателей.

Существует фермент 5’-НА, являющийся маркером повреждения сосудистой стенки и тканевой тромбопластинемии и, поступая в общий кровоток, он стимулирует превращение протромбина в тромбин и фибриногена в фибрин. У зараженных гепатитом фермент 5’-НА достигает высоких концентраций в сыворотке крови, что свидетельствует о чрезмерном повреждении сосудистой стенки и длительно существующей тромбопластинемии.

Чем тяжелее течение заболевания при вирусном гепатите, тем больше снижается антиагрегационная активность сосудистой стенки [6].

Критерии тяжести острых вирусных гепатитов

Для оценки тяжести течения заболевания вирусных гепатитов первоначальную роль играют клинические симптомы. Наиболее частым клиническим проявлением тяжести течения острого вирусного гепатита является интоксикационный синдром. Интоксикационный синдром состоит из разных по степени проявления признаков, астении и адинамии.

Выделяют четыре формы тяжести течения заболевания вирусных гепатитов: легкая, среднетяжелая, тяжелая, фульминантная.

Легкая форма характеризуется слабым проявлением процессов интоксикации, либо полным его отсутствием. Менее интенсивное желтушное окрашивание кожи

и слизистых оболочек, чем при остальных формах. Уровень билирубина в сыворотке крови не превышает 85 мкмоль/л. Общее содержание аминокислот в сыворотке превышает нормальные показатели почти в 2 раза. АСТ, АЛТ имеют меньшее диагностическое значение в определении тяжести заболевания. Активность АЛТ превышает норму в 6 раз.

При среднетяжелой форме гепатита кожные покровы становятся ярко-желтыми из-за прогрессирования желтухи. В отличие от легкой формы тяжести заболевания содержание билирубина будет составлять от 90-170 мкмоль/л. Активность АЛТ будет увеличиваться в 6,4 раза.

Тяжелая форма сопровождается нейтрофильным лейкоцитозом. Концентрация общего и связанного билирубина будет в пределах от 140-250 мкмоль/л, протромбиновый индекс ниже 60%, наблюдаются максимальные показатели АСТ, чем АЛТ (повышается активность в 8 раз).

Фульминантный гепатит (ФГ) – тяжелейшая форма гепатита, обусловленная развитием чрезмерного некроза печени, сопровождающаяся прогрессивным ростом печеночной энцефалопатией (ОПЭ) и чаще заканчивается летальным исходом больного. Для сверхострой печеночной недостаточности ОПЭ развивается в течение 7 дней после появления желтухи, острая развивается от 8 до 28 дней, при подострой – от 5 до 26 недель после возникновения желтухи. Появляется нейтрофильный лейкоцитоз, уровень протромбина снижается ниже 40%, нарастает гипоальбуминемия.

Содержание протромбина, фибриногена в сыворотке крови имеет значение, чем ниже концентрация данных белков, тем более тяжелая форма гепатита отмечается. [7]

Заключение

Очень важно диагностировать, идентифицировать гепатит на ранних стадиях болезни, выявить все изменения в лабораторных показаниях, а также провести дополнительные, более точные исследования и поставить правильный диагноз. Вирус вызывает гибель гепатоцитов, тем самым изменяя биохимические процессы, следовательно происходит изменения в содержание ферментов, белков и т.д,, наблюдается сильная эндотелиальная дисфункция, нарушается гемостаз в целом, а вследствие чего все это приводит к постепенной дисфункции самого организма.

Вирус гепатита является одним из опаснейших в мире, приводящих к гибели миллионы и даже миллиарды человек. Мы не должны оставаться равнодушными к этой глобальной проблеме.

Список литературы

1. Вирусные гепатиты: распространенность и динамика заболеваемости. https://cyberleninka.ru/ – научная электронная библиотека. URL: https://cyberleninka.ru/article/v/virusnye-gepatity-rasprostranyonnost-i-dinamika-zabolevaemosti (дата обращения 19.12.17)

2. Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016-2021 URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1 (дата обращения 20.12.17)

3. М.Р. Масабаева, Н.Е. Аукенов, С.Ю. Копашева, Н.Р. Баркибаева, Е.М. Смаил, М.О. Хамитова. Молекулярно-генетические механизмы развития осложнений хронических вирусных гепатитов // Наука и здравоохранение, №1, 2014. С.11-14

4. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: практич. рук..: Пер. с нем./ Под ред. А.А. Шептулина.- М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999.- 432 с.

5. Щекотова А.П. Дисфункция и повреждение эндотелия при гепатобилиарной патологии // Уральский медицинский журнал, 2010. С. 96-100

6. Е.А.Татаринова, В.Х.Фазылов. Состояние гемостаза при вирусном гепатите // Казанский медицинский журнал, №4, 2005. С.327

7. Клинические диагностические критерии. http://lechimsjasami.ru/. URL: http://lechimsjasami.ru/lechenie-gepatita/biohimija-krovi-pri-gepatite-pokazateli.html (дата обращения 19.12.17)

УДК 616.34:613.648

ВЛИЯНИЕ РАДИАЦИОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ОРГАНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Ерстенюк Ю.Н., Цветкова Д.А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: dasha.525@mail.ru

Радиационные поражения желудочно-кишечного тракта являются одной из серьезных проблем гастроэнтерологии. Частым проявлением является кишечная форма острой лучевой болезни, нарушение функциональной деятельности желудка. Данные проявления делятся на периоды, которые отражают различную степень поражения органов пищеварения. Все начинается с повреждения ДНК-аппарата эпителиоцитов, с последующим нарушением функционирования клеток и органов. В настоящее время существует множество подходов лечения острой лучевой болезни желудочно-кишечного тракта. В данной статье мы рассматривали такие методы, как применение специальной диеты с повышенным содержанием белков, жиров, углеводов и витаминов, глюкокортикостероидов, препаратов 5-аминосалициловой кислоты и в качестве заместительной терапии ферментные препараты. При своевременном выявлении и лечении радиационного поражения желудочно-кишечного тракта удается облегчить состояние больных.

Ключевые слова: радиационное излучение, ДНК, острая лучевая болезнь(ОЛБ), желудок, тонкий кишечник, толстый кишечник, периоды тяжести заболевания, диета, глюкокортикостероиды, 5-аминосалициловая кислота, ферментные препараты.

THE EFFECT OF RADIATION ON ORGANS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

Erstenyk. J.N., Tsvetkova. D.A.

«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: dasha.525@mail.ru

Radiation lesions of the gastrointestinal tract are one of the serious problems of gastroenterology. Common manifestation is an intestinal form of acute radiation sickness, impaired functional activity of the stomach. These symptoms are divided into periods that reflect different degree of damage of the digestive system. It all starts with damage to DNA the apparatus of epithelial cells, with subsequent disruption of the functioning of cells and organs. Currently, there are many approaches for the treatment of acute radiation sickness gastrointestinal tract. In this article, we considered methods such as the use of special diets with a high content of proteins, fats, carbohydrates and vitamins, corticosteroids, 5-aminosalicylic acid and as a replacement therapy enzyme preparations. With early detection and treatment of radiation lesions of the gastrointestinal tract fails to alleviate the condition of patients.

Keywords: Radiation, DNA, acute radiation syndrome(ARS), stomach, small intestine, colon, periods, disease severity, diet, corticosteroids, 5-aminosalicylic acid, enzymes.

В наше время актуальной проблемой в области медицины стало влияние радиационного излучения на здоровье человека, в частности на систему желудочно-кишечного тракта. Мы постоянно подвергаемся облучению в повседневной жизни. Это и рентгеновские диагностические, компьютерно-томографические аппараты и электростанции, сканеры в аэропортах, сигареты, телефоны, роутеры Wi-Fi и даже сама Земля.

Радиационное излучение – это излучения, вызывающие при взаимодействии с веществом ионизацию и возбуждение его атомов и молекул [4]. Главной особенностью ионизирующего излучения является высокая проникающая способность и взаимодействие с атомами вещества в глубине объекта, в частности с ДНК-аппаратом. В ЖКТ наиболее радиочувствительными являются быстроделящиеся эпителиоциты. Бетта-, гамма- и альфа- частицы, проникая внутрь клетки, вызывают разрыв одной или двух цепочек ДНК. Самым опасным является разрыв обеих нитей. Разрушается как дочерняя, так и материнская цепочка ДНК, и восстановление первоначальной конфигурации уже невозможно. Защищающие наши хромосомы теломеры так же подвергаются воздействию ионизирующего излучения, вследствие чего укорачиваются, что приводит к еще большему риску возникновению мутаций и неправильных сшивок во время репарации нитей ДНК. В таком случае возможны несколько вариантов развития ДНК. Одним из таких вариантов является соединение разных концов с образованием обменных аберраций (незаконная репарация) или утрата части хромосомы вследствие того, что разрыв остался открытым (терминальная делеция). В случае более высоких доз облучения ДНК- аппарат полностью разрушается, что приводит к гибели клетки и нарушению функционирования самого органа [5].

Влияние больших доз ионизирующего излучения на желудочно-кишечный тракт изучено в эксперименте на животных, у больных острой лучевой болезнью, а также у лиц, подвергшихся лучевой терапии в связи с онкологическим заболеванием. По степени радиочувствительности отделы желудочно-кишечного тракта располагаются в следующем (возрастающем) порядке: тонкая кишка, прямая и толстая кишка, желудок, пищевод.

После общего облучения в дозах 10-20 Гр развивается кишечная форма острой лучевой болезни (далее ОЛБ). В основе ее патогенеза лежит лучевое поражение слизистой оболочки тонкого кишечника, приводящее к развитию кишечного синдрома [6].

На дне крипт находятся стволовые клетки, которые наиболее чувствительны к ионизирующему излучению так же, как и быстроделящиеся эпителиоциты. Созревающие и функционирующие клетки более радиорезистентные и после облучения продвигаются к верхушкам ворсинок и слущиваются. Вследствие этого эпителиальная выстилка тонкого кишечника при отсутствии пополнения за счет клеточного деления быстро исчезает, ворсинки «оголяются» и уплощаются.

После полного исчезновения эпителиальной выстилки тонкого кишечника развивается кишечная форма ОЛБ. В клинической картине выделяют начальный, скрытый периоды и период разгара.

Начальный период отличается сильной тяжестью проявлений симптомов: тошнота, рвота, анорексия, прогрессирующая общая слабость, гиподинамия. При этом рвота принимает характер многократной и неукротимой, уже на ранних сроках на первый план выступают симптомы поражения кишечника – ранний первичный лучевой гастроэнтероколлит, основными проявлениями считаются появление сильных болей в животе, тенезмы, развивается профузная диарея, парез желудка и кишечника, снижается артериальное давление. Температура тела в начальном периоде повышается до фебрильных цифр. Продолжительность начального периода при кишечной форме ОЛБ составляет 2-3 суток. После может наступить улучшение общего состояния, так называемый, скрытый период ОЛБ. Длительность этого периода не более 2-3 суток. Далее развивается период разгара кишечной формы ОЛБ. Он проявляется резким ухудшением общего состояния, повышением температуры тела до 39-40 градусов, снижением аппетита, запорами. Нарушаются процессы всасывания в кишечнике, масса тела резко снижается, вплоть до анорексии. В крови катастрофически падает количество лейкоцитов. Развиваются тяжелые формы орофарингеального синдрома, интоксикации и эндогенной инфекции, которая способствует раннему наступлению агранулоцитоза. Также в слизистой оболочке кишечника появляются геморрагии и инфекционные осложнения, которые отягощают состояния пораженных.

При условиях специализированного должного лечения пораженные с кишечной формой ОЛБ могут прожить до 2-2,5 недель. Гибель наступает при парезах, непроходимости кишечника, нарушении водно-электролитного обмена и нарастания сердечно-сосудистой недостаточности. Смертельному исходу обычно предшествует сопора и кома [2].

Другие отделы желудочно-кишечного тракта менее радиочувствительны, чем тонкая кишка, и их повреждение при общем облучении чаще всего не имеет самостоятельного значения. Однако и в этих отделах после общего облучения могут наблюдаться серьезные функциональные нарушения.

В патогенезе поражения желудка ионизирующем излучением непосредственное действие радиации оказывается на секреторный эпителий, а также выпадение или извращение регулирующего влияния нервной системы на ЖКТ. При этом происходят **изменения функций желудка**, которые развиваются в определенной последовательности и делятся на три периода.

Первый период – начальные нестойкие функциональные нарушения. В этот период происходят снижение кислотности или ее повышение, характерное замедление эвакуаторной деятельности желудка, ахлоргидрия нестойкая и неглубокая. Гемопоэтическая функция обычно не нарушена. В этот период вывод больных из условий лучевого воздействия и комплексное лечение наиболее эффективны.

Второй период – более выраженные функциональные нарушения с возникновением начальных органических изменений. Для данного периода наиболее характерно нарастание угнетения секреторной функции, чаще встречается гистаминрезистентная ахлоргидрия. Возникает снижение гемопоэтической активности. Клинические симптомы нарушения пищеварения наблюдаются редко. Лечение дает эффект лишь при длительных и повторных комплексах терапевтических мероприятий.

Третий период – стойкие функциональные органические изменения. У большинства больных встречается угнетение секреторной функции, гистаминрезистентная ахлоргидрия. Появляются клинические симптомы нарушения пищеварения, такие как отрыжка, тошнота, гастрогенные поносы. Терапия таких больных малоэффективна, возможен летальный исход [3].

При воздействии ионизирующего излучения на толстый кишечник происходят изменения клеток слизистой оболочки. Выделяют острое и отсроченное поражения. При остром поражении наблюдается гиперемия слизистой оболочки ограниченного или разлитого характера, ее отечность, явления эрозивно-геморрагического характера и часто выявляются телеангиоэктазии, легкая контактная кровоточивость. Также присутствуют участки ишемического некроза, язвы с подрытыми краями и гнойно-некротическим тканевым детритом на дне, дискретные изъязвления, которые обычно располагаются на передней стенке прямой кишки. В отсроченный период выявляются множественные эрозии и язвы, фиброз стенки и развитие рубцовых изменений, стриктуры, свищи, атрофия слизистой, формирование метаплазии (злокачественного перерождения) слизистой [1].

Для лечения ОЛБ системы ЖКТ назначают **диеты** с повышенным количеством белков, жиров, углеводов, витаминов и минеральных веществ, не содержащие грубой растительной клетчатки консервированных продуктов, копченостей, различных приправ и изделий из сдобного теста [1]. Исключают молоко и молочные продукты в связи с частой лактазной недостаточностью. В тяжелых случаях прибегают к парентеральному или энтерально-зондовому питанию. При серьезных осложнениях, которые сопровождаются синдромом мальабсорбции, обезвоживанием, белковой и витаминной недостаточностью и электролитным нарушением, назначают внутривенную инфузию 1,5-2,0 литра жидкости в сутки, в том числе солевые растворы, одновременно вводят витамины, препараты кальция, а при нарушениях белкового обмена альбумин, смесь аминокислот, ретаболил. Базисное лечение ОЛБ включает в себя применение глюкокортикостероидов и препаратов 5-аминосалициловой кислоты.

Глюкокортикостероиды считаются самыми эффективными средствами при тяжелых и среднетяжелых формах поражений. Они ингибируют высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов, блокируют пролиферацию Т-хелперов, снижают количество циркулирующих моноцитов, что приводит к уменьшению количества тканевых макрофагов. Как средства выбора широко применяют **преднизолон и метилпреднизолон**.

5-АСК (**месалазин**) ингибирует липооксигеназный и циклооксигеназный пути метаболизма арахидоновой кислоты, тормозит синтез и освобождение простагландинов, лейкотриенов. Также месалазин ингибирует функции нейтрофильных гранулоцитов – миграцию, дегрануляцию, фагоцитоз и образование свободных токсичных кислородных радикалов, тормозит синтез фактора, активирующего тромбоциты, обладает антиоксидантным действием, подавляет образование цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, образование рецепторов ИЛ-2, активирует γ-рецепторы, играющие ключевую роль в поддержании целостности слизистой оболочки кишечника.

В качестве заместительной терапии для улучшения процессов пищеварения используют **ферментные препараты**, такие как креон, панцитрат, мезим-форте 10000 [1].

Прогноз при лучевом поражении слизистой оболочки тонкой кишки расценивается как неблагоприятный. При поражении толстой кишки он более благоприятен, но при развитии язвенно-некротических изменений требуется хирургическое вмешательство. Наличие одновременного поражения всех отделов кишечника ухудшает прогноз заболевания, но при своевременно начатом лечении удается добиться облегчения состояния и длительной ремиссии заболевания.

Список литературы

1. Бурковская В.А. Радиационные (лучевые) поражения кишечника // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2013. – №. 3-4. – С. 18-24.

2. Гребенюк А.Н., Стрелова О.Ю., Легеза В.И., Степанова Е.Н. Основы радиобиологии и радиационной медицины: Учебное пособие. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2012. – 232 с.

3. Дощенко В.Н. К вопросу о секреторной, моторной и гемопоэтической функции желудка у больных хронической лучевой болезнью //Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2000. – №. S1.

4. Куценко С.А., Бутомон Н.В., Гребенюк А.Н. и др. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебник/ Под ред. С. А. Куценко. – 2004.-528 с.: ил.

5. Hu B. et al. The DNA-sensing AIM2 inflammasome controls radiation-induced cell death and tissue injury // Science. – 2016. – Т. 354. – №. 6313. – С. 765-768.

6. Somosy Z. et al. Morphological aspects of ionizing radiation response of small intestine //Micron. – 2002. – Т. 33. – №. 2. – С. 167-178.

УДК 618.1+616.64]-006.52-022:578.827.12

ПАПИЛЛОМАВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ГЕНИТАЛИЙ

Цой А.Е., Самедова О.Р., Пономаренко Е.В.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: rector@psma.ru

Сохранение репродуктивного здоровья населения является одной из ключевых медико-социальных задач современного мира. Данная проблема оказывает непосредственное влияние на уровень национальной безопасности. Одновременно с ростом заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, растет актуальность данного вопроса в современном обществе, и, следовательно, интерес специалистов к данной проблеме. Кроме того, особое внимание своим многообразием привлекают осложнения инфекций, которые вызывают различные нарушения функций репродуктивной системы как у мужчин, так и у женщин. В статье приводится литературный обзор на одну из самых актуальных проблем в данной сфере – вирус папилломы человека. Представлены этиологические, патогенетические, клинические аспекты папилломавирусных инфекций. Рассмотрены классификация заболеваний, принципы лечения и профилактики, а также эффективные и современные методы вакцинации.

