ВЕСТНИК ПОСЛЕДИПЛОМНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

научно-практический и информационный журнал

Главный редактор:
Э. А. Баткаев

Зам. главного редактора:
Н. В. Баткаева

Члены редакционного совета:
Р. М. Абдрахманов
С. В. Батыршина
Ю. С. Бутов
И. В. Виноградов
П. В. Дружинин
А. В. Майорова
О. Н. Померанцев
И. В. Попов
Ю. Ф. Сахно
И. А. Чистякова

Учредители:
Организация Содействия развитию последипломного медицинского образования, медицинской науки и практики ООО ММП «Венера-центр»

Журнал зарегистрирован в Комитете РФ по печати. Свидетельство о регистрации № 017 034 от 31.12.97 г.
ISSN 2221-741X

Подписной индекс по каталогу Роспечати: 80239

Адрес редакции:
107 076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 2, корп. 2, тел./факс 964-46-55
E-mail: dermrudn-FPK@yandex.ru
www.venera-center.ru

Допечатная подготовка — ЗАО Издательство «Пульс»
Верстка — *О. К. Макаренко*

ISSN 2221-741X

Содержание

МАТЕРИАЛЫ IV РОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ ГЕМАТОЛОГИИ» С СИМПОЗИУМОМ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕПАТОЛОГИИ»

И. В. Бухтияров, Л. А. Иванова, В. М. Погорелов, В. Ю. Шевченко, Е. И. Васильева, В. Г. Суворов Изменения показателей гемостаза и реологических свойств крови у членов экипажей воздушных судов гражданской авиации 2

Т. Ц. Гармаева, С. М. Куликов, Б. В. Зингерман, Т. В. Гапонова Специальная трансфузиология для реципиентов многочисленных трансфузий — это специализированные донорство и заготовка компонентов крови 3

Л. А. Иванова, О. В. Сивочалова, В. Ю. В. М. Погорелов, Санин, Е. И. Васильева, В. Ю. Шевченко Особенности гематологических показателей у беременных женщин — работниц вредных профессий 4

Н. В. Кобелевская Современные аспекты лекарственной гемостатической терапии 5

П. П. Огурцов, О. И. Тарасова Особенности и новые перспективы лечения хронических вирусных гепатитов в и с в онкогематологии 10

С. В. Семочкин Дефицит меди и железодефицитная анемия, дифференциальная диагностика, группы риска и особенности терапии 12

Н. И. Стуклов Цикл лекций по гематологии: система свертывания крови . . . 13

Н. И. Стуклов Цикл лекций по гематологии: современные методы исследования гемостаза 17

Н. И. Стуклов, Г. И. Козинец Мониторинг показателей гемоглобина в элитном спорте 20

О. О. Хафисова, Н. В. Мазурчик, П. П. Огурцов Лимфома маргинальной зоны селезенки у пациентов с хроническим гепатитом С 31

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Э. А. Баткаев, Л. В. Мальгинова, Н. В. Баткаева Онихомикоз: оптимизация комплекмной терапии включением кератолитического препарата «Уродерм» 33

Л. В. Белова-Рахимова, Н. В. Баткаева Профессор Пётр Фокич Боровский (1863—1932) и его окружение (к 150-летию со дня рождения и 115-летию открытия возбудителя кожного лейшманиоза) 40

ЛИТОБЗОР

Е. С. Калинкина Трофические язвы, осложненные экземой: патогенез, лечение 46

ТЕРАПИЯ

Н. Н. Омельчук, Р. Я. Татаринцева, Д. С. Стаситите-Бунявичене, Г. Р. Златинская, А. А. Ухов Нарушение процессов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных систем под влиянием производственных и экологических факторов загрязнения внешней среды с последующей коррекцией выявленных нарушений 53

Н. Н. Омельчук, Л. В. Волкова Системное исследование закономерностей лейкоцитарного ответа крови при хронических стрессовых воздействиях 58

ИНФОРМАЦИЯ

План работы кафедры клинической микологии и дерматовенерологии РУДН на второе полугодие 2014 года 63

Правила для авторов 64

С 2010 г. журнал включен в новый перечень периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ для публикации материалов кандидатских и докторских диссертационных исследований.

Подписано в печать 09.09.2014
Формат 60×88 1/8. Объем 8 п. л.
Печать офсетная. Бумага офсетная № 1.
Отпечатано в типографии РА-принт. Тел.: (495) 743-19-12.
Заказ Тираж 2000 экз.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА И РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ У ЧЛЕНОВ ЭКИПАЖЕЙ ВОЗДУШНЫХ СУДОВ ГРАЖДАНСКОЙ АВИАЦИИ

И. В. Бухтияров, Л. А. Иванова, В. М. Погорелов, В. Ю. Шевченко, Е. И. Васильева, В. Г. Суворов
ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицины труда» РАМН, Москва

Введение

Воздействием вредных производственных факторов обусловлено до 40% всех трудовых потерь. В настоящее время особую актуальность приобретает проблема сохранения кадрового потенциала авиационной отрасли, так как воздушный транспорт является базовым сегментом экономики страны. В структуре заболеваемости летного состава первое место занимают болезни сердечно-сосудистой системы, которые являются наиболее частой причиной отстранения от профессиональной деятельности. Анализ результатов врачебно-летной экспертизы показал, что у летчиков заболеваемость сердечно-сосудистой системы в 4 раза выше, чем у лиц того же возраста других профессий [1]. Это свидетельствует о необходимости поиска патогенетически обоснованных факторов, способствующих развитию артериальной гипертензии с целью профилактического воздействия на них.

Общепринятая модель патогенеза артериальной гипертензии недостаточно учитывает вклад нарушений реологических свойств крови, определяемых функциональным состоянием форменных элементов крови [2]. Перспективным патогенетически обоснованным и клинически востребованным является изучение вклада дисфункции клеточных взаимодействий в крови в развитие гемореологических нарушений при сердечно-сосудистой патологии. Последние годы клинической практики характеризуются повышенным вниманием к изучению процессов агрегации тромбоцитов и функциональных параметров эритроцитов. Установление дисфункции тромбоцитов, и эритроцитов могут служить диагностическими признаками ранней доклинической стадии сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель и задачи

Изучение нарушений гемореологических показателей крови у лётного состава гражданской авиации для разработки критериев ранней диагностики заболеваний системы кровообращения с целью увеличения профессионального долголетия.

Материалы и методы

Обследовано 20 мужчин летных профессий в возрасте от 48 до 58 лет и контрольная группа 87 человек, чья профессиональная деятельность не связана с авиацией. На анализаторе Sysmex XE-2100 (Sysmex, Kobe, Japan) определяли общепринятые гематологические показатели и дополнительные тромбоцитарные параметры.

Результат

У 36% обследованных лиц летного состава выявлено увеличение количества эритроцитов, у 18% повышенное содержание гемоглобина. Показатели относительной ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW,%) и доля клеток с объемом, превышающим 12 фл (P-LCR,%) превышали норму у 45% обследованных. Значение параметра незрелых тромбоцитов (IPF) достоверно были более высокими, чем в контрольной группе (пилоты — 6,74%±1,3, контрольная группа — 1,6%±0,9).

Заключение

Полученные данные показывают значимость нарушений эритро- и тромбоцитарных параметров в гемореологической системе у лиц летного состава. Увеличение параметров PDW, P-LCR и IPF свидетельствуют о наличии агрегатов, повышении количества функционально активных и незрелых тромбоцитов в периферической крови и могут быть использованы как объективные критерии для ранней диагностики доклинической стадии сердечно-сосудистых заболеваний и в оценке адаптационной реакции организма на комплексное воздействие факторов полета.

Литература

1. Возрастной фактор в комплексной оценке здоровья летного состава. Ушаков И. Б., Батищева Г. А., Чернов Ю. Н. [и др.] / Авиационная и военно-морская медицина. М, 2010. — 56 с.
2. Шилов А. М., Осия А. О., Еремина И. В. Патофизиологические особенности лечения артериальной гипертензии при нарушениях углеводного обмена // Фарматека, 2011. — С. 218.

СПЕЦИАЛЬНАЯ ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ ДЛЯ РЕЦИПИЕНТОВ МНОГОЧИСЛЕННЫХ ТРАНСФУЗИЙ — ЭТО СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ДОНОРСТВО И ЗАГОТОВКА КОМПОНЕНТОВ КРОВИ

Т. Ц. Гармаева[1,2], С. М. Куликов[1], Б. В. Зингерман[1], Т. В. Гапонова[1]

[1]ФГБУ Гематологический научный центр Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва;

[2]ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики, г. Москва

Резюме

У больных гемобластозами и депрессиями кроветворения — реципиентов множественных компонентов крови от большого числа разных доноров, отмечается высокий остаточный риск трансфузионного инфицирования (ОРТИ) вирусом гепатита С. Пути снижения этого главного количественного показателя службы крови направлены на обеспечение вирусной безопасности трансфузий.

Основная часть

Основным стратегическим направлением службы крови по обеспечению вирусной безопасности программной терапии реципиентов множественных трансфузий компонентов крови служит специализация всех этапов — от компонентной терапии заболеваний системы крови до компонентной заготовки. В специализации нуждаются: организация донорской когорты, тестирование доноров и компонентов крови, их отбор и контроль, хранение и взаимодействие с клиническими подразделениями, а также экономическое и административное управление, законодательные инициативы и правовое регулирование. Принципы организации высокоспециализированной клинической трансфузиологии для онкогематологических больных в ФГБУ ГНЦ Минздрава России могут служить своеобразной моделью, основные элементы которой представлены в таблице 1.