Ключевые слова: папилломавирусные инфекции, ВПЧ, кондилома, рак шейки матки.

HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTIONS OF GENITALS

Tsoy A.E., Samedova O.R., Ponomarenko E.V.

«Perm State Medical University n.a. Acad. E.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: rector@psma.ru

Preservation of populational reproductive health is one of the key medical and social aims of the modern world. This problem has a direct impact on the level of national security. At the same time with the increase in the incidence of sexually transmitted infections, the interest of specialists in this issue and its relevance in modern society increase. In addition, special attention attract diversity of infections complications, which cause various dysfunctions of the reproductive system in both men and women. The article gives a literary review of one of the most actual problems in this area – human papillomavirus. There are presented ethiological, pathogenetic, clinical aspects of human papillomavirus infections, classification of diseases, treatment principles and effective and modern vaccination methods.

Keywords: human papillomavirus infections, HPV, condyloma, cervical cancer.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – ДНК содержащий вирус, который относится к семейству Papillomaviridae. Размер его достаточно мал, что позволяет вирусу беспрепятственно проникать через различные повреждения на коже и слизистых оболочках. ВПЧ не растет в культуре клеток, но его возможно обнаружить благодаря электронному микроскопу [6].

Классификация

Ежегодно проводятся исследования данного вируса, и на сегодняшний день описано более 100 типов ВПЧ (см. табл.) [1].

Типы ВПЧ, обнаруженные при различных поражениях кожи и слизистых оболочек (Villiers E. M., 1989)

Клинические появления	ВПЧ типы
Кожные поражения	
Подошвенные бородавки	1, 2, 4
Обычные бородавки	2, 4, 26, 27, 29, 57
Плоские бородавки	3, 10, 28, 49
Бородавки Бютчера	7
Веруциформная (бородавчатая) эпидермодисплазия	2, 3, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19, 20-25, 36, 37, 46, 47, 50
Небородавчатые кожные поражения	37, 38
Поражения слизистых гениталии	
Остроконечные кондиломы – Condylomata accuminata	6, 11, 42-44, 54
Сквамозные интраэпителиальные поражения (можно рассматривать как предраковые состояния)	6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 39, 40, 42, 43, 51, 52, 55, 57-59, 61, 62, 64, 67-70

Карцинома (рак шейки матки, реже рак вульвы, влагалища, перианальной области, полового члена)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 66, 68
Некондиломатозные поражения	43, 51, 52, 55, 56, 57-59, 61, 64, 67-70
Поражения других (не генитальных) слизистых оболочек	
Слизистая рта (фокальная эпителиальная гиперплазия)	13, 32
Рецидивный папилломатоз дыхательных путей	6, 11, 30
Карцинома/рак головы, шеи, языка, легких	2, 6, 11, 16, 18, 30

Также все типы ВПЧ классифицируют по степени онкогенности, так, к высоко онкогенным относят ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68, а по мере новых исследований происходит расширение перечня [4,5].

Этиология и патогенез

В основе патогенеза заболеваний, ассоциированных с ВПЧ является то, что вирус обладает тропностью к эпителиальным тканям организма человека (кожа и слизистые оболочки). Проникновение происходит через различные микротравмы (порезы, потертости и др.). При попадании вируса в клетку, происходит высвобождение вирусного генома и его перемещение в клеточное ядро, что позволяет ВПЧ использовать клетку для синтеза белка и приводит к увеличению инфицированных клеток в данном слое. Постепенно активность выработки новых вирусных частиц снижается, и процесс становится продуктивным только при перемещении клеток в вышерасположенные слои, при таком перемещении нарушается нормальный клеточный цикл эпителиоцитов, что приводит к появлению изменений на поверхности кожи и слизистых оболочек, вплоть до развития злокачественных опухолей [2].

Основным механизмом передачи папилломавирусных инфекций является контактный, основным путем передачи возбудителя – половой, однако возможна передача при кожном контакте, при этом поражается эпителий кожных покровов и слизистых оболочек. Источник возбудителя инфекции – больной человек или носитель. Максимальная заболеваемость, обусловленная ВПЧ, наблюдается в возрасте от 18 до 28 лет [1].

Клинические проявления

Папилломавирусная инфекция может быть клинически выраженной, протекать субклинически или быть латентной. Инкубационный период составляет в среднем до 3 мес. В зараженной клетке вирус существует в двух формах: эписомальной (вне хромосом клетки), которая считается доброкачественной, и интросомальной (интегрированной, «встроенной» в геном клетки) – злокачественной. Клинические проявления хронической папилломавирусной инфекции многообразны и одинаково актуальны как для женщин, так и для мужчин.

Рак шейки матки является второй по частоте злокачественной опухолью. которая поражает молодых женщин. Более 70% всех случаев рака шейки матки вызвано ВПЧ 16-го и 18-го типов. [7] Длительная персистенция ВПЧ данных типов в эпидермисе генитального тракта в течение 6 месяцев – 3 лет может привести к CIN средней или тяжелой степеней, а также к предраковому поражению железистых клеток шейки матки, что может развиться в плоскоклеточный рак или аденокарциному in situ. [2]

Рак вульвы в 36%, рак влагалища в 58% и рак полового члена в 38% всех случаев вызываются ВПЧ 16-го и 18-го типов, а в 9,3% случаев рак влагалища вызывается низкоонкогенными ВПЧ 6-го и 11-го типов.

Анальный рак в 75% всех случаев вызывается ВПЧ 16-го и 18-го типов. Анальная ВПЧ-инфекция чаще связана с анальным сексом, хотя возможны мануальный и контактные пути передачи [7].

Аногенитальные бородавки – наиболее частое клиническое проявление папилломавирусной инфекции низкого онкогенного риска (90% процентов всех случаев – ВПЧ 6-го и 11-го типов). В редких случаях аногенитальные бородавки могут подвергаться малигнизации. В России данное клнническое проявление занимает одну из лидирующих позиций среди других ИППП (до 65%). [2,7]

Диагностика

Основными клиническими проявлениями папилломавирусных инфекций (в частности остроконечных кондилом) являются наличие патологических образований в перианальной области, области промежности и половых органов в виде «цветной капу-

сты», бородавок. пятен. Кроме того, часто наблюдается клиническая симптоматика поражения анального канала (зуд, боли при дефекации, патологические выделения из анального канала), мокнутие, кровоточивость кожных покровов и слизистых в местах поражения, диспареуния. дизурия.

Помимо сбора жалоб для подтверждения диагноза проводятся обязательные инструментальные методы диагностики, к которым относятся аноскопия, ректороманоскопия, кольпоскопия (у женщин).

К лабораторным методам диагностики папилломавирусных инфекций относят комплекс серологических реакций на сифилис, определение антител к ВИЧ, гепатитам В и С, ПЦР или ВПЧ Digene-тест с типированием онкогенных и неонкогенных типов, цитологические исследования цервикальных мазков, мазков-отпечатков, гистологическое исследования биопсийного материала (при подозрении на малигнизацию). [5]

Лечение

В настоящее время наиболее эффективным и перспективным методом терапии папилломавирусных инфекций считается комплексный комбинированный подход, при котором производится локальное удаление измененных тканей на фоне системного лечения. Специфической противовирусной терапии не существует [7].

Лечение кондилом подразделяется на медикаментозное и хирургическое. Медикаментозное лечение предполагает коррекцию иммунных нарушений, связанных с нарушением интерферонового статуса (суппозитории «Генферон», мазь «Панавир»). Хирургическое лечение назначается при наличии остроконечных кондилом и неэффективности медикаментозного лечения. Оно включает в себя деструктивные методы (физические: криодеструкция, лазеротерапия, диатермокоагуляция, электрохирургическое иссечение; химические: трихлоруксусная кислота, «Солкодерм»), применение цитотоксических препаратов (подофиллин, подофилотоксин, 5-фторурацил). [5]

Основным методом лечения изменений шейки матки и рака шейки матки является хирургическое вмешательство. Дополнительно на поздних стадиях рака шейки матки могут применяться химиотерапия и лучевая терапия. [4]

Профилактика

Особое место в первичной профилактике папилломавирусной инфекции занимает применение противовирусных ВПЧ-вакцин. В настоящее время в России зарегистрированы и применяются 2 вакцины против ВПЧ: бивалентная, защищающая от 16-го и 18-го типов вируса, и тетравалентная, защищающая от самых распространенных типов (6, 11, 16, 18). [7] Обе изготовлены из очищенных структурных белков L1, которые самостоятельно формируют типоспецифичные для ВПЧ пустые раковины или вирусоподобные частицы. Ни одна из вакцин не содержит живых биологических продуктов или вирусных ДНК, поэтому не являются инфекционными. Вакцины против ВПЧ предназначены лишь для профилактики, они не устраняют инфекцию и не обладают лечебным эффектом при заболеваниях, вызванных ВПЧ. [3]

Заключение

Папилломавирусные инфекции гениталий обладают ярким полиморфизмом клинических проявлений, начиная от доброкачественных и заканчивая злокачественными образованиями репродуктивной системы. В связи с отсутствием специфической терапии, важную роль играют своевременная диагностика предраковых состояний и разработанные би- и тетравалентные вакцины.

Список литературы

1. Башмакова М.А., Савичева А.М. Папилломавирусная инфекция. Пособие для врачей. – С.1-8

2. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: Руководства по профилактике заболевания/синдромов. – 2017

3. Вакцины против папилломавирусной инфекции человека: документ по позиции ВОЗ. – 2014. – № 43, 2014 – С.465-492.

4. Гайворонская А.Г., Федосеенко М.В, Новикова Д.А., Ткаченко Н.Е., Гречуха Т.А., Шахтахтинская Ф.Ч., Броева М.И., Намазова-Баранова Л.С. Вирус папилломы человека. Новые возможности вакцинопрофилактики. – Москва – 26.12.2014 г.

5. Клинические рекомендации по ведению пациентов с остроконечными кондиломами перианальной области и анального канала. – Москва – 2013

6. Нарвская О.В. Вирус папилломы человека. Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика папилломавирусной инфекции// Инфекция и иммунитет. – 2011 – Т. 1, № 1. – С. 15–22

7. Шахтахтинская Ф.Ч., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Новикова Д.А., Ткаченко Н.Е. Вирус папилломы человека. Профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний. – Москва – 24.12.2014

УДК 616.24

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Широбокова К.А., Андреева Е.А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: andreewa.ekaterina-perm59@yandex.ru

За последние годы отмечается рост заболеваний органов дыхания. ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких) – занимает 4 место от всех причин по заболеваемости и смертности во всем мире. Одним из городов с высокоразвитой промышленностью является Пермь. Был изучен патогенез и факторы риска, способствующие возникновению и прогрессированию ХОБЛ у жителей Пермского края, на примере двух клинических случаев. По результатам которого была установлена взаимосвязь факторов риска в развитии ХОБЛ. Табакокурение, профвредность, неблагоприятные социальные условия являются отягощающими факторами в развитии данного заболевания и при их наличии заболевание у таких пациентов протекает наиболее тяжело и длительно, с частыми осложнениями.

Ключевые слова: ХОБЛ, воспаление, профвредность.

RELATIONSHIP BETWEEN RISK FACTORS IN DEVELOPMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

Shirobokova K.A., Andreeva E.A.

«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: andreewa.ekaterina-perm59@yandex.ru

In recent years, the growth of respiratory diseases has been noted. COPD (chronic obstructive airways disease)-ranked 4th among all causes of disease and mortality worldwide. One of the cities with a highly developed industry is Perm. The pathogenesis and risk factors that contribute to the onset and progression of COPD in the inhabitants of Perm Krai were studied, with the example of two clinical cases. Based on the results, a relationship was established between risk factors in the development of HOBB. Tobacco smoking, harm, adverse social conditions are an aggravating factor in the development of this disease and if they are present, the disease in these patients is most difficult and lasting, with frequent complications.

Keywords: COPD, inflammation, occupational health

Актуальность

За последние годы отмечается рост заболеваний органов дыхания. ХОБЛ занимает одно из ведущих мест, для нее характерно частичное необратимое ограничение воздушного потока в дыхательных путях. ХОБЛ – занимает 4 место от всех причин по заболеваемости и смертности во всем мире, а также приводит к экономическому и социальному ущербу.

Ограничение воздушного потока имеет прогрессирующий характер, причиной этого является аномальная воспалительная реакция тканей легких на раздражение. Триерными факторами может быть любая пыль или газ (профвредность, курение, условия быта). Пермь – один из лидирующих городов на Урале по развитию промышленности. Наиболее развитые отрасли: нефте и газопереработка, машиностроение, нефтехимия, деревообработка, полиграфия, легкая и пищевая промышленность. Энергию для реализации промышленности обеспечивает работа 1-й ГЭС, построенная на Каме, и 4 ТЭЦ. Практически в каждом районе г. Перми находятся заводы с профессиональной вредностью [6].

Цель работы: изучить патогенез и факторы, способствующие возникновению и прогрессированию ХОБЛ, у жителей Пермского края на примере двух клинических случаев.

Патофизиология

Нарушение проходимости бронхов состоит из нескольких компонентов. Во-первых, это отек слизистой оболочки и спазм гладкой мускулатуры приводят к формированию обратимой бронхиальной обструкции. Во-вторых, развивается повышенная воздушность легочной ткани (эмфизема) и формируется фиброз перибронхиальный ткани это ведет к формированию необратимомой бронхиальной обструкции [5]. Вначале развития заболевания обструкция бронхов формируется, в большей степени, за счет обратимого компонента, но с течением времени она становится необратимой [7].

В слизистой бронхиального дерева расположены рецепторы блуждающего нерва [5], их раздражение провоцирует

активацию механизмов ВНС, что приводит к развитию бронхоспазма. Производственная пыль, газы и другие факторы риска вначале заболевания вызывают метаплазию слизистой бронхов, увеличение числа бокаловидных клеток и нарушение колебания ресничек мерцательного эпителия [3], все это приводит к повышению вязкости бронхиального секрета [4]. Это затрудняет проходимость мелких бронхов и способствует размножению микроорганизмов [4], [5].

В основе развития ХОБЛ лежат процессы, взывающие хроническое воспаление слизистой воздухоносных путей [1]. В ее развитии принимают участие нейтрофилы – главные биомаркеры, Т – лимфоциты и макрофаги. Под действием тригерных факторов нейтрофилы мигрируют в легкие. Нейтрофилы являются источником свободных радикалов (ферменты и биологически активные вещества), выделяют такие вещества, как: нейтрофильная эластаза, миелопероксидаза, металлопротеаза, которые вместе ФНО и IL являются основными медиаторами воспаления при развитии обструкции легких [7], [9].

Воспаление в легких ведет к развитию двух патологических процессов, характерных для ХОБЛ: обструкция и эмфизема [8]. Возникают ограничение скорости воздушного потока и «воздушные ловушки». Воспаление, фиброз и скопление экссудата в просвете мелких бронхов пропорциональны степени снижения ОФВ1 и отношения ОФВ1/ФЖЕЛ, а также с характерным при ХОБЛ ускоренным уменьшением ОФВ1, происходит гиперинфляция. Развитие эмфиземы в большей степени связано с нарушениями газообмена, чем со снижением ОФВ1, она также способствует образованию «воздушных ловушек» в фазу выдоха. Гиперинфляция сопровождается уменьшением объема вдоха, что появляется одышкой и ограничением физической нагрузки. Указанные выше факторы вызывают снижение сократительной способности дыхательных мышц, что ведет к повышению синтеза провоспалительных цитокинов. Нарушение газообмена приводит к гиперкапнии и гипоксии. Появляется гиперсекреция слизи, связанная с метаплазией слизистой оболочки бронхов, увеличением числа бокаловидных клеток, а также увеличение размеров подслизистых желез. Именно поэтому больных ХОБЛ мучает затяжной продуктивный кашель (обостряющийся по утрам) [2].

Клинические наблюдения

Первый исследуемый: мужчина 66 лет, с рождения по настоящие дни проживает в городе. Стаж курения 45 лет (с 15-лет), до 16 сигарет в сутки. В течение 26 лет работал шлифовщиком на заводе. В возрасте около 40 лет стал впервые отмечать периодическую одышку при ходьбе и постоянный кашель, учащающийся по утрам. В 47 лет, по назначению врача, стал использовать ингалятор. Последние 6 лет не курит. 12 лет назад был впервые поставлен диагноз хронический бронхит. Сезонные обострения (весной и осенью) до 2 раз в год. В соответствии с чем проходил амбулаторное и стационарное лечение. Симптомы заболевания имеют нарастающий характер: продуктивный кашель с мокротой желтоватого цвета, одинаковой степени интенсивности в течение дня. Одышка в покое, усиливающаяся при движении, умеренной ходьбе, при повышении физической нагрузки. Одышка экспираторного характера. Боли по боковым поверхностям грудной клетки, при усилении одышки. Эпизодически субфебрильная температура в вечернее время. Быстрая утомляемость. За последние 6 месяцев заметно похудел на 5 кг. Из сопутствующих заболеваний: острые респираторно-вирусные инфекции до 3 раз в год, артериальная гипертензия. Показатели параметров спирографии в динамике: жизненный объем легких – значительное снижение; объем форсированного выдоха – весьма значительное снижение. Заключение: Выраженное нарушение вентиляции легких по обструктивному типу.

При рентгенологическом обследовании: отмечаются явления эмфизематозности, диффузного пневмосклероза по смешанному типу. Апикальные уплотнения в области верхушки легочного сердца. Уплотнение дуги аорты и уплощение правого купола диафрагмы.

При исследовании второго клинического случая было выявлено: женщина 79 лет, с рождения проживала в сельской местности. В частном доме, ранее и по сей день, использовалось печное отопление. Пациентка – пассивный курильщик, постоянно находится под ингаляционным воздействием (курил отец и муж постоянно, и в большом количестве). В детстве часто болела респираторными инфекциями (2-3 раза в год). Хронический бронхит на протяжении 40 лет, частые сезонные обострения 2 раза в год (весной и осенью), по поводу

чего лечилась в стационаре. Проводимые лечения эффективны, но без полного выздоровления. Почти постоянно отмечаются следующие симптомы: кашель с мокротой от светлой до зеленоватого цвета, отдышка экспираторного характера, сохраняющаяся течение дня температура до 37,6°С, быстрая утомляемость. Сопутствующие заболевания: ИБС, АГ.