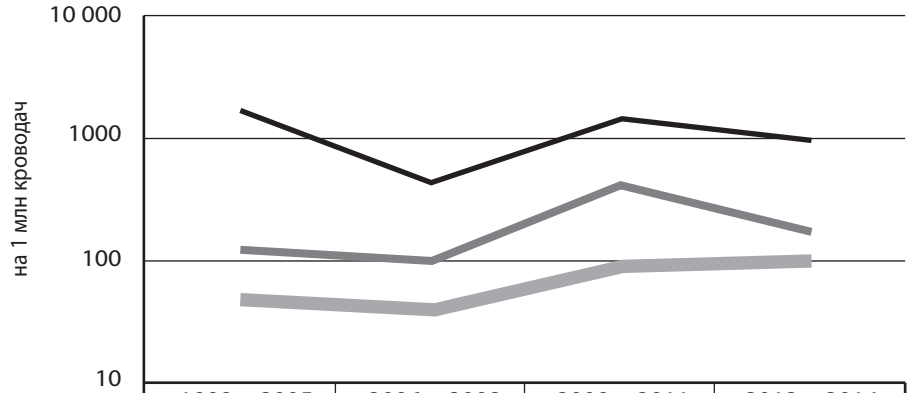
Результаты

Динамика показателей заготовки и производства компонентов крови в ФГБУ ГНЦ Минздрава России включает данные о 217415 кроводачах от 68841 донора за период наблюдения с 1999 года по март 2014 года. В указанный период произошло увеличение доли заготовки всех компонентов крови в результате первичных кроводач с 18 до 38%, хотя значительный объем заготовки трансфузионных сред выполняют от повторных (кадровых) доноров. Отмечено увеличение доли заготовки тромбоцитов с 7 до 33%, с максимальной долей получаемых тромбоцитов от повторных доноров. Получение эритроцитсодержащих сред составляет почти 80% от исключительно от первичных донаций. Инфицированность вирусами основных гемотрансмиссивных инфекций (HBV, HCV, HIV) первичных доноров по полу: почти в 2 раза выше у мужчин, чем у женщин по HBV и HCV; у повторных доноров — примерно в 1,5 раза выше у женщин. Пик инфицированности вирусом HCV первичных доноров по возрасту приходится на наиболее трудоспособный возраст (29—49 лет), а показатели инфицированности HBV, HCV, HIV среди повторных доноров постепенно увеличиваются к старшим возрастным группам.

На рисунке 1 представлена динамика риска трансфузионного инфицирования HBV, HCV, HIV. Характерные «изломы» статистических кривых обусловлены сменой тест-систем на более чувствительные,

Таблица 1. Специализация клинической и производственной трансфузиологии

Характеристика показателей	Заготовка эритроцитсодержащих сред	Заготовка плазмы	Заготовка тромбоцитов
Потребитель	Онкогематология, хирургия, оказание экстренной и неотложной помощи, акушерская практика	Онкогематология, хирургия, оказание экстренной и неотложной помощи, акушерская практика	Онкогематология
Первичная донация	Возможна	Нежелательна, экономически нецесообразна	Нежелательна
Платные донации	Нежелательны	Возможны	Исключены
Требования безопасности	Повышенные	Относительные	Крайне жесткие
Основные требования вирусной безопасности	Безвозмездность, отбор и стандартное тестирование	Карантинизация, вирусная инактивация	Безвозмездность, отбор и мониторинг доноров с расширенным высокочувствительным вирусологическим тестированием
Хранение, запасы	Возможно	Возможно	Только банки безвозмездных доноров, в т. ч. виртуальные



	1999—2005	2006—2008	2009—2011	2012—2014
HCV+	1626	436	1430	973
HBV+	120	101	426	168
HIV+	48	39	88	100

Рис. 1. Динамика ОРТИ

расширением допуска к донациям жителей других территорий России, сменой системы отбора доноров.

Методом простой оценки ОРТИ HBV с использованием PPV (ППВ — положительный прогностический индекс) составил 340 на 1 млн кроводач. Оценка длительности интервала от допущенной до отведенной кроводачи с анализом 739 отведенных кроводач по HBV, HCV, HIV показали, что в среднем пропускается каждая третья инфицированная кроводача. ОРТИ зависит от категории доноров по частоте кроводач и наиболее высокий среди доноров, осуществляющих донации с интервалом менее 18 дней. Также высоки шансы выйти из популяции доноров у повторных (кадровых) доноров с интенсивностью кроводач менее 18 дней. ансфузионных сред приоительное одач увеличилась блюдения 1999и в ФГБУ ГНЦ Минздрава России 4 года (экземпляр НЭБ)

Заключение

Наряду с полной реконструкцией занимаемых площадей и модернизацией оборудования трансфузиологической службы ФГБУ ГНЦ Минздрава России, проводится совершенствование процедур формирования донорской когорты, значимые положительные изменения процедур скрининга доноров с расширением спектра тестирования, начальным внедрением процедур эпидемиологического расследования посттрансфузионных вирусных осложнений.

ОСОБЕННОСТИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН — РАБОТНИЦ ВРЕДНЫХ ПРОФЕССИЙ

Л. А. Иванова, О. В. Сивочалова, В. Ю. В. М. Погорелов, Санин, Е. И. Васильева, В. Ю. Шевченко
ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицины труда» РАМН, Москва.

Введение (актуальность)

Основными факторами риска, способными вызывать патологическое течение беременности, являются различные составляющие социальной, производственной среды, образ жизни человека, а также состояние внутренних систем организма. Важнейшими условиями физиологического течения беременности являются те, в которых проходит трудовая жизнь женщины. В современной России трудятся более 20 млн женщин фертильного возраста, из которых почти 30% работают во вредных или опасных условиях. Из осложнений течения беременности наиболее часто встречаются: железодефицитная анемия (ЖДА), ранние и поздние гестозы, а также угроза прерывания беременности. Гипертензионные расстройства, отмечаемые во время беременности, подразделяются на хроническую, гестационную артериальную гипертензию, преэклампсию (ПЭ). Ведущим звеном ПЭ является гестационный эндотелиоз с разной степенью выраженности повреждения эндотелия сосудов [1].

Цель и задачи

Создание объективных лабораторных критериев с определением в крови информативных и чувствительных лабораторно-диагностических параметров оценки состояния эритро- и тромбоцитопоэза.

Материалы и методы

Изучено течение беременности у 525 женщин, работающих в неблагоприятных условиях (класс 3.1) (группа 1) и 291 беременных, вне контакта с вредными факторами (группа 2, контроль). Определяли

гематологические показатели: концентрацию гемоглобина (Hb, г/л), гематокрит (Ht,%), количество эритроцитов (RBC, 10^{12}/л), количество тромбоцитов (PLT, 10^{9}/л), относительное количество незрелых тромбоцитов (IPF,%), средний объем тромбоцита (MPV, фл), на анализаторе Sysmex XE-2100 (Japan), и показатели обмена железа у беременных по триместрам — сывороточный ферритин (СФ, мкг/л), коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ,%), сывороточное железо (СЖ, мкмоль/л).

Результаты

Исследования показали, что осложнения беременности в виде преэклампсии (токсикоз II половины) наблюдался в 2,5 раза чаще у женщин 1-й группы по сравнению со 2-й (контроль) (32,2±2,0 против 14,8±2,1, P<0,001). Частота случаев ЖДА у беременных 1-й группы достоверно увеличивалась со стажем по профессии. Было установлено, что утилизация железа во 2-й группе (контроля) не снижалась до критической границы (12 мкг/л) до конца беременности. В 1-й же группе к 32 неделе содержание сывороточного железа составляло лишь 6,6±0,8 мкг/л (p<0,001), что значимо по отношению к группе 2 контроля. Так же у беременных 1-й группы при гестозах было выявлено достоверное увеличение фракции незрелых (ретикулярных) тромбоцитов (Med 4,2%) по сравнению с женщинами контрольной группы при нормально протекающей беременности (Med 2,6%).

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о регенераторном ответе эритро- и тромбоцитопоэза при развитии патологии беременности, и могут использоваться, как объективные критерии для ранней диагностики нарушений микроциркуляции, связанной с сосудистым гемостазом, и для формирования обоснованных методов терапии и профилактики.

Литература:

1. Преэклампсия в центре внимания врача-практика / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // Акушерство и гинекология. 2014; 6. С. 4—9.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Н. В. Кобелевская

ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики, г. Москва

В норме в организме человека благодаря функционированию сложной регуляции поддерживается равновесие свертывающей и противосвертывающей систем, что препятствует как кровотечениям, так и тромбозам, а процесс фибринолиза не превращается в избыточный фибриногенолиз.

К повышенной кровоточивости могут приводить нарушения системы гемостаза; кровотечения могут развиваться при повреждениях и многих соматических заболеваниях и, в ряде случаев, представлять собой жизнеугрожающие состояния.

Гемостаз, остановка кровотечения из поврежденной сосудистой стенки, требует комбинированного взаимодействия сосудов, тромбоцитов и плазменных факторов. Это сложный каскадный процесс, в котором участвует 13 плазменных факторов свертывания и более 10 факторов, содержащихся в тромбоцитах.

Однако если в результате заболевания или травмы повреждаются крупные артерии и вены, то, даже не смотря на нормально функционирующую систему гемостаза, самопроизвольная остановка кровотечения может не наступить. Кровотечения могут быть массивными и при недостатке какого-либо фактора свертывания (например, при гемофилии, механической желтухе, циррозе печени), сниженном уровне тромбоцитов (например, при болезни Верльгофа, апластической анемии), а так же при тяжелом шоке, различных отравлениях, сепсисе, обширных операциях, особенно на фоне массивных гемотрансфузий.