Показатели параметров спирографии: жизненный объем легких – весьма значительное снижение; объем форсированного выдоха – значительное снижение. Заключение: весьма значительное нарушение проходимости дыхательных путей.

При рентгенологическом обследовании: грудная клетка деформирована – бочкообразная, расположение ребер – горизонтальное, межреберные промежутки и переднее средостение расширены. Повышена прозрачность легочных полей, более выражена в нижних отделах. Расположение куполов диафрагмы низкое, уплощенное, отмечается деформация (платообразная) и расширение корней. Правый желудочек гипертрофирован.

По итогам исследования прослеживается взаимосвязь факторов риска в развитии ХОБЛ: активное и пассивное курение – наиболее важная и главенствующая причина развития ХОБЛ. Профвредность (газоэлекторосварка), постоянное вдыхание продуктов распада биоорганического топлива [2], факторы неблагоприятного развития в детском возрасте (частые респираторные инфекции, пассивное курение), как взаимосвязанные факторы риска, стали отягощающими факторами данного заболевания.

Выводы

Наиболее агрессивным фактором риска возникновения ХОБЛ является табакокурение, в особенности при сочетании с профвредностью; у таких пациентов заболевание протекает с наибольшей тяжестью, длительностью и частыми осложнениями.

Список литературы

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (пересмотр 2011г.) / Пер. с англ. Под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 80 с., ил. [1]

2. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные болезни: Учеб. пособие.– М.: Вузовский учебник: ИНФРА-М, 2011.– 252 с. [2]

3. С.Л. Кузнецов, Н.Н. Мушкамбарова Гистология, цитология и эмбриология: Учебник для медицинских вузов. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2007. – 600с.; ил., табл. [3]

4. Общая и частная гистология: курс лекций/ В.А. Четвертных, Е.А. Березина, Н.И. Гуляева, О.В. Лебединская; ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава; под редакцией проф. В.А. Четвертных; издание 2-е, исправленное и дополненное с учетом гистологической номенклатуры (Terminologia histologica) 2009г. – Пермь, 2014. – 140 с. [4]

5. Патологическая анатомия : учебник / А. И. Струков, В. В. Серов. – 5-е изд., стер. -М.: Литтерра,2010. – 880 с. [5]

6. Промышленность в г. Перми – [Электронный ресурс] – Режим доступа – URL: http://www.metaprom.ru/regions/perm.html (Дата обращения 23.05.2017г.). [6]

7. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. 2016г. [7]

8. Сапин М.Р., Билич Г.Л. Анатомия человека: учебник в 3 т. – М. : ГЭОТАР- Медиа, 2008. – Т. 2. – 496 с.: ил. [8]

9. World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm; 2000 [9].

10. Экспериментальные модели в патологии : учебник / В.А. Черешнев, М.В. Черешнева, Т.В. Гаврилова, Ю.И. Шилов, Е.И. Самоделкин, И.Л. Гуляева, Е.Ю. Гусев. – Пермский государственный медицинский университет (ПГМУ), – 267 стр. [10]

УДК 616.36-006.6-02-092

ЭТИОЛОГИЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

Эргашева У.П.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера», Пермь, e-mail: ergasheva1998@inbox.ru

Гепатоцеллюлярная карцинома – злокачественная опухоль паренхимы печени (90%), одно из наиболее распространенных заболеваний печени, занимающее 3-е место среди всех причин летальности от злокачественных опухолей. ГЦК входит в число 130 основных причин заболеваемости, в связи с чем требует крупномасштабного лечения и профилактики. Однако это усугубляется тем, что в развитых странах в последние десятилетия отмечается тенденция к увеличению заболеваемости ГЦК, которая в основном связана с ростом пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени, в частности вирусной этиологии, в 1970-1990-е годы. В статье представлен обзорный материал по тематике этиологии и молекулярно-клеточного механизма канцерогенеза гепатоцеллюлярной опухоли, а также методы диагностики и этиопатогенетического лечения данного заболевания.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, цирроз печени, хронический гепатит, эпидемиология, молекулярно-клеточный механизм канцерогенеза, профилактика, диагностика.

THE ETIOLOGY AND MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS OF CARCINOGENESIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Ergasheva U.P.

«Perm State Medical University n.a. Academican Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: ergasheva1998@inbox.ru

Hepatocellular carcinoma is a malignant tumor of the liver parenchyma (90%), one of the most common liver diseases, ranked 3rd among all causes of mortality from malignant tumors. HCC is among the 130 leading causes of morbidity, requiring large-scale treatment and prevention. However, this is compounded by the fact that in developed countries in recent decades there has been a tendency to increase the incidence of HCC, which is mainly associated with the growth of patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis, in particular viral etiology, in the 1970-1990s. The article presents an overview material on the subject of etiology and molecular-cellular mechanism of carcinogenesis of hepatocellular tumor, as well as methods of diagnosis and etiopathogenetic treatment of the disease.

Keywords: hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, chronic hepatitis, epidemiology, molecular cellular mechanism of carcinogenesis, prevention, diagnosis.

Распространенность ГЦК варьирует в зависимости от географического месторасположения и эпидемиологической обстановки в данном регионе. Так, в странах Северо-западной Европы и Северной Америки частота встречаемости ГЦК составляет 2 случая на 100 000 населения в год. В свою очередь, в страх Юго-Восточной Азии и Африки частота составляет 120 случаев на 100000 населения в год. В России же частота встречаемости ГЦК не столь велика – 6,63 случаев на 100000 населения в год [2].

Патогенез канцерогенеза ГЦК в настоящее время подвергается активному изучению, так как существует множество гипотез возникновения заболевания.

Однако до сих пор главенствующей гипотезой канцерогенеза ГЦК является вирусная. Доказано, что основными причинами возникновения ГЦК в Азии, Африке, Восточной Европе является хронический вирусные гепатиты В (75% случаев), однако носительство сопутствующей инфекции вирусного гепатита С повышает риск возникновения злокачественной опухоли. Объясняется данное проявление тем, что вирус гепатита В инициирует развитие заболевания путем инкорпорации вирусного генома в хромосомную ДНК клетки-хозяина, который вызывает транслокации, точечные мутации и делеции в местах встроения генома вируса. В результате чего возникает перестройка ДНК гепатоцитов и повышение злокачественности ткани путем снижения дифференциации клеток. Вирус гепатита С, являясь лишь фактором продвижения, поддерживает дегенеративную и некротическую активность гепатоцитов [3]. Вследствие этого при постановке диагноза гепатита В или С пациенту необходимо проходить ультразвуковое исследование печени каждые 6 месяцев.

Поверхностый антиген HBs ингибирует функции гена апоптоза p53, отвечающего за супрессиию клеточного деления, в связи с чем и наступает бесконтрольное деление клетки. Все гепатоциты эксперессируют трансформирующий фактор α, который ин-

дуцирует апоптоз. При гепатите В в опухолевых клетках отсутствует трансформирующий фактор α, который подавляется HBs антигеном, именно с этим связано нарушение клеточного цикла гепатоцитов [5].

По данным исследований, ГЦК чаще развивается у больных с 1b-генотипом хронического вирусного гепатита С. Связано это с тем, что данные пациенты плохо или не отвечают на интерферонотерапию. Белок NS5A 1b-генотипа HCV оказывает блокирующее действие на интерферонзависимую протеинкиназу, которая обеспечивает противовирусную активность и супрессию опухоли.

У пациентов, имеющих хронический гепатит Д (носительство HDV Ag) наблюдается тенденция к снижению риска возникновения ГЦК. Патогенез данного явления не выяснен, но предположительно может быть связано с подавляющим действием вируса гепатита Д на клетку-мишень [3].

Наряду с этим, ГЦК может наблюдаться на фоне врожденного заболевания печени – гемохроматоз, дефицит α-1-антитрипсина, тирозинемия [7]. При данных состояниях выявлены мутации в генах гепатоцитов, которые отвечают за репарацию ДНК, контроль деления и апоптоза клетки, межклеточные взаимодействия и трансдукцию сигналов. Данные механизмы могут различно чередоваться у пациентов, поэтому данный неопластический процесс относиться к группе гетерогенных опухолей [5].

Третьей по распространенности причиной ГЦК является алкогольная болезнь печени в исходе приводящая к циррозу. Так, в США ГЦК отмечается у 15% пациентов, употребляющих регулярно и в больших дозах алкогольные напитки (употребление более 80 г на протяжении 10 лет). При данной патологии основным звеном является воспалительный процесс в печени, сопровождающийся оксидантным повреждением гепатоцитов.

При действии указанных этиологических факторов в печени отмечаются очаги дисплазии, быстро повышающие свою степень. В 30% случаев на протяжении 5 лет данные очаги малигнизируются с образованием дифференцированной ГЦК. С течением времени в очаге активно идут процессы неоангиогенеза и снижения дифференцировки клеток, после чего ГЦК приобретает злокачественный хакактер. При этом опухоль приобретает возможность к метастазированию и сосудистой инвазии [9].

Профилактика ГЦК. В связи с тем, что основная причина развития ГЦК – это хронические гепатиты В и С, являющиеся одними из распространенных заболеваний, в клиническую практику активно внедрились программы вакцинирования против вирусов данных заболеваний, что привело к повсеместному снижению уровня заболеваемости. К 2012 году вакцинация проводится в 158 странах мира, где отмечается тенденция к снижению уровня заболеваемости HBV-ассоциированной ГЦК.

В ходе данной программы в странах Западной Европы и Азии с 1990 по 2006 годы встречаемость хронического гепатита В снизилась на 78% [4].

Диагностика

По данным Американской ассоциации исследований печени при дифференцировке одного очага размером >1 см с наличием избыточной артериальной васкуляризации и феноменов венозного вымывания контраста при гистологическом исследовании ставится диагноз ГЦК. Такие пациенты требуют постоянного УЗИ-контроля печени в течение последующих 3 месяцев. При увеличении опухолевого образования обращаются к хирургическим методам [6].

Если очаг имеет меньшие размеры или не обнаруживается в биоптате, применяется магнитно-резонансная томография (МРТ) данной области или 4-фазная мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) [1]. Однако следует учитывать, что рентгенологическое исследование у пациентов без цирроза или гепатита печени может быть ошибочным, и в данном случае необходимо проведение микроскопии биопсии опухоли для подтверждения диагноза.

По международным рекомендациям определение опухолевых маркеров при данной патологии нецелесообразно для уточнения диагноза ГЦК. Часто определяемый α-фетопротеин (АФП) не является достоверным методом, так как имеет низкую чувствительность и специфичность к ГЦК (39–64% и 76–91%) [8].

При результатах АФП <50-100 нг/мл отмечают отрицательный результат, подтверждая доброкачественность опухолевого новообразования. При результате АФП >100 нг/мл регистрируют высокую вероятность развития ГЦК, что необходимо подтвердить рентгенологическими исследованиями.

Выводы

Таким образом, гептоцеллюлярная карцинома является полиэтилогичным заболеванием. Изучение патогенеза канцерогенеза

помогает внедрить новые методы диагностики и лечения данного заболевания, однако он еще малоизучен. Данная проблема до сих пор остается актуальной, изучающейся во многих странах мира.

Список литературы

1. Бредер В. В., Косырев В. Ю., Ледин Е. В. Практические рекомендации по лекарственному лечению гепатоцеллюлярного рака // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO Т.3, №2, 2017 (том 7). С. 339–351.

2. Геттуева А.А., Сторожаков Г.И., Лепков С.В. Влияние вирусного гепатита В и С на течение и прогноз гепатоцеллюлярной карциномы // Лечебное дело. – 2012. – №2. – с. 36-45.

3. Семендяева М.И., Меркулов И.А., Пастухов А.И., Гайдашева Е.В. Гепатоцеллюлярная карцинома – день сегодняшний. // Клиническая практика. – 2013. – №2. – с. 35-49.

4. Хазанов А.И. Гепатоцеллюлярная карцинома. В кн.: Гастроэнтерология и гепатология. М., 2011; с. 759 – 766.

5. Шпангенберг Х.Ц., Тимме Р.Н. Гепатоцеллюлярная карцинома. // Медицинский совет. – 2011. – № 9,10. – с. 112-115.

6. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 267 с.

7. Яковлев А.А., Комарова А.Я., Мусатов В.Б., Федуняк И.П. Современные тенденции изменений этиологической структуры и клинико-лабораторной характеристики гепатоцеллюлярной карциномы // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – №6. – с. 21-27.

8. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. // Hepatology. – №53, p. 1020–1022.

9. Llovet J.M., Fuster J., Bruik J. The Barcelona Approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. // Liver Transplant. – 2004. – №10. – p.115 – 120.

УДК 616.857-092

РОЛЬ МЕДИАТОРА ВОСПАЛЕНИЯ ГИСТАМИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ МИГРЕНИ

Ягафарова А.В., Замышляев Р.А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: Alena-Yag@yandex.ru

Мигрень – одна из самых распространенных болезней человечества. Первые признаки мигрени проявляются уже к 20ти годам и приносят большие страдания на протяжении всей жизни. Она сопровождается различными расстройствами органов зрения и слуха, имеет тесную связь с патологией иммунной системы, а именно аллергией. Роль гистамина, как медиатора воспаления, при патологических иммунных реакциях, огромная. Ученые доказали, что он способен вызывать, поддерживать и усугублять головные боли. Продукты, содержащие гистамин в больших количествах, нередко являются причиной мигреней. Существуют диеты, исключающие продукты, содержащие данный медиатор. Ученые проводят исследования, цель которых – открытие препарата для лечения, либо купирования мигренозных приступов. В настоящее время разрабатываются препараты, блокирующие гистаминовые Н3-рецепторы, уменьшающие действие гистамина. Пока эти средства экспериментальны, но сделан большой шаг к открытию эффективного лечения мигрени.

Ключевые слова: гистамин, мигрень, Н3-рецепторы.

THE ROLE OF MEDIATOR OF INFLAMMATION HISTAMINE IN A PATHOGENESIS OF MIGRAINE

Yagafarova A.V., Zamyshlyaev R.A.

«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner » of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: Alena-Yag@yandex.ru

Migraine is one of the most common diseases of humanity. The first symptoms of migraine appear as early as 20 years and bring terrible suffering throughout entire life. It is accompanied by different vision and hearing disorders, is tightly connected with immune system pathology-allergy.The role of histamine as an inflammatory mediator in immune system pathological processes is huge. Scientists have proved that histamine may cause, maintain and even increase headaches. Products that contain high amount of histamine may often be the cause of migraine. There are special diets, that exclude the mediator. Scientists carry out researches, the aim of which is to find the remedy against headache or for its prevention. Currently, drugs that block histamine H3-receptorsare being developedto reduce the effect of histamine. These funds are still experimental, but a big step has been taken to discover the effective treatment of migraine.

Keywords: histamine, migraine, H3-receptors.

Мигрень является одной из наиболее частых причин цефалгии. По статистке, женщины испытывают мигренозные боли в 3 раза чаще, чем мужчины. Характерный признак мигрени-раннее возникновение. Первые симптомы обычно дают о себе знать в возрасте 20 лет. При мигрени прослеживаются генетически обусловленные нарушения в различных системах, таких как нервная, сосудистая и эндокринная.

Клинически мигрень проявляется приступами пульсирующей боли. Для такой боли характерно: односторонняя локализация, концентрация боли преимущественно в глазнично-лобно-височной области. Боль может сопровождаться фотофобией, то есть повышенной чувствительностью к яркому свету, фонофобией-чувствительностью к громкому звуку, тошнотой, иногда даже рвотой, сонливостью и слабостью после прекращения приступа.

Приступ мигрени имеет свою фазовость. Первая фаза-продром, характеризуется раздражительностью и гиперактивностью, возникают трудности в фокусировании зрения, концентрации внимания. Вторая фаза- аура, является болевой фазой приступа. Происходит переход от тупой ноющей боли к пульсирующей, интенсивной и постоянной. Фаза разрешения боли и постдромальный период характеризуются слабостью, подавленностью и сонливостью [4].

Мигрень может являться проявлением воспалительного процесса в качестве аллергического отека одной половины мозга или нарушения кровообращения в ответ на пищевые аллергены, реже–лекарства [5].

У пациентов, страдающих от приступов мигрени, наблюдается высокая частота встречаемости соматических заболеваний, среди которых большая роль отведена воспалительным реакциям, клиническим проявлениям патологии иммунной системы. Основными синдромами у данных пациентов являются инфекционный и аллергический [2].

Десятилетиями проводились эксперименты, целью которых было выяснить, есть ли связь между аллергической реакцией, как формой патологии иммунного ответа и развитием головных болей, в том числе мигреней. Роль гистамина, как медиатора различных патологических иммунных рекций, изучалась и продолжает изучаться как в здоровом организме, так и при различных патологиях. На данный момент у ученых-микробиологов и инфекционистов имеются существенные доказательства того, что гистамин способен вызывать, поддерживать и даже усугублять головную боль. Гистамин может влиять на гипоталамическую активность через периферические органы, у которых отсутствует гематоэнцефалический барьер. В ходе исследований у крыс наблюдалась длительная активация ноцицепторов оболочек головного мозга, индуцированная дегрануляцией тучных клеток. Лабораторным крысам проводились подкожные инъекции N-альфа-метилгистамина, который является катаболитом гистамина с более высоким сродством кН3 – гистаминовому рецептору. Данные инъекции и послужили причиной развития мигрени.

Гистамин в ткани мозга синтезируется нейронами серобугорных ядер гипоталамуса (TMN). Гистамин является моноамином, его обычно связывают с секрецией желудочных желез, тучными клетками и процессами, регулируемыми иммунной системой, но в то же время гистамин является нейромедиатором центральной нервной системы и играет немаловажную роль во многих заболеваниях головного мозга, включая мигрень. Не секрет, что гистамин может вызывать рецидивы болей или усиливать существующую на данный момент головную боль.

Действие тучных клеток изначально рассматривалось как сосудорасширяющее, что и служило основной причиной развития мигрени, но позже выяснилось, что они играют роль в активации болевого пути, лежащего в основе головной боли. Также они способны преодолевать гемато-энцефалический барьер, особенно при наличии патологических процессов в организме.

Приступы мигрени происходят неслучайным образом, они имеют связь с суточными циклами. Известно, что частота приступов снижается ближе к вечеру и ночи, а также боли уменьшаются тогда, когда гормон мелатонин не накоплен в организме.

В то время, как сон «защищает» организм от атак головной боли, период пробуждения является самым уязвимым, именно тогда и возрастает число приступов мигрени.