В таком случае требуется применение мер, направленных на предотвращение кровопотери. Кроме этого средства фармацевтического гемостаза — это один из важных инструментов современной трансфузиологии и интенсивной терапии.

С целью остановки кровотечения в разное время было предложено большое количество разных способов хирургического и лекарственного гемостаза.

Следует подчеркнуть, что все многообразие лекарственных гемостатических средств, включая самые современные, не заменяет методов временного и окончательного хирургического гемостаза, если к таковым имеются показания. В этих условиях применение гемостатических лекарственных средств является дополнительным к хирургическим методам гемостаза, а не является его альтернативой. Всегда сначала надо обеспечить механический гемостаз, а уже потом применять гемостатические средства.

Последние представлены средствами местного и системного действия.

Кровоостанавливающая активность местных гемостатических средств зависит от природы и структуры исходной матрицы, способности ее влиять на различные стадии процессов свертывания крови.

К настоящему времени сформулированы основные требования к аппликационным гемостатическим средствам местного действия.

Гемостатическое средство должно [цит. по 6]:

- вызывать в минимальный срок (до 120 сек) полное прекращение капиллярно-паренхиматозного кровотечения;
- обладать высокой адгезивностью, плотно прилегать к раневой поверхности и предотвращать возобновление кровотечения;
- не оказывать раздражающего действия на окружающие ткани и нежелательного действия на организм продуктами своей биотрасформации, т. е. не быть токсичным и антигенным;
- не влиять на функцию гемостаза в общем кровотоке;
- быть удобным в применении, равномерно и одномоментно закрывать раневую поверхность, легко сниматься с раневой поверхности при отсутствии его резорбции.

Местные гемостатические средства широко представлены разными твердыми лекарственными формами и изделиями: порошки, пленки, губки, волокна, нетканые (войлок) и тканные (марля) материалы и др. По механизму своего действия одни являются вазоконстрикторами, другие — прокоагулянтами, а третьи проявляют гигроскопические свойства, что помогает «запломбировать» поврежденный сосуд.

В настоящее время в медицине широко используются желатиновые пенки и пластинки, коллагеновые пленки, фибриновый клей, целлюлоза, альгинаты, воск и комбинированные средства.

Новые возможности местной гемостатической терапии связаны с дозированным высвобождением гемостатических препаратов: создание гемостатического материала с внедренными в него микросферами, в которых находится тромбин или окисленная регенерированная целлюлоза, а так же создание комбинированных препаратов, действующих на различные этапы гемостатического каскада [3].

Системная гемостатическая терапия — один из эффективных методов современной трансфузиологии и интенсивной терапии.

Основные клинические задачи, решаемые применением фармацевтических гемостатиков — это профилактика и лечение коагулопатических кровотечений, экстренная реверсия эффекта антитромботических средств, уменьшение операционной кровопотери.

Существует ряд важных базовых положений гемостатической терапии [2]:

- гемостатическая терапия может быть избыточной (описано немало тромботических осложнений, связанных с применением системных гемостатических средств, в том числе и у пациентов с тяжелыми геморрагическими заболеваниями);
- важен лабораторный контроль баланса системы гемостаза (целью фармацевтического гемостаза должно быть не достижение максимально возможного эффекта, а перевод баланса системы гемостаза на минимальный уровень, обеспечивающий остановку кровотечения, и не более того, что невозможно без лабораторного контроля эффекта гемостатической терапии. Учитывая, что объектом внимания является баланс системы гемостаза, оптимально использование интегральных методов контроля гемостаза, в частности тромбоэластографии);
- невозможен полноценный гемостаз без обеспечения минимального уровня компонентов, формирующих собственно тромб: тромбоцитов и фибриногена.

В своем распоряжении системная гемостатическая терапия имеет две группы средств: трансфузионные среды (свежезамороженная плазма (СЗП), криопреципитат, концентраты факторов свертывания, концентрат тромбоцитов и концентрат фибриногена) и большую группу средств фармацевтического гемостаза или фармацевтических гемостатиков: препараты витамина К, ингибиторы фибринолиза (аминокапроновая кислота, транексамовая кислота, аминометилбензойная кислота и апротинин), препараты «шунтового» гемостаза и десмопрессин.

Показания для переливания СЗП в настоящее время строго ограничены случаями, когда имеется острая необходимость в повышении концентрации плазменных факторов свертывания крови. Так согласно Guidelines по использованию свежезамороженной плазмы, криопреципитата и криосупернатанта (2004) и дополнениям к ним (2007) существуют следующие рекомендации по применению СЗП [7]:

- Наследственный дефицит факторов свертывания только в тех случаях, когда нет доступного фракционированного вирус-безопасного продукта. В основном, это относится к фактору (F) V.
- Множественный дефицит факторов свертывания, ассоциированный с тяжелым кровотечением и/или диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС).
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Хотя введение СЗП несомненно эффективно, оптимальный режим еще не определен; текущая рекомендация — ежедневное замещение одного объема плазмы, которое в идеале должно быть начато в пределах 24 часов при появлении признаков и продолжаться как минимум 2 дня после достижения ремиссии (критерии — нормальный неврологический статус, количество тромбоцитов более 1506×10^9/л, нормальный уровень лактатдегидрогеназы и повышение концентрации гемоглобина);
- Свежезамороженная плазма не показана при ДВС без признаков кровотечения.

ДВС может наблюдаться при самых разнообразных патологических состояниях и основой его является генерализованное свертывание крови в сосудах, приводящее к микроангиопатическому тромбозу, вслед за которым развиваются гипокоагуляция, тромбоцитопения и геморрагии. Вместе с тем, что основой лечения ДВС, является устранение главной

причины, трансфузионная поддержка так же может быть необходима. Если наблюдается кровотечение, показана комбинация СЗП, тромбоцитов и криопреципитата. Однако, если кровотечения нет, указанные средства не показаны, независимо от данных результатов лабораторных исследований.

К настоящему времени не получено никаких доказательств, что профилактический режим замещения предотвращает ДВС или уменьшают потребность в дальнейшей трансфузии.

— СЗП не должна использоваться для устранения антикоагулянтных эффектов варфарина, если нет признаков тяжелого кровотечения, так как оказывает только частичный эффект и не является оптимальным методом лечения.

Антикоагулянтный эффект Варфарина достигается путем ингибирования витамин К-зависимого карбоксилирования факторов свертывания II, VII, IX и X. Таким образом, возникает функциональный дефицит этих прокоагулянтов, а так же антикоагулянтов протеинов С и S.

СЗП содержит все факторы свертывания крови, но недостаточную концентрацию факторов, связанных с витамином К (особенно фактор IX), для того, чтобы полностью устранить эффекты варфарина и скорректировать МНО. При МНО >5 использование СЗП вовсе нецелесообразно.

Чрезмерная антикоагуляция, вызванная варфарином, должна вестись согласно Guidelines Британского Комитета по Стандартам в Гематологии (BCSH, 1998): она устраняется отменой варфарина, назначением витамина К внутрь или парентерально (например, 5 мг медленной внутривенной инъекции); назначение концентратов факторов свертывания. Согласно Guidelines BCSH по оральным антикоагулянтам (BCSH, 1998) применение СЗП (не менее 15 мл/кг) рекомендуется только при явном кровотечении у пациентов, находящихся на продленной антикоагулянтной терапии варфарином, и только, если не доступен концентрат протромбинового комплекса [8].

— СЗП не должна использоваться для коррекции повышенного времени свертывания у пациентов ОРИТ; оно должно корригироваться витамином К.

Многие пациенты в ОРИТ имеют недостаточность витамина К, особенно если им назначается парентеральное питание, которое имеет ограниченный липидный компонент, что может привести к увеличению протромбинового времени. В данном случае введение СЗП не является методом лечения, которое обычно включает назначение внутрь или парентерально витамина К, даже если имеется увеличение продолжительности времени свертывания, и планируется проведение агрессивных процедур.

Пациенты отделений интенсивной терапии должны рутинно получать витамин К в дозе 10 мг трижды в неделю для взрослых и 0,3 мг на кг для детей.

— Доступные данные показывают, что пациенты с заболеваниями печени и увеличением протромбинового времени больше чем на 4 секунды по сравнению с контролем вряд ли извлекут выгоду из назначения СЗП.

У пациентов с заболеваниями печени отмечаются разнообразные отклонения показателей свертывающей системы, уровень отклонения которых коррелирует со степенью повреждения паренхимы. Снижение синтеза факторов свертываемости, отражающееся в увеличении продолжительности протромбинового времени, предрасполагает к кровотечению, которое может быть усилено дисфибриногенемией, тромбоцитопенией и активацией фибринолиза. Тем не менее, профилактическое назначение СЗП у пациентов с заболеваниями печени не всегда приводит к полной нормализации гемостаза. Кроме этого ответ на СЗП при заболеваниях печени непредсказуем. Целесообразность рутинного использования СЗП при этих обстоятельствах сомнительна. Количество тромбоцитов и их функциональная активность, так же как целостность сосудов, являются более важными.

— Решение назначать ли и в каком количестве СЗП при хирургическом кровотечении, массивной гемотрансфузии и после плазмафереза должно быть основано на данных временных тестов коагуляции, включая прикроватные тесты. Профилактическое введение применяться не должно.

Европейские и североамериканские протоколы рекомендуют раннее использование СЗП при острой кровопотере [9].

Существующие на сегодняшний день в России клинические рекомендации и стандарты лечения острой массивной кровопотери определяют, что во избежание развития коагулопатии разведения при острой массивной кровопотере объемом более 30% ОЦК показано назначение СЗП в дозе 10—15 мл/кг даже при наличии стабильной гемодинамики, адекватного почасового диуреза и удовлетворительных показателей кислородного транспорта [4].