Гистаминэргическая система представляет собой основную систему бодрствования. Во время пробуждения повышается высвобождение гистамина в префронтальной коре и гипоталамусе [6].

Мигрень, как проявление воспалительного процесса, вызванного пищевыми аллергенами, изучалось еще с 70-х годов. В 1974 году британским ученым была присвоена награда за исследование патофизиологических процессов, лежащих в основе мигренозных болей, вызванных пищевыми аллергенами. Их исследования показали, что причина возникновения болей заключается в процессе обработки пищи, содержащей амины. Амины- биологические вещества, среди которых всем известные соединения: серотонин, тирамин и гистамин, обладающие сосудосуживающим эффектом.

Серотонином богаты различные фрукты и овощи. В томатах содержится около 12 мг/кг серотонина, в шоколаде до 27 мг/кг. При частом употреблении данных продуктов в большом количестве, в организм попадает количество серотонина, способное вызвать эффекты, сравнимые с фармакологическими препаратами.

Тирамин чаще всего можно обнаружить в подвергшихся ферментации продуктах, таких, каксыр, некоторые сорта которого могут содержать до 1100 мг/кг тирамина. Помимо сыров, тирамин содержится в рыбе, например, в маринованной сельди, в которой содержание данного вещества достигает 3000 мг/кг.

Такие продукты, как рыба и сыр также содержат в своем составе гистамин, который способствует проявлению таких состояний, как нарушения сосудистых реакций различной этиологии, сопровождающихся появлением головных болей. В зависимости от сорта, в сыре содержится от 10 до 2500 мг/кг гистамина, ав рыбных консервах и вяленой рыбе- до 2000 мг/кг продукта [3].

В ходе исследования британских ученых были представлены такие амин-содержащие продукты питания, как сыр, цитрусовые, вина, содержащие тирамин, а также шоколад, в котором присутствует фенилэтиламин.

С помощью опроса было выявлено, что из 2000 людей, жаловавшихся на мигренозные боли, более 3/4 всех опрошенных употребляли минимум один аминосодержащий продукт из списка за 24 часа до начала приступа. Особенностью усвоения аминов является то, что они усваиваются гораздо быстрее при наличии жира в пищевом продукте. Именно по этой причине при склон-

ности к мигреням специалисты рекомендуют ограничить в своем рационе питания такие продукты, как шоколад, жирный сыр, молочные продукты и жареную пищу, провоцирующие приступы головной боли [8].

В 1970-х годах проводилось изучение метаболизма гистамина путем оценки самого медиатора и его катаболитов в моче и крови у пациентов с мигренозными головными болями. Ученые пришли к выводу, что незначительное повышение метаболизма было обнаружено у людей с кластерными имигренозными головными болями. Выделение гистамина с мочой во время приступов головной боли снижалось [6].

В числе фармакологических препаратов с неспецифическим механизмом действия для купирования приступов мигрени используют анальгетики, такие как парацетамол или кодеин, препараты комбинированного действия (саридон, солпадеин), а также НПВП-нестероидные противовоспалительные препараты, такие как ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, индометацин, диклофенак [1]. Ученые проводят исследования по открытию препаратов для избирательного ингибирования гистаминовых Н3 рецепторов. Н3-рецепторы в основном находятся в головном мозге и являются ингибирующими авторецепторами, расположенными на гистаминэргических нервных окончаниях, которые модулируют высвобождение гистамина. Примеры селективных Н3-антигистаминных препаратов включают: Ципроксифан, Клобенпропит, Клозапин, Тиоперамид. Эти экспериментальные средства еще не имеют определенного клинического применения, хотя ряд препаратов в настоящее время проходит испытания на людях [7].

Для профилактики мигрени было предложено активировать высокочувствительные ингибирующие Н3 рецепторы низкими дозами подкожного гистамина. Однако его использование ограничено неудобным режимом лечения и возможным риском обратной реакции.

Теоретически лиганд H3R может иметь профилактические свойства против мигрени, но открытие эффективного антигистаминэргического леченияеще пока впереди. Неполное понимание начальной фазы приступа мигренозных головных болей является основным камнем преткновения для развития противомигренозных профилактических препаратов. Необходимо более глубокое понимание хронобиологии мигрени, отношения со сном и пробуждением. Доклинические исследования, направленные на изучение того, как гипоталамус может взаимодействовать с мозгом для модуляции таламических и мозговых стволовых структур, участвующих в мигрени, являются, вероятно, первым ключом к этиологии, а котором немаловажная роль отведена гистамину [6].

Список литературы

1. Амелин А.В. Современная терапия приступов мигрени. СПб., 2005. С. 30–48

2. Карпова М.И., Шамуров Ю.С., Василенко А.Ф., Маркова В.В. Головная боль: клиника, диагностика, лечение: учебн.-метод.пособие. Челябинск, 2008. – 52 с.

3. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость, терминология, классификация, проблемы диагностики и терапии / ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России», ФАРМАРУС ПРИНТ: М., 2005. – 48 с.

4. Садоха К.А. Мигрень: классификация, диагностика, лечение // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье, 2015. N5(17). С.15-28.

5. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В.Черешнева, Е.И. Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. Пермь:Перм. гос.ун-т., 2011. – 267 с.

6. Alstadhaug Karl B.Histamine in Migraine and Brain// Wiley Periodicals, Volume 54, Issue 2. 2014. PP. 246–259.

7. Panula P., Chazot P.L., Cowart M. International Union of Basic and Clinical Pharmacology, XCVIII. Histamine Receptors. *Pharmacological Reviews*. 2015. 67 (3): 601–55.

8. Rees T., Watson D., Lipscombe S., Speight H., Cousins P., Hardman G., Dowson A. A Prospective Audit of Food Intolerance Among Migraine Patients in Primary Care Clinical Practice, 2005. Vol 2, N1. P. 11-14.

Секция «Процессы адаптации и дезадаптации в биологии и медицине», научный руководитель – Макеева А.В., к.б.н., доцент, профессор РАЕ

УДК 615.851.3

ЗАВИСИМОСТЬ УМСТВЕННОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ОТ СТРЕССОВОЙ СИТУАЦИИ У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ ХРОНОТИПОВ

Иванникова И.Д., Макеева А.В.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава РФ, Воронеж, e-mail: irina15popova@yandex.ru

Проведена оценка зависимости умственной работоспособности студентов педиатрического факультета медицинского Вуза от стрессовой ситуации. Исследование проведено с использованием оригинального опроса, теста Спилбергера-Ханина и корректурных таблиц Анфимова. Показано, что уровень работоспособности на прямую зависит от хронотипа обследуемого. Выявлено, что к стрессовым ситуациям наиболее адаптированы студенты по хронотипу относящиеся к жаворонкам. Хуже результаты у сов. Изучение процессов адаптации у студентов в динамике показало, что к 3 курсу почти у всех обследуемых улучшились показатели теста Спилбергера-Ханина, что может свидетельствовать об успешном процессе адаптации к обучению. Так же было установлено, что процессы дезадаптации связаны с наличием заболеваний у студентов (хронические тонзиллиты, отиты, гастриты, аутоиммунное заболевание).

Ключевые слова: стресс, работоспособность, хронотип.

THE DEPENDENCE OF THE MENTAL PERFORMANCE FROM A STRESSFUL SITUATION AMONG REPRESENTATIVES OF DIFFERENT CHRONOTYPES

Ivannikova I.D., Makeeva A.V.

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, e-mail: irina15popova@yandex.ru

The estimation of dependence of mental capacity of students of pediatric faculty of medical Higher education institution on a stressful situation is carried out. The study was conducted using an original survey, test spielberger-Hanin and proofreading tables Anfimov. It is shown that the level of efficiency directly depends on the chronotype of the subject. It is revealed that students on chronotype related to larks are the most adapted to stressful situations. Worse results have owls. The study of adaptation processes in students in dynamics showed that by the 3rd year of almost all subjects improved performance test spielberger-Khanin, which may indicate a successful process of adaptation to learning. It was also found that the processes of disadaptation associated with the presence of diseases in students (chronic tonsillitis, otitis, gastritis, autoimmune disease).

Keywords: stress, performance, chronotype.

Актуальность

Переход студентов от школьного обучения к вузовскому связан с большим количеством изменений в организме и обусловлен напряжением регуляторных систем. Перенапряжение регуляторных систем совместно с хроническими заболеваниями может привести к срыву адаптации и развитию патологии. Рядом авторов показано, что характер учебной деятельности студентов отличается выраженным психоэмоциональным напряжением, что может привести к срыву адаптационных механизмов и нарушению функционирования высших адаптивных систем организма [1]. В ходе предыдущих исследований было установлено, что адаптация к условиям обучения в университете происходит к 3 курсу [2]. Поэтому исследование проводилось в динамике обучения студентов педиатрического факультета на протяжении второго и третьего курса обучения. Целью работы явилась оценка степени адаптированности студентов к обучению в условиях осуществления ими умственной работоспособности.

Материалы и методы исследования

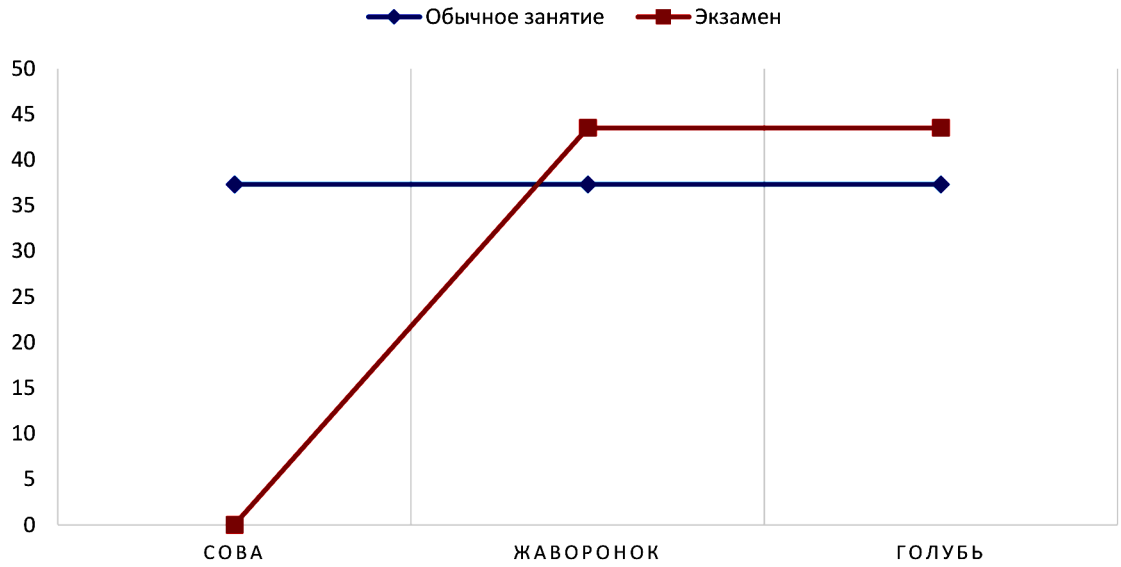
Исследование проводилось на 55 студентах педиатрического факультета, без деления по гендерному признаку. Студенты выполняли предложенную работу в условиях обычного занятия и стрессовой ситуации (экзамен). Для того, чтобы выявить изменения показателей ситуативной и личностной тревожности им было предложено ответить на вопросы оригинального опросника «Оценка умственной работоспособности

учащихся 3 курса высшего учебного заведения в зависимости от периода обучения», пройти оценку ситуативной и личностной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина, выполнить задания таблиц Анфимова. Все данные были статистически обработаны в Microsoft Excel 2010.

Результаты исследования и их обсуждения

Оценка показателей происходила в стрессовой ситуации и условиях обычного занятия. Согласно литературным данным, в условиях экзамена активизируется симпатоадреналовая система, повышается содержание адреналина в крови и улучшается умственная работоспособность человека [3].

Результаты исследования показали, что при оценке личностной и ситуативной тревожности в условиях обычного занятия приблизительно у всех обследуемых значения были в умеренных границах 37,3 ±1,8. В сравнении с прошлым годом исследуемый показатель снизился – результат показателей второго курса 46,2±1,6. Значительные колебания были установлены во время экзаменационного занятия. У 30 человек значения исследуемого показателя были высокими – 51,4±7,3. У 15 человек остались в умеренных границах – 43,5 ±0,6. Полученные значения заставили нас обратиться к сравнению ответов в анкетах опрошенных. Было выявлено, что 12 человек из 15 по своему хронотипу относились к жаворонкам, а 3 человека к голубям. Были еще 5 человек, чей результат составил 57±6,2, в ходе анализа их анкет, мы установили, что это лица, имеющие хронические заболевания. Сравнив полученные результаты с результатами опроса прошлого года, было установлено, что исследуемые показатели так же снизились – 55,6±9.



Далее провели сравнение результатов решения таблиц Анфимова. Количественный показатель в условиях обычного занятия: просмотрено знаков за первую минуту 240±4,3; за вторую минуту 114±2,8. Качественный показатель в условиях обычного занятия: ошибки за первую минуту 1,5±0,8; за вторую минуту 3±1,2.

Количественный показатель в условиях экзамена: за первую минуту 280±5,7;за вторую минуту 198±0,3. Качественный показатель: ошибки за первую минуту 1±0,3; за вторую минуту 2,3±0,4. Интересно было отметить, что у 11 человек, которые являются жаворонками и в условиях стресса их тревожность находилась в умеренных границах, показатели решения корректурных таблиц были выше, чем у остальных лиц, участвующих в эксперименте. Количественный показатель за первую минуту 295±1,3; за вторую минуту 204±3,8. Качественный показатель: ошибки за первую минуту 0,52±0,3; за вторую минуту 1,4±0,45. Такие результаты у жаворонков можно объяснить тем, что на утренние часы у них приходится максимальная работоспособность. В изученной литературе, показано, что совы тяжелее адаптируются. Ночное бодрствование

вызывает у них постоянный повышенный выброс адреналина, который в повышенных концентрациях отрицательно влияет на организм, нарушает метаболизм и ухудшает умственную деятельность [4].

Так же мы проанализировали показатели 5 человек с хроническими заболеваниями, у них были наиболее низкие результаты во время экзамена. Количественный показатель за первую минуту 260±2,5; за вторую минуту 178±1,6. Качественный показатель за первую минуту 2±1,5; за вторую минуту 3,5±0,4.

Выводы

Таким образом, согласно полученным результатам можно сделать вывод, что к стрессовым ситуациям наиболее адаптированы студенты по хронотипу относящиеся к жаворонкам. Данный феномен мы связываем с более правильным распределением времени сна и отдыха у представителей данного хронотипа, а так же отсутствием переутомления вследствие регулярного раннего пробуждения и позднего засыпания. Обнаружена прямая корреляционная зависимость количества и качества работы от хронотипа обследуемого – у жаворонков эти показатели лучше, одним из объяснений этого феномена можно считать, отсутствие патологического влияния на организм адреналина в условиях обычной жизни. Так же можно сделать вывод, что лучшими работниками являются жаворонки, потому что их работоспособность максимальна в утренние часы и снижается после 4 часов дня (время обычного завершения работы медицинского работника) [5].

Кроме того, мы установили, что к 3 курсу почти у всех обследуемых улучшились показатели теста Спилбергера-Ханина, что может свидетельствовать об успешном процессе адаптации. Высокие показатели в группе с хроническими заболеваниями можем расценивать как срыв адаптации.

Список литературы

1. Субботин К.А., Макеева А.В. Сравнительная оценка адаптационных возможностей организма к изменению свободно-радикального равновесия под влиянием психоэмоционального стресса и факторов производственной среды // Международный студенческий научный вестник. 2015. – № 2. – С. 120-121.

2. Кадырова М.К., Абдувахобова Д.Э., Эшмурадов О.Э., Расулов Б.У., Абдукадырова Н.Х. Поведение человека в трудных ситуациях [Текст] // Актуальные вопросы современной психологии: материалы IV Междунар. науч. конф. (г. Краснодар, февраль 2017 г.). – Краснодар: Новация, 2017. – С. 17-20

3. Шоюсупова Х.Б. Факторы, определяющие изменения динамики умственной работоспособности студентов в течение учебного дня // Молодой ученый. – 2017. – №1.2. – С. 55-57.

4. Атащенко А.П., Дорохов Е.В. Особенности селективного внимания у человека при восприятии зрительных стимулов различной сложности и эмоционального содержания. Роль динамической функциональной межполушарной асимметрии // Научно-методические проблемы нормальной физиологии и медицинской физики, Сборник материалов конференции с международным участием в Москве, 2017. – С. 19-20.

5. Сергиенко А.В., Киреева Л.А., Дорохов Е.В. Фролихина Е.Н., Стародубцева О.И. Физиологические показатели и степени адаптированности и уровня здоровья студентов в процессе учебной деятельности / Научно-методические проблемы нормальной физиологии и медицинской физики, Сборник материалов конференции с международным участием в Москве, 2017. – С. 127-128.

УДК 616.831-005.1-07-092

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ И ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

Картавых И.А., Соколов А.В., Гребенникова И.В., Тумановский Ю.М.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ, Воронеж, e-mail: kartavyh.97@mail.ru

Проведен ретроспективный анализ выписных эпикризов 30 пациентов с инсультами. В зависимости от вида инсульта были сформированы 2 группы: 1-я (n=18; 60%) – с ишемическим инсультом в возрасте от 40 до 84 лет (m=67,78±12,2лет); 2-я (n=12; 40%) – с геморрагическим инсультом – от 36 до 68 лет (m=56,5±10,0 лет). Установлено, что чем старше пациент, тем чаще возникали инсульты, как геморрагические, так и ишемические. Основными сопутствующими заболеваниями были: артериальная гипертензия (1 группа у 44,4%, 2 – 75%), сердечно-сосудистые заболевания (1 группа у 50%, 2 – 41,6%) и патология органов зрения (1 группа у 38,8%, 2 – 25%). В анализах выявлено, что тромбоцитоз (>350х109/л) встречался чаще у больных во 2-ой группе (n=6 – 50%), чем в 1-ой (n=2 – 11,1%) (p<0,05). Гиперхолестеринемия (>4,9 ммоль/л) чаще зарегистрирована у пациентов во 2-ой группе (n=8- 66,7%), чем в 1-ой (n=4 – 22,2%) (p<0,05). Уровень ЛПВП (2,5±1,9 ммоль/л) и АЧТВ (28,1±5,6 сек) был выше во 2-ой группе, в 1-ой составил ЛПВП (1,6±1,0 ммоль/л) и АЧТВ (25,0±5,8 сек) (p<0,05). Данная работа позволяет оценить особенности клинических проявлений при ишемическом и геморрагическом инсульте.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, ишемический инсульт, патогенез инсульта, факторы риска, лабораторные данные.