СЗП никогда не должна использоваться для возмещения объема циркулирующей крови, для коррекции гипопротеинемии или целей парентерального питания.

Следует отметить, что введение плазмы в целом ряде случаев не улучшает гемостаз, зато ведет к увеличению количества осложнений (гемолитические и негемолитические трансфузионные реакции. инфицирование реципиента, анафилактические реакции, аллоиммунизация, перегрузка внутрисосудистого объема, развитие острого повреждения легких). У беременных гораздо выше риск развития трансфузионного отека легких, обусловленного реакцией лейкоагглютинации антител, поступающих с плазмой донора, с последующим развитием респираторного дистресс синдрома [5].

Определяя показания и оценивая эффективность трансфузии концентратов тромбоцитов следует помнить, что число тромбоцитов далеко не всегда отражает реальное состояние тромбоцитарного гемостаза. Оптимальными критериями необходимости и эффективности включения концентрата тромбоци-

тов в трансфузионную программу является оценка их функции и клиническая картина: возникновение геморрагий, локальных кровотечений, а также подготовка таких больных к оперативному вмешательству. Переливание тромбоцитарной массы не показано больным с иммунными тромбоцитопениями.

Особое значение имеет концентрат фибриногена. При многих патологических состояниях, в частности при острой кровопотере, имеет место более выраженное потребление фибриногена, чем других факторов свертывания. Это требует дополнительного введения данного компонента системы гемостаза. В настоящее время созданы вирусинактивированные концентраты фибриногена, однако в России эти препараты не зарегистрированы. Альтернативным источником фибриногена является криопреципитат, содержащий кроме того комплекс VIII фактора свертывания и XIII фактор.

Ассортимент средств фармацевтического гемостаза представлен в современной клинической практике довольно широко.

Самую большую и перспективную группу составляют концентраты факторов свертывания.

Существующие препараты факторов свертывания различаются по технологии производства: вирусинактивированные концентраты (полученные из донорской плазмы) и генно-инженерные. В настоящее время для клинического использования доступны препараты VIII, IX, XIII факторов и фактора Виллебранда. Используются такие препараты для коррекции гемостаза при дефиците соответствующих факторов свертывания.

Наиболее перспективными гемостатическими средствами являются концентраты протромбинового комплекса из-за близости их состава к плазме крови — они содержат в своем составе комплекс витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X). По составу они подразделяются на четырех- и трехкомпонентные, последние не содержат в своем составе VII фактора свертывания. Учитывая высокую тромбогенность указанного комплекса факторов в чистом виде в большинство препаратов введены антикоагулянтные компоненты (в зависимости от конкретного препарата это может быть гепарин, антитромбин III или протеин С). Основное показание к применению таких препаратов — экстренная реверсия эффекта варфарина, необходимость быстрой коррекции нарушений гемостаза, связанных с дефицитом витамина К или печеночной недостаточностью.

Существует препарат активированного протромбинового комплекса — антиингибиторный коагулянтный комплекс, который содержит факторы II, IX и X преимущественно в неактивированной форме и активированный фактор VII. Ведущая роль в механизме его действия отводится специфичным компонентам активированного протромбинового комплекса — протромбину (фактор II) и активированному фактору X (фактор Xa). Основное показание к применению — лечение и профилактика кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А и В, с приобретенными коагулопатиями вследствие наличия ингибиторов к факторам VIII, XI и XII.

Разработаны препараты, обеспечивающие прямую активацию фактора X на тромбоцитарной поверхности. К таким препаратам относится рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa). Препарат в терапевтических дозах независимо от тканевого фактора активирует фактор X непосредственно на поверхности активированных тромбоцитов, находящихся в зоне повреждения. Это вызывает превращение большого количества протромбина в тромбин без участия тканевого фактора. Соответственно фармакодинамическое действие фактора VIIa заключается в локальном увеличении образования фактора Xa, тромбина и фибрина. Препарат активирует тромбообразование только в зоне повреждения сосуда и не носит системного характера, что уменьшает риск тромботических осложнений. Важно, что для эффективного применения данного препарата необходима достаточная концентрация фибриногена и уровень тромбоцитов, а так же устранение гиперфибринолиза.

С целью заместительной терапии, лечения и профилактики кровотечений у пациентов с болезнью Виллебранда, врожденной гемофилии А или приобретенного дефицита фактора свертывания крови VIII предложен комбинированный препарат, включающий фактор свертывания крови VIII и фактор Виллебранда.

Десмопрессин представляет собой синтетический аналог эндогенного вазопрессина. Одним из эффектов его применения является выброс VIII фактора свертывания и фактора Виллебранда из сосудистой стенки. В связи с этим препарат эффективно используется при легкой форме болезни Виллебранда, гемофилии, для повышения функции тромбоцитов при ряде тромбоцитопатий, в частности при тромбастении Гланцмана.

Особую группу фармацевтических гемостатиков представляют так называемые средства «шунтового» гемостаза, к которым относят активированный протромбиновый комплекс и препараты рекомбинантного активированного VII фактора свертывания.

Одной из причин нехирургических кровотечений может являться гепариноподобный синдром — проявление эффекта гепарина в отсутствие его экзогенного введения, который сопутствует повреждению эндотелия и обсуждается в рамках синдрома системного воспалительного ответа. Роль эндогенных гепаринов выполняют гликозаминогликаны. Спектр заболеваний и состояний, сопровождающихся проявлением эндогенной антикоагулянтной активности, довольно широк. поражения печени, сепсис, беременность, ряд гемобластозов.

Точкой приложения эндогенных гепаринов является активированный X фактор свертывания. Однако специфический антидот гепарина — протамина

сульфат не проявляет эффективности в коррекции действия эндогенных гепаринов. В случае развития тяжелых кровотечений, обусловленных гепариноподобным синдромом, более перспективно использование препаратов «шунтового гемостаза».

Средства «шунтового гемостаза» способны гиперактивировать часть коагуляционного каскада, не используя другие его компоненты, как бы шунтируя процесс тромбообразования. Это свойство широко используется для остановки кровотечений при наличии ингибиторов к факторам свертывания, поэтому основное показание, для которого и были разработаны указанные средства, — это ингибиторная форма гемофилии. Однако эти препараты эффективны и при коагулопатических кровотечениях другого генеза, например, показанием к применению активированного фактора VII служат некупируемые кровотечения, при которых применение «шунтового гемостаза», прерывая патологический круг, связанный с непрерывным потреблением компонентов свертывания, позволяет провести необходимый объем трансфузионой терапии и дает время для диагностических мероприятий [1].

В настоящее время в клинической практике используются два основных типа ингибиторов фибринолиза:

- апротинин и его аналоги;
- ε-аминокапроновая кислота, транексамовая кислота и аминометилбензойная кислота.

Апротинин является поливалентным ингибитором протеиназ плазмы и помимо торможения фибринолиза снижает активность коагуляционного каскада, системы комплемента, ингибирует плазмин, понижает фибринолитическую активность крови. Существенный недостаток апротинина — его высокая аллергогенность. Применяется при вторичном гиперфибринолизе в высоких дозах (до 1 млн единиц).

Препараты второго типа оказывают местный и системный гемостатический эффект при кровотечениях, обусловленных повышенной фибринолитической активностью плазмы.

Гемостатический эффект ε–аминокапроновой кислоты связан с ингибирование активаторов профибринолизина и торможением его превращения в фибринолизин. В меньшей степени препарат оказывает прямое угнетающее действие на фибринолизин. Тормозит активирующее действие стрептокиназы, урокиназы и тканевых киназ на фибринолиз. Нейтрализует эффекты калликреина, трипсина и гиалуронидазы, уменьшает проницаемость капилляров. Стимулирует образование тромбоцитов, сенсибилизирует тромбоцитарные рецепторы к тромбину, тромбоксану А2 и другим эндогенным агрегантам.

Транексамовая кислота конкурентно ингибирует активатор плазминогена, а в более высоких концентрациях — связывает плазмин. Гемостатический эффект превосходит таковой в сравнении с аминокапроновой кислотой.

Аминометилбензойная кислота ингибирует активаторы плазминогена и плазмина, тормозит фибринолиз. Способствует стабилизации фибрина и его отложению в сосудистом русле, опосредованно индуцирует агрегацию и адгезию тромбоцитов и эритроцитов.

Таким образом, очевидно, что в настоящее время ассортимент средств фармацевтического гемостаза представлен в клинической практике довольно широко. Современные гемостатики имеют широкий спектр воздействия на каскад свертывания и могут воздействовать на все его этапы. Это позволяет достигать адекватного гемостаза почти во всех ситуациях.

Современные средства системной гемостатической терапии являются высокоэффективными инструментами трансфузиологии и интенсивной терапии.

Совершенствование методов остановки кровотечения и появление новых лекарственных гемостатиков позволяет надежно и эффективно бороться с кровопотерей, что в условиях современного дефицита компонентов крови является социальной и экономической необходимостью. Кроме этого применение современных гемостатических препаратов может позволить частично или даже полностью отказаться от трансфузий компонентов донорской крови и связанного с ними риска.

Однако применение их, как и любых лекарственных средств, связано со значительным риском осложнений, существенно возрастающим при нарушении принципов патофизиологического обоснования применения препаратов. Использование лабораторного контроля, в первую очередь интегральных методов, позволяет обеспечить максимальную безопасность пациента при проведении гемостатической терапии.