PATHOPHYSIOLOGICAL, CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF HEMORRHAGIC AND ISCHEMIC STROKES: A RETROSPECTIVE ANALYSIS

Kartavykh I.A., Sokolov A.V., Grebennikova I.V., Tumanovsky Yu.M.

Voronezh N. N. Burdenko State Medical University, Voronezh, e-mail: kartavyh.97@mail.ru

A retrospective analysis of the outlined epicrisis of 30 patients with strokes was carried out. Depending on the type of stroke, 2 groups were formed: 1st group (n = 18, 60%) with ischemic stroke between the ages of 40 and 84 (m = 67.78± 12.2 years); The second (n = 12; 40%) – with a hemorrhagic stroke – from 36 to 68 years (m = 56.5 ±10.0 years). It was found that the older the patient, the more often there were strokes both hemorrhagic and ischemic. The main concomitant diseases were: arterial hypertension (1-st group in 44.4%, 2-nd group – 75%), cardiovascular diseases (1-st group in 50%, 2-nd group – 41.6%) and pathology of the organs of vision (1-st group in 38.8%, 2 –nd group – 25%). The analysis revealed that thrombocytosis (> 350 $\times 10^9$/l) was more common in patients in the 2nd group (n = 6 – 50%) than in the 1st group (n = 2 – 11.1%) (p< 0.05). Hypercholesterolemia (>4.9 mmol/l) was more often detected in patients of the 2nd group (n = 8 – 66.7%) than the 1st group (n = 4 – 22.2%) (p < 0,05). The level of high-density lipoproteins (2.5 ± 1.9 mmol/l) and activated partial thromboplastin time (28.1± 5.6 sec) was higher in the 2nd group, in the 1st group it was: high-density lipoproteins (1,6 ±1.0 mmol/l) and activated partial thromboplatinum time (25.0 ± 5.8 sec) (p < 0.05). This work allows evaluating the features of clinical manifestations in ischemic and hemorrhagic stroke.

Keywords: hemorrhagic stroke, ischemic stroke, pathogenesis of stroke, risk factors, laboratory data

Актуальность

В современном мире цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются третьей ведущей причиной смерти после сердечных заболеваний, рака, и наиболее распространенной причиной заболеваемости и тяжелой инвалидности у выживших [9].

В России уровень заболеваемости и смертности от инсульта – один из самых высоких в мире. Частота цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) достигает 450 человек на 100 тыс. населения. Заболеваемость инсультом в России составляет 3,36 случая на 1000 человек в год, стандартизованная заболеваемость – 2,39 случая (у мужчин – 3,24, у женщин – 2,24) на 1000 человек в год [1]. Смертность от инсультов в нашей стране занимает 2-е место, уступая лишь смертности от кардиоваскулярных заболеваний, и составляет 280 человек на 100 тыс. [1, 2, 4]. В Канаде, Швейцарии и Австралии смертность от инсульта менее 50 человек на 100 тыс. населения [6]. Летальность в острой стадии инсульта в России составляет около 35% [1, 2, 4].

В структуре заболеваемости ишемические инсульты (ИИ) преобладают над геморрагическими (ГИ). ГИ, вызванный разрывом кровеносных сосудов, составляет 20% от ЦВЗ. ИИ из-за окклюзии и закупорки сосудов головного мозга – 80% [9]. Смертность от ИИ в России составляет 1,23, от ГИ – 0,1 случая на 1000 человек в год [1, 2, 5].

При ИИ прекращение поступления крови к мозгу приводит к развитию сложной

последовательности биохимических и патофизиологических изменений: включению метаболизма глюкозы по бескислородному пути, лактатацидозу и накоплению ионов натрия, хлора и воды внутри клетки, что приводит к цитотоксическому отеку. Велика роль избыточного выброса в синаптическую щель возбуждающих нейротрансмиттеров глутамата и аспартата (глутаматная эксайтотоксичность). При нарушении кислородного обмена и затруднении утилизации свободных радикалов развиваются оксидантный стресс и местная воспалительная реакция. В последующем наступает дегенеративное поражение нейронов: демиелинизация, валлеровское перерождение, сокращение дендритного поля, ограничение числа синапсов [8].

С патогенетической точки зрения ГИ оказывает более выраженное повреждающее действие, чем ИИ такого же размера, вызванный спазмом сосуда. Одним из главных повреждающих факторов ГИ является гематома, которая разрушает мозговую паренхиму, затем подвергается лизису, что приводит к образованию отека и усугубляет повреждение, причем расположение гематомы также является чрезвычайно важным фактором [2, 4]. Ранняя диагностика инсульта крайне необходима для снижения столь высоких цифр летальных исходов.

Цель – провести сравнительный ретроспективный анализ патофизиологических, клинических и лабораторных проявлений геморрагических и ишемических инсультов.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ выписных эпикризов 30 пациентов (17 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 36 до 84 лет с диагнозом «инсульт». 18 из них перенесли ИИ, 12 – ГИ и лечились в условиях специализированного стационара. В зависимости от вида инсульта и в соответствии с целью исследования все пациенты были разделены на 2 сравниваемые группы: 1-я (n=18; 60%) —с ИИ от 40 до 84 лет (m=67,78±12,2лет); 2-я (n=12; 40%) —с ГИ от 36 до 68 лет (m=56,5±10,0 лет). Среди представителей 1-й группы было 13 (72,2%) мужчин и 5 (27,8%) женщин, во 2-й группе – 7 (58,3%) мужчин и 5(41,7%) женщин. Подразделение инсультов на известные подтипы [7] не проводилось из-за малой выборки.

Статистическая обработка полученных результатов производилась методами вариационной статистики с применением программ «Statistica.10». Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку использован критерий Уилкоксона. Для сравнения групп по качественному признаку использовался критерий $\chi 2$ (точный критерий Фишера). Различия считались статистически достоверными при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

По данным Н.А. Спирина, в зависимости от пола отмечается большая заболеваемость у мужчин – в среднем 2,72, по сравнению с женщинами – 1,99 на 1 тыс. населения [5]. В нашем исследовании также преобладали инсульты у мужчин и с ИИ и ГИ (см. рис. 1). Это связано с наличием большего количества факторов риска, таких как нелеченая артериальная гипертензия, курение, стрессы, массивная алкоголизация, отсутствие стремления к здоровому образу жизни [2].

Было установлено, что чем старше пациент, тем чаще возникали инсульты (см. рис. 2).

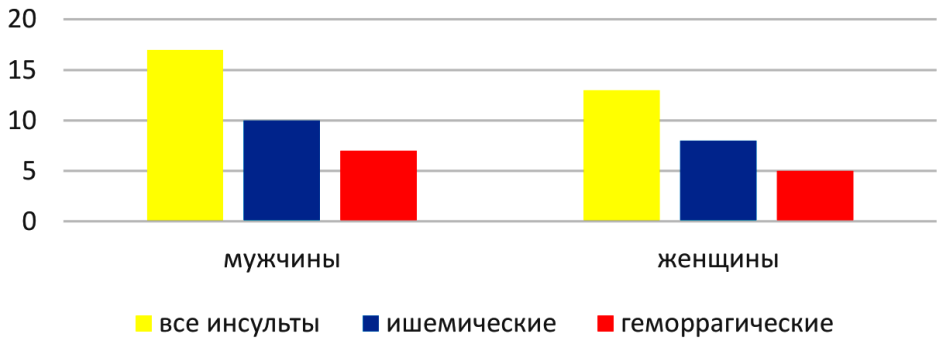


Рис.1 Распределение пациентов по типам инсульта в зависимости от пола

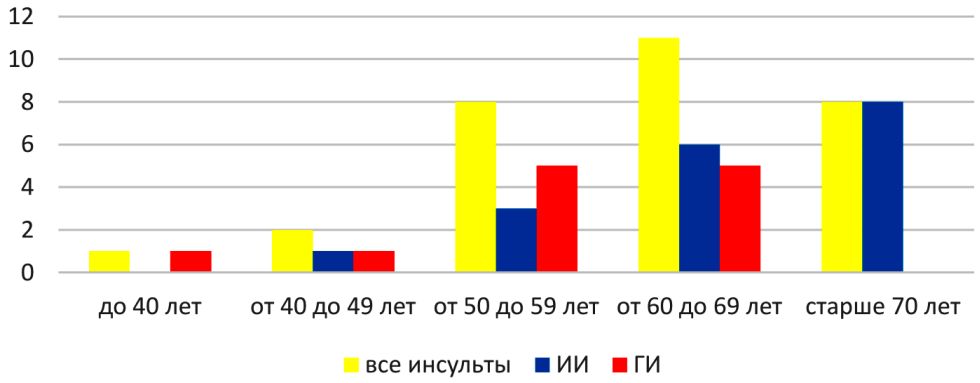


Рис. 2 Распространенность инсультов в разные возрастные периоды

Табл. 1

Наличие сопутствующей патологии у больных с ИИ и ГИ

Показатель	Все инсульты (n = 30)	ИИ (n = 18)	ГИ (n = 12)
Артериальная гипертензия	17 (56,7%)	8 (44,4%)	9 (75%)
Заболевания сердца (ИБС, ХСН, мерцательная аритмия)	14 (46,6%)	9(50%)	5(41,6%)
Атеросклероз	14 (46,6%)	9(50%)	5(41,6%)
Патология органов зрения	10 (33,3%)	7(38,8%)	3(25%)
Подагра	2 (6,7%)	0	2(16,6%)
Сахарный диабет	1 (3,3%)	1(5,5%)	0

Эту же зависимость отмечают многие ученые [1-4]. Повторные инсульты были диагностированы у 3-х (10%) с ишемической формой инсульта. По данным литературы повторные инсульты случаются в разных странах от 5 до 31% всех случаев инсульта в год [2, 10].

В процессе диагностики и лечения пациентов с инсультом всегда возникает вопрос о факторах риска и о фоновой для инсульта патологии, как правило, сердечно-сосудистой. Это связано с тем, что ОНМК, являясь на основании многих классификаций самостоятельной нозологией, все же может рассматриваться в качестве осложнения многих патологических процессов – атеросклероза, артериальной гипертонии (АГ), диабетической ангиопатии и т.д. [3].

В нашем исследовании обращает на себя внимание, что АГ встречалась у половины больных, чаще с ГИ (в 75%). В работе Суслиновой З.А. также показано что, наиболее значимым фактором риска (ФР), в связи с высокой распространенностью и силой пагубного воздействия на организм, является АГ. Даже незначительное снижение АД в большой популяции людей имеет положительный эффект, достоверно и значительно уменьшает риск развития как ГИ, так и ИИ [2].

Заболевания сердца и атеросклероз нами диагностированы у 46,6%, чаще у больных с ИИ, кроме того патология органов зрения (ангиопатия и флебопатия сетчатки) была выявлена у трети больных (табл. 1). Формирование общей недостаточности кровообращения, как следствия данной коронарной патологии, также могло послужить значимым ФР возникновения инсульта, в особенности ишемического, и этого нельзя не учитывать при составлении программы восстановительного лечения [5].

Мы сравнили лабораторные показатели при поступлении у больных с ИИ и ГИ. Оказалось, что тромбоцитоз (>350x10^9/л) у больных с ГИ (n=6 – 50%) встречался чаще, чем с ИИ (n=2 – 11,1%) (p<0,05), что, вероятно, связано с реакцией системы гемостаза на кровотечение. Гиперхолестеринемия (>4,9 ммоль/л) также чаще зарегистрирована у пациентов с ГИ (n=8- 66,7%), чем с ИИ (n=4 – 22,2%). Изменения в липидном спектре показаны во многих исследовани-

ях [1, 2, 4, 6]. При количественной оценке показателей общего анализа крови не было выявлено достоверных различий между заявленными группами, в биохимическом анализе крови фракция ЛПВП была выше у больных с ГИ, что, вероятно, связано с преобладанием в этой группе пациентов более молодого возраста. В коагулограмме установлены различия только по АЧТВ, выше показатель в группе с ГИ, что опять же связано с активацией системы гемостаза (табл. 2).

Табл. 2

Сравнительная характеристика лабораторных показателей у больных с ИИ и ГИ

Показатель	ИИ	ГИ	Р
Общий анализ крови			
Нв, г/л	143,1±13,7	145,7±12,6	>0,05
Лейкоциты, х109/л	9,4±3,8	8,1±2,4	>0,05
Тромбоциты, х109/л	255,1±75,3	305,9±96,8	>0,05
СОЭ, мм/час	14,9±11,3	16,1±7,5	>0,05
Биохимический анализ крови			
Общий белок, г/л	74,4±6,7	76,2±7,4	>0,05
ХС, ммоль/л	4,8±1,1	6,0±0,7	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,6±1,0	2,5±1,9	<0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,4±1,9	4,2±1,5	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,2±0,6	1,4±0,3	>0,05
Коагулограмма			
ПТВ, сек	17,3±2,2	16,9±1,6	>0,05
МНО	1,4±0,2	1,5±0,4	>0,05
АЧТВ, сек	25,0±5,8	28,1±5,6	<0,05

Выводы

В структуре заболеваемости ИИ преобладали над ГИ, чаще данная патология встречалась в пожилом возрасте и у мужчин. С патогенетической точки зрения ГИ оказывал более выраженное повреждающее действие, чем ИИ такого же размера. Наиболее значимым сопутствующими заболеваниями являлись АГ и сердечно-сосудистые заболевания. Лабораторно при ГИ чаще были выявлены тромбоцитоз, гиперхолестеринемия и выше уровень ЛПВП и АЧТВ, чем при ИИ. Данная работа может быть полезна для проведения дифференциальной диагностики основных типов инсультов.

Список литературы

1. Гусев Е.И. Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Журн. неврол. и психиатр.: Инсульт. – 2003. – №8. – С. 4–9.

2. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 11–15; 61–66.

3. Клинико-патогенетические особенности ишемического инсульта у представителей разного пола и возраста / В.С. Мякотных [и др.] // Успехи геронтологии. – 2015. – Т.28, №3. – С.484-492.

4. Скворцова В.И. Ишемический инсульт / В.И. Скворцова, М.А. Евзельман. – Орел : 2006. – С. 4–19.

5. Спирин Н.Н. Данные госпитального регистра инсульта в Костроме / Н.Н. Спирин, Н.Н. Корнеева // Фундаментальные исследования. – 2012. – №4. – С. 123-128.

6. Anglo – Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lovering Arm (ASOT – LLA): a multicenter randomized controlled trial / P. Sever et [al.]. – Lancet. – 2003. – №361. – P. 1149–1158.

7. Classification of stroke subtypes / P. Amarenco [et al.] // Cerebrovasc. Dis. – 2009. – Vol. 27, N 5. – P. 493–501.

8. Lipid peroxidation in stroke patients / G. Ferretti [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2008. -Vol. 46, № 1. – P. 113–117.

9. Marx J. Emergency Medicine / J.Marx, R.Hockberger, R. Rosen's Walls. – 2006. – P.1606–1619.

10. Three-year survival and recurrence after first-ever stroke: the Joinville stroke registry / N.L. Cabral [et al.] – BMC Neurology. – 2015. №1. – P. 2-7.

УДК 617.7-007.57

ОТЕЧНЫЙ ЭКЗОФТАЛЬМ КАК ФОРМА РАЗВИТИЯ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

Криворученко М.К., Тумановский Ю.М., Макеева А.В., Крюков В.М.

ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, e-mail: tumanovsky@vsmaburdenko.ru

Работа посвящена характеристике эндокринной офтальмопатия и одной из форм ее развития – отечному экзофтальму. В статье приведены данные литературы, раскрывающие этиологию (роль инфекционных факторов, интоксикаций, стрессов, вредных привычек) и патогенез (аутоиммунные механизмы) заболевания, стадии его развития (компенсированная, субкомпенсированная, декомпенсированная). Отмечено, что отечный экзофтальм характеризуется широким спектром клинических симптомов, степень выраженности которых зависит от степени компенсации патологического процесса. Заболевание вызывает у больных дискомфорт, болезненные ощущения, оказывает отрицательное влияние на качество жизни. Представленный анализ клинических симптомов на каждой стадии развития процесса позволяет оценить степень нарушения зрительных функций, провести раннюю диагностику, разработать адекватные методы лечения в каждом случае. В статье перечислены принципы симптоматической и патогенетической терапии заболевания, направленной на уменьшение выраженности процесса, перечислены методы профилактики.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, отечный экзофтальм, стадии развития, нарушение зрительных функций, клинические симптомы, принципы лечения.

EDEMATOUS EXOPHTHALMOS AS A FORM OF DEVELOPMENT OF ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY

Krivoruchenko M.K., Makeeva A.V., Tumanovsky Yu.M., Kryukov V.M.

Voronezh State Medical University. N.N. Burdenko, Voronezh, e-mail: tumanovsky@vsmaburdenko.ru

The work is devoted to the characteristic of endocrine ophthalmopathy and one of the forms of its development – edematous exophthalmos. The article presents literature data revealing the etiology (the role of infectious factors, intoxications, stresses, bad habits) and pathogenesis (autoimmune mechanisms) of the disease, the stages of its development (compensated, subcompensated, decompensated). It was noted that edematous exophthalmus is characterized by a wide range of clinical symptoms, the degree of which depends on the degree of compensation of the pathological process. The disease causes discomfort in patients, painful sensations, adversely affects the quality of life. The presented analysis of clinical symptoms at each stage of the development of the process makes it possible to assess the degree of impairment of visual functions, to carry out early diagnosis, to develop adequate methods of treatment in each case. The article lists the principles of symptomatic and pathogenetic therapy of the disease, aimed at reducing the severity of the process, lists prevention methods.

Keywords: endocrine ophthalmopathy, edematous exophthalmos, stages of development, visual impairment, clinical symptoms, principles of treatment.

В структуре эндокринной патологии важное место занимают заболевания щитовидной железы. В последние годы отмечена тенденция к увеличению частоты аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. При этом ежегодно диагностируют тиреотоксикоз у 2% населения мира. У 40-60% больных тиреотоксикозом развивается эндокринная офтальмопатия.