Литература

1. Буланов А. Ю., Яцков К. В., Шулутко Е. М., Глухова Т. Е., Андрейченко С. А. Эндогенный гепариноподобный синдром: анализ клинических наблюдений // Анестезиология и реаниматология: 2012. — N 3. — С. 51—54.
2. Буланов А. Ю., Прасолов Н. В. Средства фармацевтического гемостаза в современной клинической практике // Тольяттинский медицинский консилиум, 2013, № 2—3. — С. 25—29.
3. Истранов Л.П., Абоянц Р. К., Истранова Е. В. Местные гемостатические средства на основе коллагена // «ФАРМиндекс-Практик», 2006, вып. 10. — С. 56—59.
4. Колесников В. В., Гусельникова М. А., Вартанов В. Я., Рахимов Б. М., Бурнаев И. В. Политравма и ДВС-синдром. Реанимационная стратегия гемостаза. // Тольяттинский медицинский консилиум, 2013, № 2—3. — С. 30—43.
5. Лысенков С. П., Мясникова В. В., Пономарев В. В. Неотложные состояния и анестезия в акушерстве. клиническая патофизиология и фармакотерапия. 2-е изд. — СПб.: ООО «ЭЛБИ-СПб», 2004. — 600 с.
6. Плоткин Д. В., Поварихина О. А. Современные средства лекарственной гемостатической терапии // «ФАРМиндекс-Практик», 2004, вып. 6. — С. 40—46.
7. British Committee for Standards in Haematology, Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant Task Force // BJH 2004; 126 (1): 11—28.

8. The British Society for Haematology BCSH Haemostasis and Thrombosis Task Force: Third Edition // BJH 1998; 101: 374—387.
9. Roback, J.D., Caldwell S., Carson J. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion // Transfusion. — 2010; 50: 1227—1239.

ОСОБЕННОСТИ И НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

П. П. Огурцов, О. И. Тарасова
ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики, г. Москва

Введение

Частота выявления маркеров вирусов гепатита В и С у больных гемобластозами в отдаленном периоде лечения высока и достигает 72%. Одной из важнейших проблем у пациентов этой группы является риск инфицирования вирусами гепатитов, который обусловлен высокой частотой применения гемотрансфузий, особенно у больных острым лейкозом, широким внедрением методов гравитационной хирургии (плазмафереза), частыми парентеральными вмешательствами. Помимо этого, у этих пациентов формируется депрессивное состояние иммунокомпетентной системы, обусловленное основным заболеванием и поддерживаемое массивным применением цитостатических препаратов, что может создавать благоприятные условия для репликации и персистенции вируса. Особенности вирусного поражения печени у взрослых онкогематологических пациентов, вопросы диагностики и лечения этих заболеваний представляют собой нерешенную проблему.

В отдаленном периоде клинико-гематологической ремиссии нарушение функционально-морфологического состояния печени определяют у 100% больных. Это является результатом действия на печень множества разнонаправленных факторов — токсического влияния химиотерапии, поражения паренхимы печени вследствие собственно онкологического процесса, а также вирусной инфекции, развивающейся у лиц с глубокой иммуносупрессией. Особенности поражения печени у больных гемобластозами в отдаленном периоде клинико-гематологической ремиссии такие как стертая клиническая симптоматика, значительно более быстрое развитие фиброзных изменений, вплоть до развития цирроза печени, при слабо выраженной морфологической активности процесса; высокий процент вирусных поражений (гепатиты В и С); трудности выявления маркеров вирусных гепатитов в острый период заболевания в связи с запаздыванием появления противовирусных антител, определяют необходимость как можно более раннего начала адекватной противовирусной терапии у данной категории больных как на этапе активной полихимиотерапии, так и в отдаленные сроки лечения.

Методы химио- и лучевой терапии перевели в разряд полностью излечимых ряд онкогематологических заболеваний. Однако, возникла проблема реактивации вирусной инфекции, а также проблема дифференциального диагноза с лекарственным гепатитом.

Хронический вирусный гепатит В. Принципиальным вопросом при решении вопроса о целесообразности проведения противовирусной терапии является выделение варианта течения вирусной инфекции. Классификация пациентов с хронической HBV-инфекцией предусматривает выделение трех принципиально различных вариантов инфекции. Первый вариант — это носительство HBsAg, характеризующееся нормальным АЛТ, уровнем ДНК вируса гепатита менее 10^4 коп/мл (2000 МЕ/мл). Второй вариант — это иммуноактивный гепатит, который характеризуется повышенным содержанием АЛТ в сыворотке, вирусной нагрузкой более 10^4 коп/мл (2000 МЕ/мл). Наконец, иммунотолерантный гепатит В. Он характеризуется, так же как и носительство, низкой биохимической, гистологической активностью, обязательным присутствием HBeAg и высокой вирусной нагрузкой.

Латентная HBV-инфекции характеризуется изолированным носительством антител класса IgG, к HBcAg.

Первой и уже однозначно установленной причиной активации HBV инфекции является химиотерапия и иммуносупрессия, такая как глюкокортикостероидная терапия, назначение препарата ритуксимаб, который сейчас все шире применяется не только в лечении злокачественных опухолей, но и в лечении другой патологии.

Другие возможные причины — это так называемся «HBsAg-мутантная» инфекция, роль приема алкоголя у пациентов с латентной инфекцией и также роль ко-инфекции, или суперинфекции вирусом гепатита С.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению болезней печени по ведению носителей HBs-антигена профилактическая противовирусная терапия рекомендуется всем носителям HBs-антигена в начале курса химиотерапии. Пациенты с исходной вирусной нагрузкой менее 2000 МЕ/мл

должны продолжить лечение в течение 6 месяцев после завершения химиотерапии. Если же пациент имеет высокую вирусную нагрузку (более 2000 МЕ/мл), то он должен продолжать лечение до тех пор, пока не достигнет таких же результатов лечения, как и иммунокомпетентные пациенты. При продолжительности химиотерапии менее 12 месяцев, одновременно назначаются нуклеозидные аналоги. Могут применяться препараты ламивудин и телбивудин.

В настоящее время ламивудин из-за очень высокой частоты развития резистентности применяется только в тех случаях, когда нет возможности назначить более современные аналоги. Если же лечение продолжается более 12 месяцев — как правило, это повторные курсы химиотерапии, требующие соответствующего назначения длительного лечения нуклеозидными аналогами — предпочтение отдается противовирусным препаратам с высоким генетическим барьером развития резистентности (адефовир, энтекавир и тенофовир). Назначения иммуномодулирующего препарата интерферона-альфа, преимущественно из-за его супрессивного влияния на костный мозг, следует избегать.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени HBs-антиген позитивным кандидатам на проведение химио- или иммуносупрессивной терапии необходимо определение уровня ДНК, в качестве терапии ХГВ на протяжении всего курса терапии вне зависимости от уровня HBV ДНК и в течение 12 месяцев после прекращения лечения они должны получать нуклеозидные аналоги.

Пациентам с высоким уровнем HBV ДНК, которым планируются повторные курсы иммуносупрессивной терапии, рекомендуется назначение нуклеозидных аналогов с высокой противовирусной активностью и высоким генетическим барьером, если планируется длительный курс такого лечения. HBs-антиген отрицательные пациенты, у которых выявляются только изолированные core-антитела, должны быть обязательно протестированы на уровень ДНК, причем желательно с применением высокочувствительной полимеразной цепной реакции. И HBs-антиген отрицательных, анти-HBcore позитивных пациентов следует лечить точно так же, как HBs-антиген позитивных пациентов.

У HBs-антиген отрицательных, HBcore положительных пациентов с неопределяемым уровнем ДНК, получающих химио- или иммуносупрессивную терапию, европейские эксперты предпочитают мониторировать уровень трансаминазы и HBV ДНК. Терапия нуклеозидными аналогами показана при подтверждении развития у них хронического гепатита В еще до повышения уровня АЛТ, то есть, при появлении первых признаков репликации вируса, при появлении сывороточной ДНК. Также отмечены случаи реактивации вирусной инфекции даже у пациентов со статусом выздоровления после острой HBV-инфекции.

Начинается терапия нуклеозидными аналогами в процессе химиотерапии, контроль АЛТ осуществляется первый месяц — еженедельно, затем ежемесячно. Контроль вирусной ДНК осуществляется через 4—6 недель лечения, затем через 12 недель, затем через каждые 3—6 месяцев терапии. Количественное определение HBs-антигена осуществляется каждые 3—6 месяцев.

Таким образом, профилактическая противовирусная терапия у всех носителей HBs-антигена должна начинаться одновременно с началом курса химиотерапии. Продолжение противовирусной терапии должно быть не менее 6 месяцев после окончания химиотерапии, а общая ее длительность определяется исходной вирусной нагрузкой.

Хронический вирусный гепатит С. В отличие от HBV-инфекции, проблема реактивации хронического гепатита С на фоне медикаментозной иммуносупрессии весьма скудно освещена в литературе. Большинство исследователей подразумевают под реактивацией HCV-инфекции 3-кратное повышение активности АЛТ в сочетании с повышением концентрации в сыворотке крови HCV РНК не менее чем в 10 раз от исходного уровня. Наиболее высок риск данного события при применении ритуксимаба, особенно в комбинации с преднизолоном. Тяжелое поражение печени при этом наблюдается редко, большинству пациентов коррекция курса иммуносупрессивной терапии не требуется. В единичных ретроспективных исследованиях было показано, что HCV-инфекция на фоне химиотерапии не вызывает ухудшение результатов химиотерапии, ни в результате реактивации вируса, ни усиления повреждения печени. Уровень РНК вируса гепатита С и гистологические признаки воспаления, а также тяжесть повреждения печени не коррелируют друг с другом. Следовательно, перед химиотерапией снижение вирусной нагрузки не целесообразно.