Введение понятия «эндокринная офтальмопатия» связывают с именем Graves, основным проявлением которой являются экзофтальм (выпячивание глазного яблока различной степени выраженности) и ограничение его подвижности, возникающими из-за отека орбитальной клетчатки и утолщения глазодвигательных мышц (цит. по А.Ф. Бровкинов, 2012 [1]). Такая офтальмия, названная эндокринной, многие годы считалась проявлением тиреотоксикоза.

В настоящее время существуют различные взгляды на механизмы развития эндокринной офтальмопатии. Большинство исследователей и клиницистов считают эндокринную офтальмопатию самостоятельным аутоиммунным заболеванием с преимущественным поражением ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц [5]. Довольно часто эндокринная офтальнопатия развивается при диффузном тиреотоксическом зобе. Однако эти патологические процессы имеют разную иммуногенетическую основу: корреляция между титром антител к аутоантигенам глазодвигательных мышц и титром тиреоидных антител отсутствует. Иммунологическим маркером эндокринной офтальмопатии служат антитела к мембранам глазодвигательных мышц, что отражается на нарушении их функции, маркером диффузного токсического зоба – тиреоидстимулирующие антитела [4, 6].

К факторам риска заболевания относят острые вирусные и бактериальные инфекции, воздействие токсинов, многократные стрессы, вредные привычки (например, систематическое курение), генетическая предрасположенность. Под влиянием неблагоприятных факторов ткани орбиты приобретают свойства аутоантигенов. Инфильтрация тканей орбиты иммунными комплексами приводят к освобождению цитокинов. Последние способствуют выработке гликозаминогликанов, обладающих гидрофильными свойствами и обусловливающих отек мягких тканей орбиты [2].

Существуют различные классификации эндокринной офтальмопатии. Согласно классификации А.Ф. Бровкиной [1] выделяют три формы заболевания: тиреотоксический экзофтальм, отечный экзофтальм и эндокринную миопатию. Каждая форма имеет свою симптоматику, особенности возникновения, течения и исхода патологического процесса.

Увеличение числа больных отечным экзофтальмом определяет значимость изучения симптомов данного процесса, постановки точного диагноза и методов лечения заболевания. Отечный экзофтальм развивается у 73% больных эндокринным экзофтальмом и характеризуется появлением патологических изменений в мягких тканях орбиты (отек, клеточная инфильтрация). Патогенез отечного экзофтальма связывают не только с нарушением функции щиовидной железы, но и объясняют гиперпродукцией так называемого экзофтальмического гормона, или фактора, вырабатываемого передней долей гипофиза. Эта форма заболевания характеризуется наибольшим спектром клинических симптомов, тяжестью течения и высоким риском утраты зрительных функций [3]. По степени выраженности клинических симптомов выделяют следующие стадии компенсации: компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную.

Цель данной работы – провести сравнительный анализ особенностей развития отечного экзофтальма на основании клинических проявлений на каждой стадии заболевания.

Для характеристики особенностей клинических проявлений отечного экзофтальма нами выбраны симптомы, развитие которых при анализе каждой стадии приводят к глубоким изменениям зрительных функций и без вмешательства врача могут вызвать выраженные изменения в организме в целом (см. таблицу). Особенности развития и проявления отечного экзофтальма предполагает использования соответствующих методов лечения, участия офтальмолога, эндокринолога и иммунолога.

Основные симптомы и проявления отечного экзофтальма на компенсированной (I), субкомпенсированной (II) и декомпенсированной (III) стадиях

Симптомы	Проявления		
	I	II	III
Птоз (опущение) верхнего века	Частичный интермиттирующий	Ретракция верхнего века	Стойкая ретракция верхнего века
Глазная щель	Закрывается полностью	Затрудняется смыкание в ночное время	Несмыкание глазной щели
Экзофтальм	Не превышает 4-5 мм по сравнению с нормой	Двусторонний до 25-27 мм	Двусторонний до 27-30 мм
Состояние экстраокулярных мышц	Увеличение объема 1-2 мышц (нижней и верхней прямых)	Увеличение объема 2-3 мышц, ограничена их подвижность	Увеличение объема всех мышц
Диплопия	Непостоянная, при взгляде кверху	Выражена	Стойкая
Хемоз (отек) конъюнктивы	Локальный	Прогрессирующий (белый)	Развитие красного хемоза
Подвижность глазного яблока	Сохранена	Ограничена при взгляде кверху	Глазное яблоко неподвижно
Внутриглазное давление	В норме (10-23 мм рт. ст)	Повышено при взгляде кверху, до 26 мм	Свыше 30 мм рт. ст., внутриглазная гипертензия
Отек орбитальной ткани	Незначительное увеличение	Умеренно выражен	Значительно выражен

Чувствительность роговицы	Сохранена	Чувствительность снижена	Отсутствие чувствительности
Офтальмоплегия (паралич мышц)	-	-	Развитие офтальмоплегии
Глазное дно	В норме	Расширение ретинальных вен	Отек и гиперемия диска, венозный стаз

Учитывая возможные механизмы развития заболевания (участие в патогенезе отечного экзофтальма щитовидной железы и передней доли гипофиза), необходима обязательная коррекция гормональной активности щитовидной железы и гипофиза. Имеющиеся в литературе данные об аутоиммунном происхождении заболевания, заставляют обратить внимание на изучение иммунного статуса больного и проведение иммунотерапии.

Диагноз отечного экзофтальма ставят с учетом общеклинических, офтальмометрических исследований, использования ультразвукового исследования, компьютерной томографии глазниц, измерения внутриглазного давления.

Лечебные мероприятия отечного экзофтальма в зависимости от стадии развития процесса включают симптоматические и патогенетические принципы терапии.

В начальных стадиях заболевания больные предъявляют жалобы на слезотечение и светобоязнь, чувство двоения в глазах, давление на глазные яблоки, появление по утрам отека век и конъюктивы, снижение остроты зрения. В этот период важно использование принципов симптоматической терапии в виде применения антибактериальных капель, использование глазной мази, проведение противовоспалительной терапии (местное применение глюкокортикоидов), коррекция внутриглазного давления, а также устранение эмоциональных воздействий и вредных привычек. Назначают препараты, нормализующие обменные процессы в тканях, витамины А и Е.

По мере развития процесса и накопления жидкости в орбитальной клетчатке необходимо проведение дегидратационной терапии, способствующей уменьшению накопления жидкости в организме, снижению отечности под глазами, уменьшению выраженности отека орбитальной клетчатки и проявлений экзофтальма и диплопии. В субкомпенсированной стадии заболевания при снижении подвижности экстраокулярных мышц проводят стимуляцию нервно-мышечной возбудимости, используют препараты, улучшающие проводимость нервного импульса, восстанавливающие их функцию и способствующие уменьшению экзофтальма, такие как прозерин. На стадии субкомпенсации и декомпенсации для предупреждения потери зрения используются глюкокортикоиды. Уменьшению выраженности глазных симптомов на этих стадиях способствует комплексное использование глюкокортикоидов, проведение лучевой терапии, декомпрессии путем удаления латеральной стенки глазницы.

При агрессивном течении процесса и неэффективном проведении терапии (стадия декомпенсации) наряду с симптомами, перечисленными в таблице (такими, как несмыкание глазной щели, выраженный экзофтальм, отсутствие подвижности глазного яблока, офтальмоплегия) отечный экзофтальм приводит к развитию таких осложнений как кератопатия, язва роговицы, фиброз тканей орбиты, оптическая нейропатия, атрофия зрительного нерва.

Учитывая симптоматику отечного экзофтальма и возможные исходы заболевания, большую роль играет активное проведение профилактики, которая предполагает предупреждение инфекционных процессов, устранение интоксикаций, стрессовых ситуаций, вредных привычек, укрепление иммунитета и общего состояния организма, учет влияния генетических факторов.

Список литературы

1. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия: реальность и перспективы / А.Ф.Бровкина // Офтальмологические ведомости. – 2012. – Том V, № 2. – С. 31-34.

2. Дроздовская В.С. Аутоиммунные дистиреоидные офтальмопатии (офтальмопатия Грейвса) / В.С. Дроздовская, Н.А. Гончарова, И.А. Денисов // Офтальмологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 40-46.

3. Липогенный вариант отечного экзофтальма (клиника, лечение) / А.Ф. Бровкина [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2008. – №2. – С. 28-30.

4. Салихова А.В. Иммунологические аспекты тиреоидассоциированной патологии / А.В. Салихова, Л.М. Фархутдинова, А.Ф. Габдрахманова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Том 9, № 2. – С. 183-186.

5. Самохвалова Н.М. Современные взгляды на этиопатогенез, терминологию и клинические формы эндокринной офтальмопатии / Н.М.Самохвалова // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – №4 (38). – С. 59-63.

6. Prabhakar B.S. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy / B.S.Prabhakar, R.S. Bahn,T.J. Smith // Endocrine Rev. – 2003. – Vol. 24. – P. 802-835.

УДК 616-056.3-08

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ КАК ОСНОВНАЯ ПРОБЛЕМА В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

Лагутина С. Н., Чижков П.А., Лущик М.В., Макеева А.В.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, e-mail: svlagutina97@mail.ru

Проведено анкетирование среди студентов 2-3 курсов на наличие, клинические проявления и характер лечения аллергических заболеваний. Установлено, что более 50% респондентов страдают разного рода аллергическими реакциями. Показана различная природа аллергенов. Выявлено, что наиболее часто встречаются клинические проявления характерные для пищевой аллергии (19,2% опрошенных, в том числе и 4,7**%** лиц с идиосинкразией). Установлено, что больше всего аллергических реакций наблюдается на продукты белкового происхождения, цитрусовые и шоколад. Результаты анкетирования показали, что в основном преобладают атопические реакции. Установлено, что наиболее частые пути проникновения аллергии – кожа и слизистые. Генетическая предрасположенность к аллергии выявлена у 13,0**%** опрошенных. Обнаружено, что 4,8% респондентов страдают аутоиммунными заболеваниями. Показано, что лечение аллергических реакций носит как этиотропный, так и патогенетический характер и проводится в основном с помощью антигистаминных препаратов и устранения контакта с аллергеном.

Ключевые слова: аллергия, анкетирование, студенты, аллерген, сенсибилизация

ALLERGIC REACTIONS AS ONE OF THE MAIN PROBLEMS OF MODERN MEDICINE

Lagutina S.N., Chizhkov P.A., Lushchik M.V., Makeeva A.V.

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, e-mail: svlagutina97@mail.ru

The questionnaire conducted among students of 2-3 courses available, clinical manifestations and treatment of allergic diseases. Found that more than 50% of the respondents suffer from various kinds of allergic reactions. Shows the different nature of the allergens. It is revealed that the most frequent clinical manifestations are characteristic for food Allergy (19.2% of respondents, including and 4.7% persons with idiosyncrasy). Found that most of the allergic reactions observed in the products of protein origin, citrus and chocolate. The results of the survey showed that mainly the atopic reaction. Found that the most frequent path of penetration of Allergy – skin and mucous membranes. Genetic predisposition to allergies were detected in 13.0% of the respondents. Found that 4.8% of the respondents suffer from autoimmune diseases. It is shown that treatment of allergic reactions is as etiotropic and pathogenetic character and is performed mainly with antihistamines and eliminating contact with the allergen.

Keywords: allergy, questioning, students, allergen, sensitization

В настоящее время наиболее остро затрагивается проблема аллергических реакций. Мы все чаще слышим о том, что воздействия внешней среды вызывают изменения в организме, способствующие развитию аллергии. Под аллергией понимают специфическую вторичную повышенную иммунную реакцию на аллерген, возникающую в сенсибилизированном организме, которая сопровождается выделением медиаторов, повреждающих ткань [1].

С каждым годом аллергические заболевания привлекают все более пристальное внимание врачей различных специальностей. Эти заболевания были известны человеку давно – более двух с половиной тысяч лет. Однако, в современном мире проблемы, связанные с вопросами этиологии, диагностики, лечения и профилактики аллергопатологии остаются крайне актуальными [2]. За последние десятилетие проблема аллергии приняла глобальный масштаб медико-социальной проблемы. На сегодняшний день частота встречаемости аллергических заболеваний растет с огромной скоростью, от 30 до 40% всего населения мира болеют одним или несколькими видами аллергических реакций [3].

В настоящее время считают, что в основе развития аллергии в первую очередь лежит нарушение специфической и неспецифической иммунобиологической реактивности организма. На сегодняшний день общепризнанной мировой классификацией типов аллергических реакций является классификация, предложенная в 1975 году P. Gell и R. Coombs. В соответствии с ней реакции подразделяются по иммунологическим механизмам на 4 основных типа. Для аллергической реакции 1-го (анафилактического) типа характерно участие иммуноглобулинов класса IgE или IgG_4 и она развивается быстро, по немедленному (анафилактическому) типу. Антитела, участвующие в дан-

ном типе аллергической реакции, получили название реагинов, а сама реакция – атопической. Клиническими примерами данного типа реакций являются анафилаксия, атопическая бронхиальная астма, некоторые формы крапивницы и конъюнктивита, а также отек Квинке, детская экзема и другие. Для 2-го – цитотоксического и 3-го – иммунокомплексного типов аллергических реакций характерно участие антител классов IgG и IgM. Четвертый тип реакции – гиперчувствительность замедленного типа, связан с участием сенсибилизированных аллергеном лимфоцитов. Клиническими примерами реакций 2-го типа служат иммунные цитопении, гемолитическая болезнь новорожденных. Цитотоксический механизм может повреждать не только клетки крови, но и другие соматические клетки организма. По этому механизму развивается гломерулонефрит, язвенный колит и др. Цитотоксические реакции играют ведущую роль в патогенезе таких органоспецифичных поражений, как инсулинозависимый сахарный диабет, аутоиммунные апластические анемии, вульгарная пузырчатка и другие. Цитотоксические реакции представляют собой элементы аутоаллергии Примером реакций 3-го типа служит сывороточная болезнь. Важную роль в клиническом проявлении аллергии играют медиаторы аллергии (гистамин, брадикинин, медленно реагирующая субстанция анафилаксии, гепарин, серотонин и другие). Медиаторы аллергии – биологические активные вещества, образующиеся различными соматическими клетками организма (тучные клетки, макрофаги, эозинофилы, базофилы) при действии болезнетворных комплексов антиген-антитело, посредством которых осуществляются аллергические реакции немедленного типа. Медиаторы аллергии в месте образования вызывают вторичную альтерацию клеток, нарушают микроциркуляцию, вызывают дистрофические процессы в тканях, формируют лихорадку, влияют на тонус гладкой мускулатуры и др., что и определяет клиническую картину аллергического заболевания. Клиническим примером аллергической реакции 4-го типа являются аллергический контактный дерматит и туберкулиновая проба при туберкулезе. Главными медиаторами аллергических реакций замедленного типа являются лимфокины – биологические активные вещества, образующиеся иммуноагрессивными Т-лимфоцитами (киллерами). Лимфокины в основном участвуют в формировании воспалительного процесса, вызывая в месте образования альтеративно-дистрофические, сосудистые и пролиферативные реакции организма, т.е. формируют клиническую картину болезни. Для развития аллергической реакции требуется наличие измененной реактивности – сенсибилизация к определенному аллергену. Организм, ткани и клетки которого способны отвечать на воздействие реакцией гиперчувствительности, называют сенсибилизированным. Формирование, длительность сохранения сенсибилизации зависят от пути проникновения аллергена (чаще парентерально или ингаляторно), дозы (чаще на небольшие или сверхбольшие количества – сенсибилизирующая доза), природы аллергена (к некоторым аллергенам абсолютная чувствительность), длительности воздействия, но, главным образом, от наличия нарушений иммунной реактивности. В настоящее время общепризнанной является концепция, основанная на участии CD^{4+} субпопуляции Т-лимфоцитов в патогенезе аллергических заболеваний. Основу ее составляет представление о ведущей роли в реализации аллергии лимфоцитов Th2 (Т-лимфоцитов хелперов 2 класса) [4].

В настоящее время в связи с широким распространением различных аллергических реакций среди молодежи, актуальными являются исследования, направленные на выявление различных видов аллергии, их проявление, профилактику и терапию.

Целью настоящей работы стало определение частоты встречаемости аллергических реакций среди студентов в возрасте от 19-до 21 года.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе Воронежского государственного медицинского университета. Нами было проведено анкетирование среди студентов 2 – 3 курсов различных факультетов, в котором были представлены вопросы по наличию аллергической реакции, типу аллергенов, вызывающих аллергию, ее проявлению, купированию, постоянному лечению, а также генетической предрасположенности. В анкетирование приняли участие 160 человек, средний возраст которых составил 20 ±2 года.

Результаты исследования

В ходе проведенного анкетирования было установлено, что 62% опрошенных страдают аллергическими заболеваниями. Следует отметить, что у 4,8% опрошенных имеются аутоиммунные заболевания (в ос-

новном аутоиммунное повреждение щитовидной железы). Все студенты с аутоиммунными заболеваниями проходят два раза в год обследование и наблюдаются у эндокринолога и иммунолога-аллерголога.

Установлено, что природа аллергена была различной. Например, аллергические реакции на продукты питания наблюдались у 19,2%, опрошенных, на продукты химической промышленности – 10,3%, на действие пыли – 12,8%, на табак и табачные изделия – 5,1%, на укусы насекомых – 7,7%, на действие температуры воздуха – 11,5%, на цветение растений – 11,5%, на шерсть животных – 6,4%, на лекарственные препараты – у 10,3% опрошенных (Рис 1). Показано, что больше всего аллергических реакций наблюдается на продукты белкового происхождения, цитрусовые и шоколад. Очень часто аллергия на продукты питания является «стартовой сенсибилизацией», на фоне которой постепенно возрастает частота сенсибилизации и, следовательно, развития аллергии к ингаляционным аллергенам.