Учитывая нечеткие критерии реактивации, важное значение приобретает дифференциальный диагноз с лекарственным поражением печени. В сложных диагностических случаях целесообразна тактика ведения, аналогичная таковой при лекарственных гепатитах.

Таким образом, при наличии HCV-инфекцией и планируемой химиотерапией, исходная противовирусная терапия нецелесообразна, так как она не приводит к улучшению прогноза.

Исключением являются случаи, когда пациенту не требуется немедленного традиционного лечения лимфомы, в частности лимфома маргинальной зоны селезенки. В данной ситуации в качестве препаратов первой линии следует рассматривать стандартное противовирусное лечение с использованием комбинации пегилированного интерферона и рибавирина. Новые препараты для терапии хронического гепатита С — ингибиторы протеазы (особенно их безинтерфероновые комбинации), чьё действие направлено непосредственно на вирус гепатита, являются наиболее перспективными, особенно в онкогематологии, поскольку обладая большей частотой

устойчивого вирусологического ответа, данные препараты имеют наименьший гематотоксический потенциал.

Литература

1. Вакцинопрофилактика. Лекции для практических врачей под редакцией Ю. В. Лобзина / «ООО Литография 2013». — С. 285. — № 17.
2. Шахгильдян И. В., Ершова О. Н., Михайлов М. И. и др. Современная характеристика острого и хронического гепатита С в России / Материалы международного симпозиума. — Брест, 2011. — С. 184—186.
3. Поспелова Т. И., Лосева М. И., Агеева Т. А., Солдатова Г. С. Особенности поражения печени у больных гемобластозами в отдаленном периоде клинико-гематологической ремиссии / Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы. Информационный бюллетень. — N2 (9), 2000.
4. Kelaidi C., Rollot F., Park S. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas // Leukemia 2004; 18: 1711—1716.
5. Vallet-Pichard A., Pol S. Hepatitis B virus treatment beyond the guidelines: special populations and consideration of treatment withdrawal // Therap Adv Gastroenterol. 2014 Jul; 7 (4): 148—55.
6. Kowdley K. V., Lawitz E., Poordad F. et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1 // N Engl J Med. 2014 Jan 16; 370 (3): 222—32.

ДЕФИЦИТ МЕДИ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА, ГРУППЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ

С. В. Семочкин

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва;
ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Медь — важнейший микроэлемент, основная физиологическая роль которого заключается в переносе электронов в ряде каталитических процессов. Для поддержания естественного уровня здоровья млекопитающим требуется около десяти медьсодержащих ферментов (МСФ), которые функционируют в разных физиологических процессах, включая пигментацию, сшивание коллагена и эластина, удаление реактивных метаболитов кислорода (перекисное окисление липидов). МСФ участвуют в митохондриальном транспорте электронов для поддержания окислительного фосфорилирования, окисления аминов, биосинтеза катехоламина и активации нейропептидов. МСФ необходимы для абсорбции, транспорта и утилизации железа. При дефиците меди развиваются выраженные гематологические нарушения, включая анемию, часто в комбинации с нейтропенией и/или тромбоцитопенией. При этом морфологическая картина костного мозга напоминает таковые проявления при миелодиспластических синдромах.

Абсорбция пищевой меди происходит в проксимальном отделе тонкого кишечника путем активного транспорта. Около 90% меди, попавшей из кишечника в портальную систему, связывается в печени с церулоплазмином. Это наиболее изученный МСФ, функционально представляющий собой ферроксидазу. Он конвертирует двухвалентное железо в трехвалентное, что является критичным для его абсорбции и поддержания гомеостаза. Другим медь-содержащим белком является гефестин. Структурно он отличается от церрулоплазмина лишь дополнительными 86 аминокислотными остатками. Гефестин работает в паре с ферропортином, обеспечивая мобилизацию железа из энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов. Еще одним представителем семейства МСФ является белок циклопен. Структурно он также имеет высокую гомологию с церрулоплазмином и гефестином. С помощью иммуногистохимических исследований показано, что высокое содержание этого белка определяет в сетчатке, яичках, почках и головном мозге, однако, его крайне мало в клетках печени и энтероцитах. Основная функция циклопена заключается в обеспечении транспорта железа через плаценту.

Роль меди не ограничивается участием в процессах обмена железа. Такие МСФ, как супероксиддисмутаза и глютатионпероксидаза, обеспечивают активность антиоксидантной защиты. Активация антиоксидантных систем, по сути, нивелирует известную токсичность ионов железа, выражающуюся в катализе процессов перекисного окисления липидов и приводящих к образованию реактивных форм кислорода (реакция Фентона), которые, в свою очередь, оказывают повреждающее воздействие на различные биологические молекулы, включая ДНК, липиды и белки мембран эритроидных клеток и могут ингибировать нормальное кроветворение.

Собственно дефицит меди может развиваться вследствие двух основных причин, таких как применение лекарственных препаратов или кремов для фиксации зубных протезов, содержащих цинк и нарушение абсорбции после операций на желудочно-кишечной трубке и хронических заболеваний кишечника (например, целиакия). С другой стороны, показано, что в процессе заместительной терапии препаратами железа при железодефицитных состояниях, возникших вследствие повышенной потребно-

сти в железе (профессиональный спорт, тяжелый физический труд) фактически у здоровых людей, быстро развивается относительный дефицит других двухвалентных металлов (медь, марганец). При лечении и профилактике железодефицитной анемии (ЖДА) при беременности помимо назначения собственно препаратов железа, поддержание адекватного уровня меди и марганца, позволяет наиболее физиологично компенсировать данное состояние. В докладе представляются основные сведения по дифференциальной диагностике и выбору оптимальной терапии отдельных групп пациентов с ЖДА.

ЦИКЛ ЛЕКЦИЙ ПО ГЕМАТОЛОГИИ: СИСТЕМА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Н. И. Стуклов

ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики, г. Москва

Гемостаз или система свертывания крови представляет собой физиологический процесс, предотвращающий кровопотерю, который обеспечивает жидкое состояние крови внутри сосудистого русла, как постоянный баланс между кровотечением и тромбозом.

Система свертывания крови — это сложная постоянно взаимодействующая разделенная во времени система различных клеточных и плазменных элементов, которая состоит из нескольких связанных физиологических процессов: сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, ингибиторов свертывания и системы фибринолиза. Выделяют несколько этапов гемостаза: первичный гемостаз (формирование белого тромбоцитарного тромба), вторичный гемостаз (формирование красного кровяного тромба, в основе которого лежит фибриновый сгусток) и фибринолиз (растворение сгустка).

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз является инициирующим звеном, предотвращающим развитие кровотечения при повреждении сосудистой стенки (первичный гемостаз). С одной стороны, нарушение целостности сосудов мелкого калибра приводит к болевому синдрому и активации симпатической нервной системы, в результате чего развивается вазоконстрикция — рефлекторный спазм, снижающий просвет артериол и уменьшающий скорость и объем кровопотери. С другой стороны, при повреждении клеток эндотелия, которое может происходить как извне, так и быть следствием эндогенной деструкции без разрыва сосуда, в кровь попадает большое количество вазоактивных веществ, таких как эндотелиальный релаксирующий фактор, ангиотензин-превращающий фермент и простациклин (ингибитор агрегации и вазоконстрикции) изменяющих сосудистый тонус. Таким образом, в области повреждения образуется временный стаз крови, позволяющий сформировать сгусток останавливающий кровотечение.

Вторым этапом сосудисто-тромбоцитарного гемостаза является активация кровяных пластинок — тромбоцитов. Их основные функции — это адгезия (прилипание к поврежденному участку) и агрегация (склеивание между собой с образованием первичного сгустка).

Адгезия обеспечивается активными элементами сосудистой стенки, которые образуются при её разрушении. Это, прежде всего, структурные элементы самого сосуда, а именно коллаген базальной мембраны, соприкасающийся с кровью только при исчезновении эндотелиального слоя. Связь тромбоцитарных рецепторов к коллагену (рецепторы Ia) с базальной мембраной сосудов приводит к так называемой медленной адгезии тромбоцитов, формирующей на внутренней поверхности сосуда монослой, закрывающий поврежденный участок. Другой механизм, приводящий к быстрой адгезии, связан с активацией тромбоцитов веществами, образующимися при повреждении клеток эндотелия. Эндотелиальный фактор Виллебранда, взаимодействуя со специфическими рецепторами на мембране тромбоцитов (рецепторы Ib) обеспечивает их адгезию даже при высокой скорости кровотока и позволяет образовывать тромб в крупных венозных и артериальных сосудах. Помимо активации системы свертывания сосудистая стенка обеспечивает и локальное ограничение роста тромба, инициирует его разрушение. Если бы не было этого механизма, рост тромба продолжался бы и вне зоны повреждения, что могло бы привести к тотальному тромбированию крупных сосудов и некрозу окружающих тканей. Эндотелий сосудистой стенки обладает функцией биосинтеза таких веществ, как тромбомодулин (антикоагулянт), тканевой актеватор плазминогена и ингибитор активатора плазминогена, регулирущих активность фибринолиза (обратного тромбообразованию механизма запрограммированного разрушения сгустка).

При адгезии к поврежденному участку происходит активация тромбоцитов, они образуют псевдоподии, позволяющие взаимодействовать между собой. Процесс «склеивания» тромбоцитов называется агрегация, которая направлена на формирование пространственной объемной структуры, закрывающей просвет поврежденного сосуда (первичный тромб). Агрегация тромбоцитов бывает обратимой и необратимой (обеспечивается тромбином и тромбоспондином, который вырабатывается моноцитами-макрофагами). Помимо связи через псевдоподии, тромбоциты, с помощью специфических мембранных рецепторов (рецепторы IIb–IIIa)

образуют комплексы между собой и с другими клеточными элементами через связующие молекулы, такие как аденозиндифосфат (АДФ), фибриноген, что обеспечивает пространственный рост сгустка и формирование вторичного тромба.