Среди всех представителей, страдающих аллергией смешанный тип наблюдался у 21,8% исследуемых (на несколько типов аллергенов). Результаты анкетирования показали, что признаки проявления аллергических реакций различны: чихание, слезотечение, зуд в области носа, кожные высыпания, кашель, гиперемия кожных покровов, повышение температуры тела, нарушение дыхательной деятельности. Несмотря на то, что каждый второй из опрошенных страдает аллергией, многие игнорируют посещение и лечение у специалистов, занимаясь самолечением и тем самым усугубляя ситуацию. Установлено, что у врача – аллерголога постоянно наблюдаются лишь 11,3% студентов, все остальные купируют приступы аллергических реакций приемом антигистаминных лекарственных препаратов. Для лечения чаще всего используются: Супрастин – 36%, Цитрин – 25,8%, Диазолин – 16%, Зодак – 18% и др. – 4,2%. Лечение пищевой аллергии в основном проводится с помощью диеты, исключающей продукты, вызывающие аллергию. Результаты опроса показали, что те студенты, которые находятся на постоянном лечении у специалиста имеют следующие показатели: в анализе крови постоянное увеличение уровня эозинофилов, а также повышенное содержание IgE, IgG – 3%, EgE – 7%, EgG – 5.3%. Из литературных данных известно, что часто аллергические заболевания сопровождаются изменением картины периферической крови и белковых фракций. Часто может наблюдаться лимфоцитоз, возрастание содержания белковых фракций, повышение СОЭ и снижение уровня тромбоцитов [4]. Анализ данных показал, что при лечении применяются различные специфические и неспецифические методы гипосенсибилизации. Сбор аллергологического анамнеза показал, что среди всех исследуемых генетическая предрасположенность, а именно развитие аллергических реакций у близких родственников выявлена у 13%.

Зависимость аллергической реакции от природы аллергена

В результате проведенного нами исследования установлено, что аллергические реакции достаточно широко распространены среди студентов. Каждый второй студент уже столкнулся с аллергией. Показано, что в основном преобладают реагиновые реакции, то есть аллергия немедленного типа. Хотелось бы отметить, что к развитию аллергических реакций надо относиться с настороженностью и не заниматься самолечением. При аллергии в основном повреждается кожа, дыхательная система, желудочно-кишечный тракт, но каждая ткань и каждый орган может участвовать в формировании аллергического процесса. Аллергический процесс может формироваться в печени, почках, миокарде, скелетной мускулатуре, приводя соответственно к развитию таких заболеваний как гепатит, гломерулонефрит, миокардит и другие. Из литературных данных известно, что эпидемиологические исследования, проведенные в различных регионах России, так же показали высокий рост числа аллергических заболеваний, особенно среди лиц детского возраста (от 30 до 40% популяции). Показано, что заболеваемость тем же атопическим дерматитом за последние 5 лет среди детей выросла в 1,9 раза. Эти же тенденции свойственны заболеваемости аллергическим ринитом и бронхиальной астмой. Кроме того, повсеместно отмечается рост сочетанных форм аллергии, нарастание тяжести течения большинства аллергических заболеваний [4].

Выводы

Количество аллергиков растет с каждым годом. На сегодняшний день огромное количество исследований посвящено изучению различных аспектов аллергии. Это и генетическая предрасположенность, социальные, экологические факторы. Большинство людей живут в условиях хронического стресса, который отрицательным образом влияет на иммунитет и способствует формированию аллергических реакций. Так, при неврозах аллергия возникает чаще и протекает более тяжело. Существенному росту числа аллергических заболеваний помогает возрастающее применение различных пищевых добавок, а также неумеренное и бесконтрольное применение лекарственных препаратов. Все эти факторы увеличивают риск развития аллергических реакций и еще раз показывают важность данной проблемы в современной медицине [5].

Список литературы

1. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Клиническая аллергология: краткий курс / В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко. – Санкт – Петербург : СпецЛит, 2015. – 111 с.

2. Булка А.А., Богомазов А.Д. Изучение причин аллергических заболеваний у детей в районах Курской области / А.А. Булка, А.Д. Богомазов // Международный студенческий научный вестник. – 2017, № 2.

3. Куриная Е.А., Макеева А.В. Предрасположенность к аллергическим заболеваниям и иммунодефицитным состояниям студентов медицинского университета / Е.А. Куриная, А.В. Макеева // Международный студенческий научный вестник. – 2016. № 4-2. С. 153-154.

4. Митин Ю.А. Лабораторная диагностика аллергических заболеваний. Методические рекомендации Ю.А. Митин. – Санкт Петербург. – 2017, 109 с.

5. Шубик В.М. Аллергия вчера и сегодня. (Серия: Советы доброго доктора) / В.М. Шубик. – СПб.: Фолиант. – 2000, 192 с.

УДК 616.316-07-092:613.84

ИССЛЕДОВАНИЕ СЕКРЕТА СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ НА ФОНЕ ТАБАКОКУРЕНИЯ И ПОД ВЛИЯНИЕМ ДОМИНИРУЮЩЕГО ПОЛУШАРИЯ

Смольянникова А.С., Селютина А.О., Макеева А.В.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ, Воронеж, e-mail: anniemorphine@mail.ru

В работе проведена сравнительная оценка скорости саливации у курящих и некурящих студентов. Выявлено незначительное изменение общей скорости секреции под влиянием доминантного полушария исследуемых доноров. Был проведен детальный анализ образцов секрета слюнных желез. Использовался качественный дитизоновый метод смешанной окраски для количественной оценки ионов цинка в секрете больших слюнных желез. Показано, что вклад подъязычной и подчелюстной желез значительно выше у некурящих левшей, чем вклад соответствующих желез у некурящих правшей, но в целом вклад данных желез у некурящих студентов выше, чем вклад соответствующих желез у курящих студентов. Также были выявлены значительные изменения в работе левой околоушной железы: уменьшается объем ее секрета, скорость саливации, а также содержание такого важного элемента, как цинк.

Ключевые слова: слюна, курение, саливация, правша, левша.

STUDY OF SECRETIONS OF THE SALIVARY GLANDS ON THE BACKGROUND OF SMOKING AND UNDER THE INFLUENCE OF THE DOMINANT HEMISPHERE

Smolyannikova A.S., Selyutina A.O., Makeeva A.V.

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, e-mail: anniemorphine@mail.ru

A comparative evaluation of the speed of salivation in smokers and non-smokers students. A slight change in the overall secretion rate under the influence of the dominant hemisphere of the studied donors was revealed. A detailed analysis of saliva samples was carried out. We used a method of quantitative determination of zinc ions in the secret of the major salivary glands is based on the qualitative dithizone method of determining zinc, then a saliva sample was held spectrophotometric and carried out statistical processing of the obtained results. It is shown that the contribution of the sublingual and submandibular glands is much higher in non-Smoking left-handed than the contribution of the corresponding glands in non-Smoking right-handed, but in General the contribution of these glands in non-Smoking students is higher than the contribution of the corresponding glands in Smoking students.

Keywords: saliva, smoking, salivation, right-handed, left-handed

Сегодня одной из самых распространенных вредных привычек в мире является табакокурение. По данным ВОЗ, Россия входит в десятку стран с наибольшим количеством курящего населения [1]. Учитывая огромное количество негативных последствий, вызываемых употреблением табака, очевидно негативное влияние на здоровье населения, что в свою очередь является серьезной угрозой стабильному росту и развитию нашей страны по причине роста числа нетрудоспособных, увеличения смертности и огромных затрат на лечение. Чтобы изменить ситуацию, Правительство РФ во главе с Министерством здравоохранения в течение последних нескольких лет ведет активную борьбу с курением. Поэтому изучение побочных эффектов, вызываемых употреблением табака, является одним из наиболее важных и приоритетных направлений исследований в современной патофизиологии.

Известно, что воздействие табачного дыма на организм человека является системным и оказывает влияние не только на органы дыхания, но и на компоненты иммунной системы, слизистую оболочку полости рта, которая характеризуется высокой степенью проницаемости, что способствует проникновению токсичных веществ с током крови в слюнные железы. Также некоторые ученые отмечают тот факт, что курение табака может провоцировать повышенную саливацию, повышение показателей pH и смещение его в щелочную сторону [3]. Показатели данных изменений могут быть полезны в ранней диагностике заболеваний, обусловленных курением табака [2]. Как правило, атрофические изменения в структуре слизистой полости рта и слюнных желез наблюдаются у людей с большим стажем курения, что непосредственно связано с компонентами табачного дыма. Никотин, например, в малых дозах воздействует на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, стимулируя их, что повышает уровень адреналина, вызывая тахипноэ, спазм перифери-

ческих сосудов, тахикардию и нарушению ритма сердечных сокращений. В больших дозах он легко проникает через гематоэнцефалический барьер и тормозит деятельность нервных клеток, что проявляется множественными расстройствами ЦНС, такими как снижение трудоспособности, тремор рук, ухудшение памяти. Из табачного дыма в слюну поступают также соли азотной кислоты, вызывающие метгемоглобинемию, что приводит к отрицательному воздействию на нервную и сердечно-сосудистую системы. Таким образом, вещества, содержащиеся в табачном дыме, способны изменять биохимические показатели слюны, которые зачастую являются индикаторами различных патологических состояний организма. Поэтому методы исследования слюны по многим клинико-биохимическим показателям имеют больше преимуществ в сравнении с лабораторной диагностикой крови. Например, белковый состав слюны во многом идентичен сыворотке крови и физиологически связан с гомеостазом [5, 6]. Одним из очень важных показателей, отражающих состояние внутренней среды организма, является содержание цинка. Данный эссенсиальный микроэлемент входит в состав миелиновых оболочек нервов, в систему антиоксидантной защиты организма, способствует усвоению железа [4], являясь составляющей частью ряда металлоферментов, принимает участие в процессах регенерации тканей, а также играет важную роль в процессе синтеза ДНК. В связи с этим, целью нашего исследования послужило сравнение скорости саливации у курящих и некурящих студентов, а также определение концентрации ионов цинка в секретах их слюнных желез.

Материалы и методы

В эксперименте принимали участие 30 условно здоровых студентов медицинского университета. Первую группу (15 человек) составили студенты, курящие ежедневно или эпизодически. Во вторую – контрольную группу – вошли 15 здоровых некурящих добровольцев, которую условно разделили на две подгруппы – правшей (8 человек) и левшей (7 человек).

Забор слюны у доноров производился в период с 8:00 до 9:30 часов. Сбор секрета слюнных желез осуществлялся при помощи сборника слюны (Sarstedt D – 51588 Numbrecht). Тампоны закладывали в области выводных протоков исследуемых слюнных желез на 10 минут. С целью предотвращения влияния факторов, способных оказать какое-либо воздействие на состав и количество выделяемого секрета, обследование проводилось в положении сидя, добровольцы дышали через нос, не разговаривали. Собранные образцы слюны подвергались центрифугированию в течение 10 минут при 3000 об./мин.

Для проведения сиалометрии и расчета объема секретов больших слюнных желез использовали градуированную пробирку. Оценку секреторной функции слюнных желе проводили по расчетной формуле: $CC = V/Tv$, где V – объем слюны в пробирке; Tv – время забора в минутах (10 мин). В центрифугате определяли концентрацию ионов цинка. Метод количественной оценки ионов цинка в секрете больших слюнных желез осуществляется на основе качественного дитизонового метода смешанной окраски для определения цинка (дитизон с катионами цинка образует комплексное соединение малиново-красного цвета). К 0,5 мл пробы слюны добавляли 20 мкл 10% NaOH и 40 мкл 1% раствора дитизона в четыреххлористом углероде. В отрицательном контроле секрет слюнных желез отсутствовал. Вместо него добавляли 0,5 мл дистиллированной дехлорированной воды. В положительном контроле – 0,5мл 0,0001 М раствора цинка сульфата. Пробы спектрофотометрировали на приборе Spekol 210, длина волны 566 нм [8].

Статистическую обработку данных проводили, используя методы математической и медицинской статистики при помощи пакета анализа данных Microsoft Office Excel. Достоверными считались результаты при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании секрета слюнных желез, обнаружено, что показатель саливации каждой из желез у доноров разный. Наибольший объем определяется у обеих групп в секретах подчелюстных, а также подъязычных желез.

Общая скорость саливации в первой группе исследуемых соответствует 0,38 мл/мин, а во второй – 0,37 мл/мин, что соответствует средним значениям секреции по литературным данным [7]. Кроме того, на общую скорость секреции оказывает влияние доминантное полушарие исследуемого донора некурящих контрольной группы. Так скорость секреции у подгруппы правшей составила в среднем 0,37±0,01 мл/мин, а у под-

группы левшей – 0,35±0,01 мл/мин. Скорость слюнотечения левой и правой околоушных слюнных желез у курящих и некурящих правшей доноров приблизительно одинакова, а подъязычная и подчелюстная железа выделяют секрет с большей скоростью, чем околоушные железы. Скорость саливации левой околоушной железы у первой курящей группы доноров и подгруппы левшей второй некурящей группы ниже, чем у некурящих доноров правшей. Скорость слюнотечения в подъязычной с подчелюстной выше у курильщиков, чем в соответствующих железах у некурящих студентов.

При рассмотрении вклада каждой из желез в общий объем очевидно, что объемы секретов правой и левой околоушных слюнных желез у некурящих доноров правшей находятся на одном уровне, а максимальный объем наблюдается в подъязычной с подчелюстной железой. У первой группы исследуемых и некурящих левшей подъязычная с подчелюстной железой также вносят наибольший вклад, а наименьший объем наблюдается в левой околоушной железе. При этом вклад левой околоушной железы в общий объем секрета у них ниже, чем у подгруппы правшей из некурящих доноров. Вклад подъязычной и подчелюстной желез значительно выше у некурящих левшей, чем вклад соответствующих желез у некурящих правшей, но в целом вклад данных желез у некурящих студентов выше, чем вклад соответствующих желез у курящих студентов.

При сопоставлении профилей концентрации ионов цинка у некурящих и курящих доноров отмечается, что значения концентрации в правой околоушной, подчелюстных и подъязычной железах у некурящих студентов правшей сходны с показаниями аналогичных желез у курящих доноров и некурящих левшей. Однако в секрете левой околоушной железы наименьшая концентрация ионов цинка наблюдается у курящих студентов, а у левшей из второй группы исследуемых концентрация соответствующих ионов практически в два раза меньше, чем у правшей.

Выводы

Таким образом, проанализировав полученные результаты можно сделать вывод о том, что при курении табака очевидно наличие значительных изменений в работе левой околоушной железы: уменьшается объем ее секрета, скорость саливации, а также содержание такого важного элемента, как цинк.

Список литературы

1. Прекращение потребления табака и лечение табачной зависимости / научно обоснованные рекомендации под ред. проф. А.К. Демина. – 2013. – 320 с.

2. Токмакова С.И., Луницына Ю.В. Влияние табакокурения на слизистую оболочку полости рта. ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – № 1.- С. 124-130.

3. Мячина О.В. Особенности секреции оксида азота в слюнных железах у человека в норме и при патологии / О.В. Мячина, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков [и др.] // Вестн. Воронежскю гос. ун-та. Серия: Химия, биология, фармация. – 2006. – №1. – С. 137-140.

4. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. – М.: МЦНМО. – 2012. – 747 с.

5. Шаковец Н.В., Лихорад Е.В. Слюна: значение для органов и тканей в полости рта в норме и при патологии – Медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С.7-11.

6. Лущик М.В. Изменение свободно-радикального равновесия ротовой жидкости на фоне приема поливитаминных комплексов / М.В. Лущик, А.В. Макеева, И.В. Гребенникова [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2017. – № 69. – С. 61-66.

7. Гасанова Л.Р. Оценка уровня саливации у больных хронической обструктивной болезнью легких, злоупотребляющих табакокурением / Л.Р. Гасанова, Г.И. Лукина, Э.А. Базикян [и др.] // Российская стоматология. – 2016. – №1. – С. 1-4.

8. Смольянникова А.С. Влияние табачного дыма на концентрацию катионов цинка в секретах больших слюнных желез. Смольянникова А.С., Селютина А.О., Пашков А.Н., Чепрасова А.А., Парфенова Н.В. Молодежный инновационный вестник. 2017. Т. 6. № 2. С. 245-247.

УДК 616.89-008.19-053.3-07

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ АНКЕТИРОВАНИЯ ШКОЛЬНИКОВ И СТУДЕНТОВ ПО ГИССЕНСКОМУ ОПРОСНИКУ

Турабоева Н.Х., Меньшикова С.С., Мокашева Ек.Н., Мокашева Евг.Н., Макеева А.В.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава РФ, Воронеж, e-mail: nturaboeva@yandex.ru

В настоящее время показано, что целый ряд соматических заболеваний формируется под влиянием расстройств психоэмоциональной сферы. Для оценки субъективной степени физических недомоганий студентов и школьников проведено анкетирование с помощью Гиссенского опросника психосоматических жалоб. Выявлено значительное увеличение уровня показателей по шкале истощение и ревматический фактор, отражающих общую потерю жизненной энергии и выраженные субъективные страдания опрашиваемого, носящие алгический или спастический характер. Показано, что при наличии у опрашиваемых аллергических заболеваний наблюдалось изменение данных по шкалам опросника носящее характер, зависимый от степени интенсивности недомоганий обследуемого. Что, в свою очередь, может свидетельствовать о психосоматическом характере развития аллергии и дает возможность использовать Гиссенский опросник для условной диагностики заболеваний обучающихся.

Ключевые слова: стресс, психосоматические расстройства, аллергия, Гиссенский опросник.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE RESULTS OF THE SURVEY OF HIGH SCHOOL STUDENTS AND STUDENTS IN GIESSEN QUESTIONNAIRE

Turaboeva N. Kh., Menshikova S. S., Mokasheva Ek. N., Mokasheva Evg. N., Makeeva A.V.

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, e-mail: nturaboeva@yandex.ru

Currently, it is shown that a number of somatic diseases influenced by disorders in the psychoemotional sphere. To assess the subjective degree of physical ailments students and high school students conducted a questionnaire survey with the help of the Giessen questionnaire of psychosomatic complaints. There was a significant increase in the level of performance on a scale of depletion and rheumatoid factor, reflecting the overall loss of vitality and subjective suffering expressed by the respondents, bearing painful or spastic in nature. It is shown that at presence at the respondent of allergic diseases has been observed changes on scales of the questionnaire in the nature, dependent on the degree of intensity of the ailments of the patient. That, in turn, may indicate a psychosomatic nature of the development of allergies and enables the use of Giessen questionnaire for a conditional diagnosis of diseases of students.

Keywords: stress, psychosomatic disorders, allergy, the Giessen questionnaire.

Известно, что эмоциональное или психическое напряжение может не только провоцировать, но и усугублять течение многих болезней. Согласно объединенным данным ВОЗ, от 38 до 42% всех пациентов, посещающих кабинеты соматических врачей, относятся к группе психосоматиков [1].

Психосоматические заболевания являются особой категорией недугов, образующихся и развивающихся вследствие взаимодействия определенных психологических и физиологических факторов. В большинстве случаев под воздействием разнообразных факторов, оказывающих влияние на психику, формируется соматическое расстройство, способное явиться причиной развития настоящей болезни.