На этом роль тромбоцитарного звена гемостаза не ограничивается. В процессе образования первичного тромба кровяные пластинки выбрасывают большое количество веществ, содержащихся в гранулах (рис. 1).

В тромбоцитах есть плотные гранулы, альфа-гранулы I и II типов. В плотных гранулах находятся АДФ, АТФ, серотонин, норадреналин и адреналин, кальций. Эти молекулы участвуют в поддержании скорости агрегации кровяных пластинок, регулируют сосудистый тонус, активируют плазменный гемостаз. Альфа-гранулы I типа содержат антигепариновый фактор, фактор роста тромбоцитов (стимулирующий репарацию сосудов), тромбоспондин (образует комплекс с фибриногеном на поверхности активированных тромбоцитов, необходимый для формирования тромбоцитарных агрегатов). Альфа-гранулы II типа содержат в основном лизосомальные энзимы, ограничивающие рост тромба.

Коагуляционный гемостаз представлен каскадом плазменных факторов свертывания (рис. 2). Принципиально выделяют внутренний, внешний и общий пути свертывания, состоящие из определенных ферментов, и фибриноген (единственный субстрат каскада энзимов, образующий полимерные молекулы

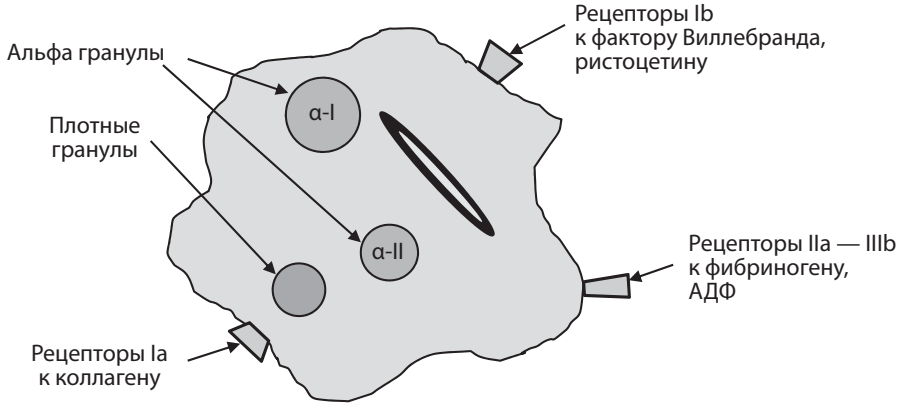


Рис. 1. Строение тромбоцита

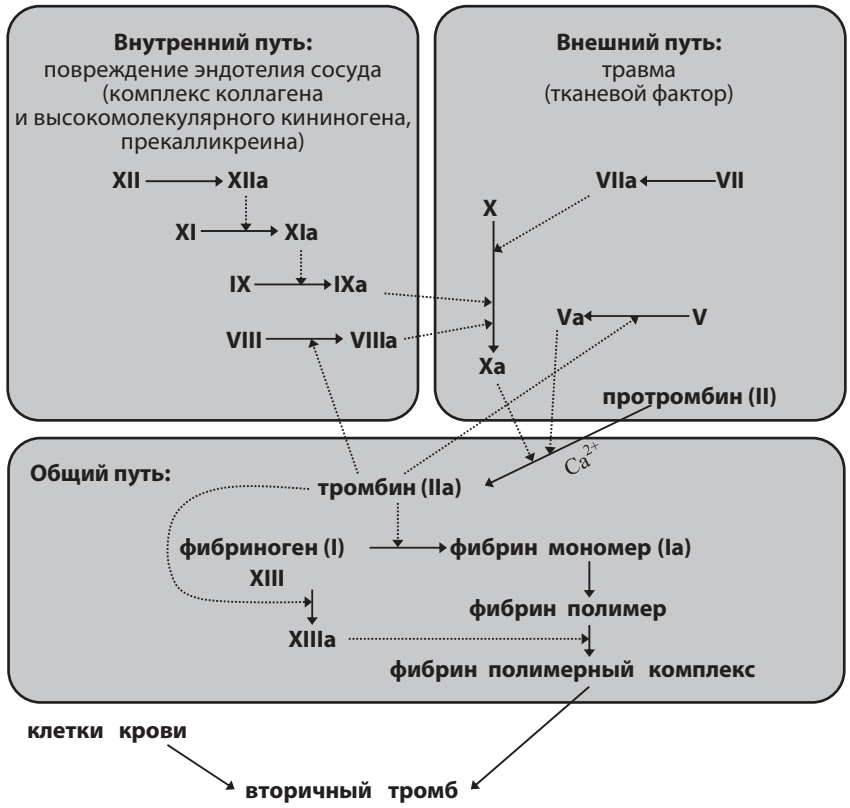


Рис. 2. Схема коагуляционного звена гемостаза и образования вторичного тромба

фибрина), который и является основной структурной частью вторичного тромба.

Описания этой системы представлены во многих учебниках по гемостазу, однако в настоящее время схема взаимодействия между ними пересматривается. В систему внутреннего пути свертывания входят последовательно активирующие друг друга XII, XI, IX и VIII факторы свертывания. Внутренний путь необходим для формирования тромба при повреждении или разрыве сосуда, не связанном с внешним воздействием. Активация этого пути происходит при контакте с кровью коллагена базальной мембраны поврежденного сосуда, а так же высокомолекулярного кининогена и прекалликреина, абсорбирующихся на отрицательно заряженной поверхности вместе с XII фактором. Внешний путь свертывания запускается при попадании в кровоток тканевого фактора в результате травмы, что активирует VII фактор.

Внутренний и внешний пути свертывания приводят к активации протромбина (фактор II), трансформации его в тромбин. Этот процесс проходит в присутствии комплекса активированных X и V факторов и ионов кальция. Тромбин, воздействуя на фибриноген, переводит его в фибрин. Последние реакции объединяют в понятие общего пути свертывания. Помимо непосредственного воздействия на фибриноген тромбин является мощнейшим стимулятором плазменного гемостаза, активируя непосредственно как каскад внутреннего пути свертывания (XI и VIII факторы), так и V фактор. Помимо прокоагулянтной активности, тромбин инициирует работу XIII фактора, стабилизирующего сгусток, противосвертывающую систему (тромбомодулин, протеин С).

Финальной частью плазменного гемостаза является полимеризация фибрина, сшивание и стабилизация нитей между собой под воздействием активированного XIII фактора. В результате образуются нерастворимые нити фибрин полимерного комплекса, который связываясь с клетками крови, образует вторичный тромб.

Таким образом, процесс тромбообразования задействует сосудистую стенку, на которой локализуется центр активности, тромбоциты, образующие первичный тромб, плазменный или коагуляционный гемостаз, проходящий в зависимости от инициального фактора по внешнему или внутреннему каскадному пути и завершающийся образованием нитей фибрина, которые вместе с тромбоцитами и другими клетками крови образуют вторичный тромб. Процесс формирования сгустка носит лавинообразный характер, молниеносно заполняя весь просвет поврежденного сосуда, однако при этом четко локализуется, не повреждая здоровые кровеносные пути. Это свойство обеспечивается функционированием мощной системы антикоагулянтов, блокирующих каскад свертывания.

Система антикоагулянтов

Выделяют первичные антикоагулянты, которые выделяются в кровоток с постоянной скоростью и находятся там независимо от активности свертывающей системы. Они действуют преимущественно на активированные факторы. К первичным (таблица 1) антикоагулянтам относятся ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), антитромбин III (ATIII), гепарин, а2-макроглобулин, протеин С, протеин S, тромбомодулин и другие.

Ингибитор пути тканевого фактора избирательно блокирует внешний путь свертывания крови. ATIII является самым сильным физиологическим антикоагулянтом. Он содержится в плазме крови, относится к α2-глобулинам, представляет собой основной кофактор гепарина, с помощью которого ингибирует факторы Xa, IXa, VIIa, XIIa. Помимо этого, ATIII, связываясь с тромбином, образует его неактивный комплекс, останавливая избыточную активацию коагуляционного гемостаза. К α2-глобулинам относится также и α2-макроглобулин, с помощью специальных центров связывания подавляющий многие протеолитические ферменты. Следующей важнейшей системой плазменных антикоагулянтов считается система протеина С. Активная форма протеина С образуется при участии тромбина и взаимодействии с тромбомодулином и протеином S, основная её функция связана с подавлением VIIIa и Va факторов свертывания крови.

Другая группа противосвертывающих элементов образуется в процессе гемокоагуляции и фибринолиза (вторичные антикоагулянты, таблица 2). К ним относят антитромбин I (фибрин), продукты деградации фибрина (ПДФ), антитромбин IX, дезактивированные факторы Va и XIa и другие. Такая система взаимодействующих первичных и вторичных антикоагулянтов позволяет обеспечивать непрерывную профилактику

Таблица 1. Основные физиологические антикоагулянты (первичные)

Наименование	Ведущий механизм действия
антитромбин III (молекулярная масса 65 кД)	α2-глобулин, ингибитор тромбина, факторов Xa, IXa, VIIa, XIIa, основной плазменный кофактор гепарина
гепарин (молекулярная масса 4—9 кД)	сульфатированный полисахарид, образует комплекс с AT III, трансформируя его в антикоагулянт немедленного действия, ингибирует самосборку фибрин-мономеров
протеины С и S	витамин-К-зависимые антикоагулянты, взаимодействуют с факторами VIII и V
тромбомодулин	мембранный белок, инактивирующий тромбин
α2-макроглобулин (молекулярная масса 750 кД)	ингибитор тромбина, плазмина
α1-антитромбин (молекулярная масса 54 кД)	ингибитор тромбина, факторов IXa, XIa
антитромбопластины	ингибиторы комплекса факторов II, VIIa

избыточного тромбообразования, резко увеличивая свое воздействие при росте массы сгустка.