Расстройства по психосоматическому типу могут иметь множество причин своего образования: начиная от стрессов, пережитых в детстве, и заканчивая банальными проблемами в учебе или на работе. В большинстве случаев именно социальные факторы становятся определяющими и приводят к определенным психологическим проблемам, которые находят свое выражение в виде соматических реакций.

К классическим психосоматическим заболеваниям относят: бронхиальную астму, неспецифический язвенный колит, эссенциальную гипертензию, нейродермит, ревматоидный артрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки [3]. В настоящее время этот список значительно расширился – от ишемической болезни сердца до некоторых инфекционных заболеваний и онкологии. К психосоматическим относятся также функциональные синдромы, например, синдром раздраженного кишечника, аритмии, а также конверсионные синдромы, такие, как психогенная слепота, глухота, психогенные параличи и т.д.

К сожалению подобные проблемы развиваются не только у взрослых, но также у детей и подростков, что может быть связано с определенными особенностями личности: проблемы адаптации к новым условиям с преобладанием негативных эмоций, низкий порог чувствительности и прочее. Кроме того, рядом авторов показано, что характер учебной деятельности школьников и студентов отличается выраженным психоэмоциональным напряжением, что может привести к срыву адаптационных механизмов и нарушению функционирования высших адаптивных систем организма [4].

Диагностика психосоматических расстройств представляет собой весьма сложный процесс. В связи с тем, что в основе их диагностики лежит установление связей между двумя группами разнородных расстройств, а именно: соматическими и психическими.

Для эффективной борьбы с подобного рода заболеваниями необходима своевременная диагностика стресса, профилактика и лечение вегетативной нервной системы, т.е. своевременная диагностика и последующее лечение психосоматических расстройств [5].

В клинико-психологической диагностике в последнее время особое место занимают опросники, которые построены скорее в практически-прагматическом стиле, т. е. без непосредственного отношения к какой-либо теории. Например, Гиссенская анкета жалоб, которая состоит из 57 вопросов, касающихся жалоб на общее самочувствие, боль, нарушение эмоциональности, а также истероформных и других жалоб. Эти жалобы объединены в один опросник по той причине, что они достаточно часто встречаются в амбулаторной психотерапевтической практике [2]. Психосоматические тесты хотя и имеют вспомогательный характер, но полученные в результате опросов данные систематические и сопоставимые для всех обследованных групп, что является хорошим подспорьем для диагностики психосоматических расстройств.

В этой связи, целью нашего исследования явилась сравнительная оценка данных, полученных в результате анкетирования школьников и студентов по Гиссенскому опроснику.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие студенты третьего курса лечебного и педиатрического факультетов ВГМУ им. Н.Н. Бурденко и учащиеся старших классов средних общеобразовательных школ г. Воронежа и Воронежской области. Количество испытуемых составило 330 студентов и 133 школьника.

Для того, чтобы оценить субъективную степень физических недомоганий каждому опрошенному необходимо было указать наличие или отсутствие хронических заболеваний, пол и возраст. Оценку психосоматических жалоб проводили согласно данным полученным с использованием Гиссенского опросника, адаптированного в Психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерова. Анкетирование позволяло выявлять интенсивность эмоционально окрашенных жалоб по поводу физического самочувствия учащихся [2].

Результаты и их обсуждение

Согласно результатам анкетирования, все опрошенные были поделены на 8 групп. Первая группа (I) – это студенты, которые набрали по опроснику 0 баллов и отрицали наличие у них хронического заболевания (группа «здоровых» опрошенных студентов) – их число составило 53 человека (16%); вторая группа (II) студенты, набравшие по опроснику 0 баллов, но отметившие у себя наличие хронического заболевания – 14 человек (4%); в третью группу (III) вошли студенты без хронических заболеваний, но имеющие положительное значение по шкале «Давление» Гиссенского опросника (т.е. группа «условно здоровых» студентов, которая составила 171 человек (52%); четвертая группа (IV) включает 92 студента (28%), которые набрали по опроснику положительное значение баллов и подтвердили наличие хронического заболевания (далее будет использована как исследуемая группа); пятая группа (V) – это группа школьников, которые набрали 0 баллов по опроснику и отрицали наличие хронического заболевания (группа «здоровых» опрошенных школьников) – 3 человека (2%); в шестую группу (VI) характеризующуюся наличием хронического заболевания, но набравшая по опроснику 0 баллов ни вошел не один опрошенный; седьмая группа (VII) – группа «условно здоровых» школьников, которые отрицали наличие хронического заболевания, но набрали положительное число баллов по Гиссенскому опроснику составила 78 человек (59%) – данная группа в дальнейшем будет использована в качестве группы контроля для школьников; восьмая группа (VIII) – группа из 52 школьников (39%), которые набрали положительное число баллов по опроснику и подтвердили наличие хронического заболевания, составила исследуемую группу школьников (рис.1.).

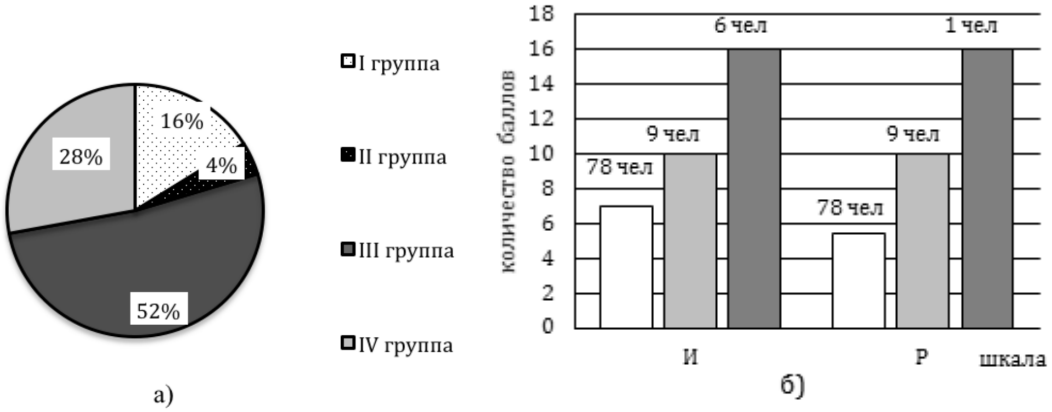


Рис.1. Процентное распределение студентов (а) и школьников (б) по группам.

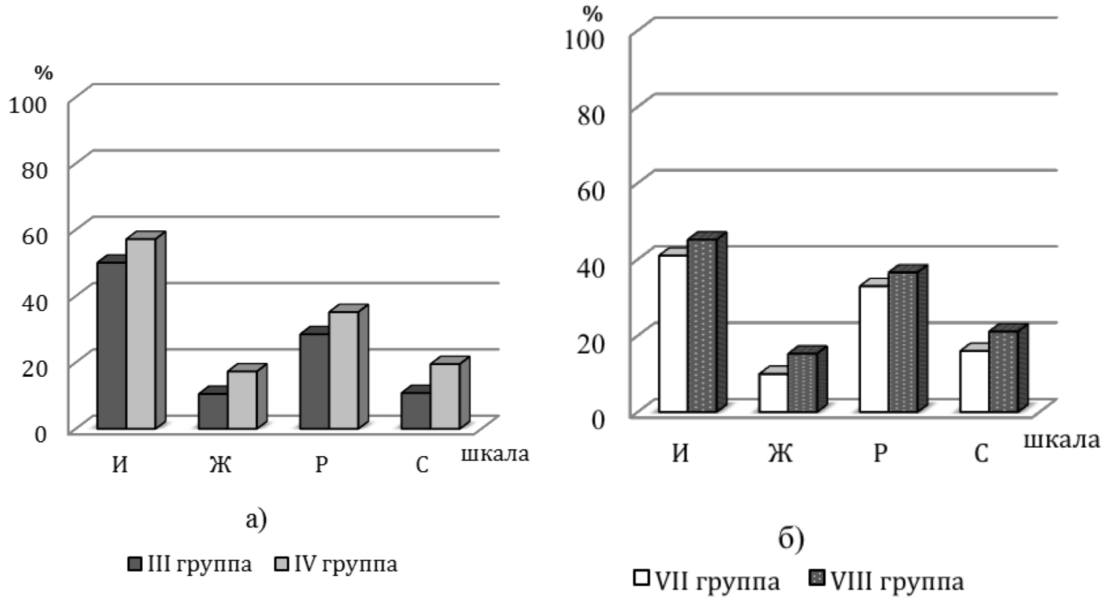


Рис. 2 Средние значения шкал Гиссенского опросника среди студентов (а) и школьников (б). Примечание: И-истощение, Ж-желудочные жалобы, Р-ревматический фактор, С-сердечные жалобы.

В дальнейшем, в ходе интерпретации результатов, нами были исключены из подсчетов I, II, V и VI группы, в связи с отсутствием жалоб по результатам анкетирования по поводу физического самочувствия опрошенных. Для оценки результатов анкетирования использовали данные групп контроля – III и VII в сравнении с данными исследуемых групп – IV и VIII, соответственно.

Используемый в исследовании Гиссенский опросник состоит из 57 вопросов, включающих в себя широкий перечень жалоб, оценивающих общее самочувствие, вегетативные дисфункции и нарушение функций внутренних органов. Кроме того, в опроснике специально оценивается степень интенсивности недомоганий, на которые жалуется опрашиваемый, так как в рамках данного подхода субъективное восприятие тяжести страданий является более значимым, чем внешняя более объективная градация по частоте возникновения. Полученные данные оценивались по 5 шкалам: 1 шкала «Истощение», характеризующая общую потерю жизненной энергии, 2 шкала «Желудочные жалобы» отражает синдром психосоматических желудочных недомоганий (эпигастральный синдром), 3 шкала «Ревматический фактор» – в которой описываются выраженные субъективные страдания опра-

шиваемого, носящие алгический или спастический характер, 4 шкала «Сердечные жалобы» отражает концентрацию жалоб в сосудистой сфере. В 5 шкале «Давление» результаты суммируются – общий балл отражает интенсивность соматических жалоб. Первые 4 шкалы оцениваются от 0 до 24 баллов, 5 шкала оценивается от 0 до 96 баллов. [2]

Проведя сравнительный анализ полученных в ходе анкетирования результатов нами было выявлено, что и у студентов, и у школьников значительно увеличен уровень показателей по шкале истощение («И») и ревматический фактор («Р»), однако значительных отклонений этих шкал относительно группы контроля не наблюдалось. Так, у студентов исследуемой группы значения шкалы «И» и «Р» равнялось 50% и 29% (рис. 2а), а у школьников исследуемой группы 42% и 33% (рис. 2б), соответственно.

Результаты анкетирования в исследуемых группах студентов и школьников показали, что среди опрошенных 47% студентов и 58% школьников страдают аллергическими заболеваниями. У них так же наблюдалось значительное превалирование шкал «И» и «Р» (рис. 3). Для более детальной оценки полученных результатов в исследуемой группе было выделено три подгруппы по состоянию здоровья, согласно результатам Гиссенского опросника. Лица, набравшие по результатам анкетирования 0-7 баллов, были определены в группу здоровых (ГЗ); 8 – 13 баллов – группа предболезни (ГП); 14 –18 баллов – группа болезни (ГБ). Наибольшее количество опрошенных вошли в ГЗ, 49% по шкале «И» и 86% по шкале «Р» среди студентов и 50% по шкале «И» и 63% по шкале «Р» среди школьников (рис. 4).

Группу предболезни среди студентов составили 37% по шкале «И» и 12% по шкале «Р», а среди школьников 30% по шкале «И» и 33% по шкале «Р». Незначительное количество опрошенных были выделены в группу ГБ.

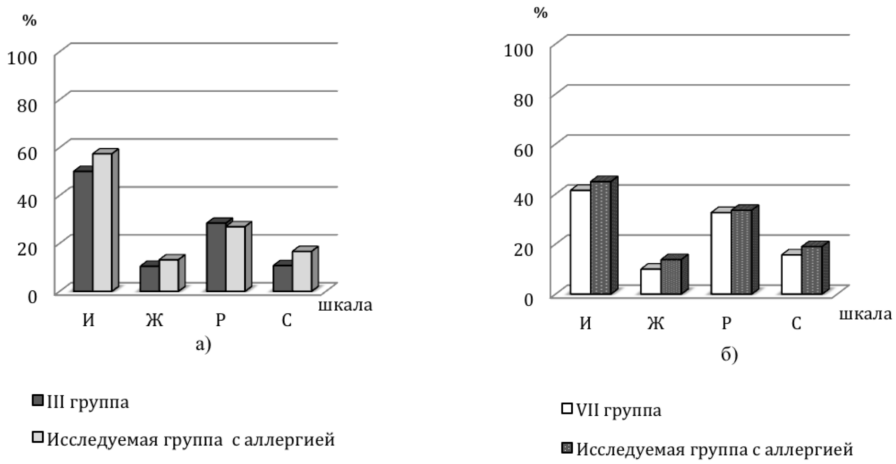


Рис. 3 Средние значения шкал Гиссенского опросника среди студентов (а) и школьников (б) с аллергией.

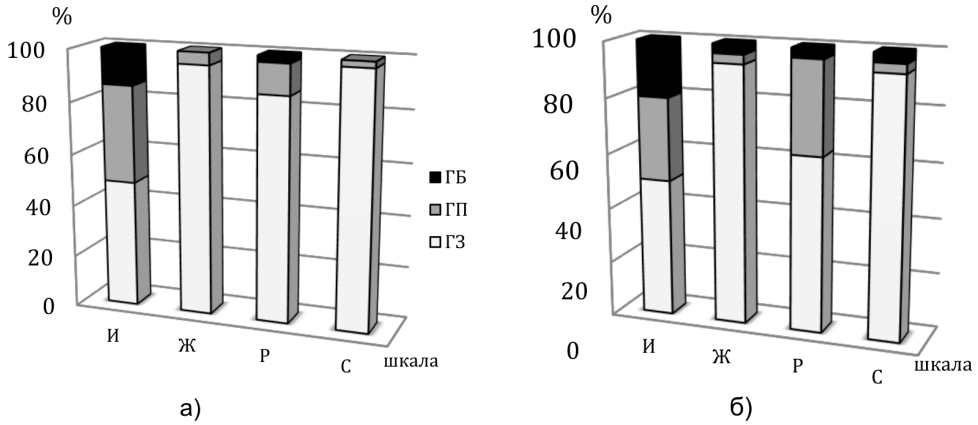


Рис.4 Распределение студентов (а) и школьников (б) исследуемых групп с аллергией при делении их на 3 группы по состоянию здоровья. Примечание: ГЗ – группа здоровых (0-7 баллов); ГП – группа предболезни (8 – 13 баллов); ГБ – группа болезни (14 –18 баллов)

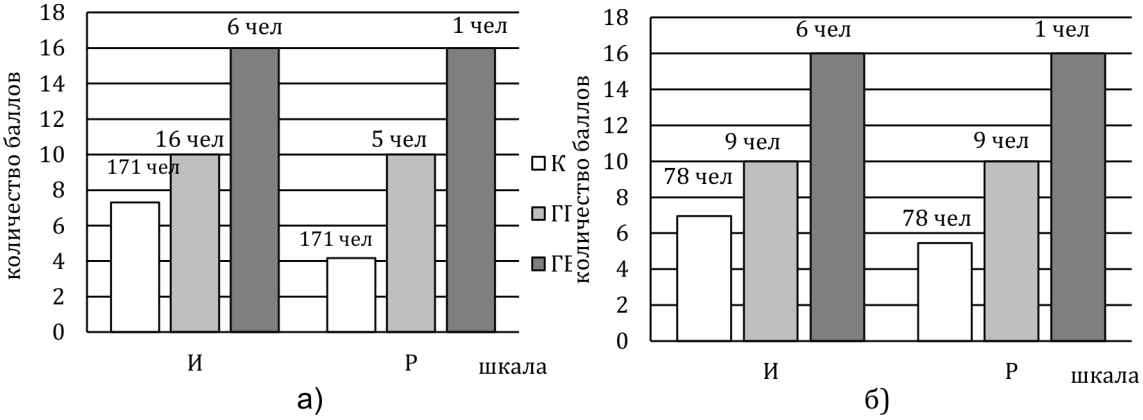


Рис.5 Количественное распределение студентов (а) и школьников (б) с аллергией в зависимости от состояния здоровья по шкале истощения (И) и ревматического фактора (Р). Примечание: К – контроль; ГП – группа предболезни; ГБ – группа болезни.

Выявлено, что 6 человек студентов и 6 школьников набрали максимальное количество баллов по шкале «И», а также у одного студента и одного школьника максимальные значения по шкале «Р», в связи с чем именно они составили группу ГБ (рис. 5).

В медицине существует понятие «субъективный уровень заболевания». В отличие от объективной картины соматических нарушений, субъективный уровень отражает, как человек эмоционально интерпретирует состояние своего здоровья. При этом каждое отдельное ощущение сопровождается субъективным эмоционально окрашенным восприятием, а сумма таких ощущений определяет интенсивность субъективных недомоганий.

Речь идет о любой личности, а не только о больном или обратившимся за помощью к врачу. Ведь каждый человек в той или иной мере обеспокоен своим здоровьем и переживает какие-либо недомогания, привнося в повседневные отношения с окружающими эмоциональный психосоматический фон. Таким образом, можно сделать вывод, что наличие аллергических заболеваний у опрошенных может иметь психосоматический характер, что, в свою очередь, дает возможность использовать Гиссенский опросник для условной диагностики заболеваний, связанных с аллергией.

Список литературы

1. Малкина-Пых И. Г. М Психосоматика: Справочник практического психолога. – М.: Изд-во Эксмо, 2008. – 1024 с.

2. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты – Самара: Бахрах-М, 2001. – 672 с.

3. Смулевич А.Б. Психосоматические расстройства в клинической практике – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 776 с.

4. Субботин К.А., Макеева А.В. Сравнительная оценка адаптационных возможностей организма к изменению свободно-радикального равновесия под влиянием психоэмоционального стресса и факторов производственной среды // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – № 2. – С. 120-121.

5. Чуева М.Ю., Николаев Ю.И. Психосоматика: история становления психосоматической медицины // Международная научная школа психологии и педагогики / Ежемесячный научный журнал. Новосибирск: МНШ ПиП. – 2015. – № 6 (14). – С. 67-71.