Таблица 2. Основные физиологические антикоагулянты (вторичные, образующиеся в процессе протеолиза)

Наименование	Ведущий механизм действия
антитромбин I	связывает фибрин, сорбирует и инактивирует тромбин и фактор Xa
продукты деградации фибрина (ПДФ, РФМК, Д-димер)	ингибирует конечный этап свертывания крови, фактор IXa, агрегацию тромбоцитов

Система фибринолиза

По мере локализации патологического очага, механического восстановления целостности стенки сосуда возникает необходимость в разрушении избыточной массы тромба для формирования нормального кровотока. Этот этап гемостаза называется фибринолиз, который проходит с участием системы плазмина. Схема фибринолиза представлена на рис. 3. Активация плазминогена происходит одновременно с образованием фибрина, аналогично механизмам коагуляционного гемостаза, разрушение тромба может инициироваться как по внешнему пути (при повреждении тканей и попадании детрита в кровь), так и по внутреннему пути (за счет активаторов внутреннего пути свертывания и фактора XII). Основным механизмом фибринолиза является образование плазмина, который расщепляет фибрин. Этот процесс инициируется и поддерживается тканевым активатором плазминогена и урокиназой, ингибируется α2-антиплазмином и системой ингибиторов активации плазминогена (PAI-1 и PAI-2).

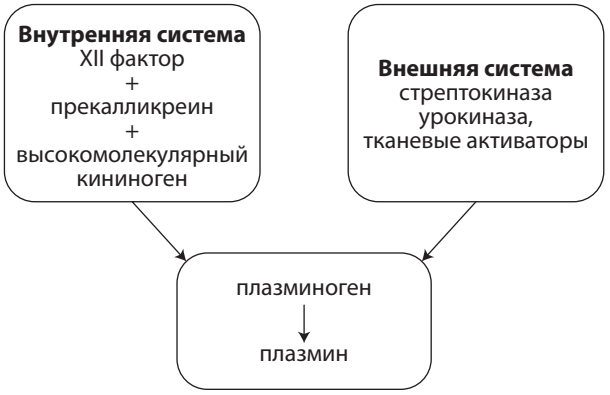


Рис. 3. Схема активации системы фибринолиза

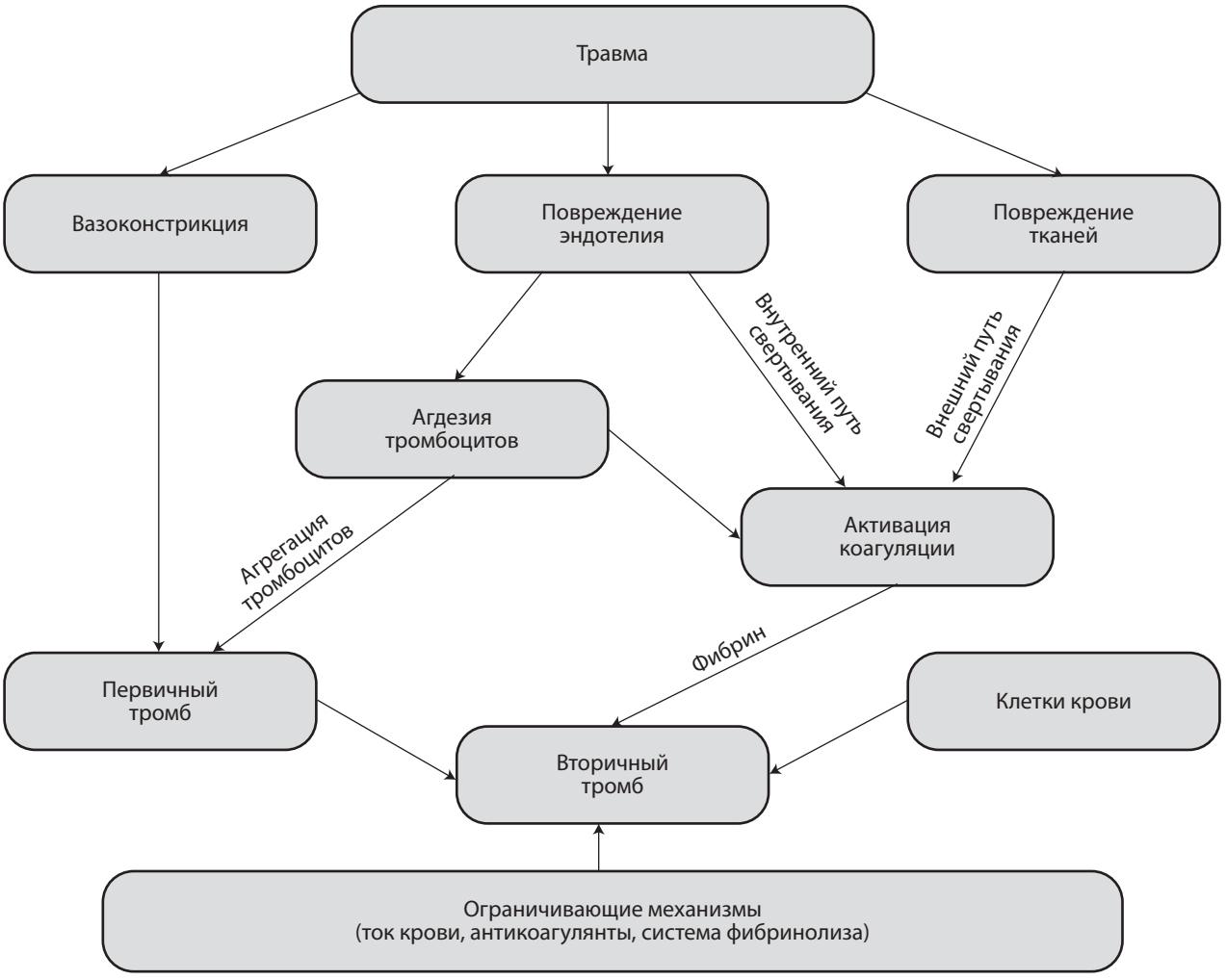


Рис. 4. Схема системы свертывания крови

После остановки кровотечения, формирования ограниченного в пространстве оптимального по размерам сгустка активируется система репарации стенки сосуда.

Заключение. Таким образом гемостаз является сложным адаптационным механизмом, представленным множеством вазоактивных, про- и антикоагулянтных факторов, сосудистых, клеточных и плазменных молекул постоянно взаимодействующих между собой и обеспечивающих по мере необходимости строго локализованный в пространстве и времени процесс тромбообразования (рис. 4).

ЦИКЛ ЛЕКЦИЙ ПО ГЕМАТОЛОГИИ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕМОСТАЗА

Н. И. Стуклов

ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики, г. Москва

Для оценки физиологических параметров системы свертывания крови и выявления патологии различных клеточных и плазменных элементов необходимо использовать современные методы исследования гемостаза. Для лучшего понимания диагностических возможностей клинических и лабораторных тестов их лучше рассматривать относительно описанных выше физиологических элементов системы свертывания крови. Отдельно рассмотрим методы оценки сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, ингибиторов свертывания и системы фибринолиза.

Исследование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

Наиболее употребляемые функциональные пробы для исследования сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза — это время кровотечения по Дуке, проба щипка по Юргенсу (натягивание и вращение складки кожи), проба Кончаловского-Румпеля-Лееде за счет наложения давящей повязки с давлением порядка 10—20 мм рт. ст. на плечо в течение 5 минут. Время кровотечения по Дуке используется для оценки способности сосудов к вазоконстрикции и свойств тромбоцитов образовывать первичный тромб при повреждении кожи скарификатором, нормальные значения составляют 1—4 минуты. Удлинение времени свидетельствует о снижении тонуса сосудистой стенки, тромбоцитопении или тромбоцитопатии. Проба щипка по Юргенсу и проба Кончаловского-Румпеля-Лееде используется для оценки прочности сосудистой стенки, которая клинически значимо снижается при различных васкулитах и тяжелой тромбоцитопении.

Основными лабораторными методами исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза являются ретракция сгустка, подсчет количества тромбоцитов, исследование адгезии и агрегации тромбоцитов. Ретракция (сокращение и уплотнение сгустка) связана с синтезом тромбоцитами определенных веществ, под влиянием которых фибриновые волокна структурируются, образуют складки. Вследствие ретракции тромб становится компактным и не пропускает даже сыворотку крови. Сокращение объема сгустка в норме составляет 40—60% и завершается в течение 2—3 час. Ретракция позволяет оценить количественные и качественные свойства тромбоцитов, при тромбоцитопении она может отсутствовать, помимо этого тест позволяет оценить функциональные свойства фибрина.

Другим, самым распространенным из лабораторных методов оценки сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза является количественная оценка тромбоцитов. Нормальное их содержание в крови составляет (150—450) $x10^3$/мкл, срок жизни кровяных пластинок — в среднем 10 дней. Выделяют два пула тромбоцитов, циркулирующий и пристеночный. Первые 3 дня жизни тромбоциты свободно плавают в кровеносном русле, затем прикрепляются к сосудистой стенке, где в течение недели выполняют свою основную трофическую функцию, направленную на поддержание жизнедеятельности эндотелия. При подозрении на количественную патологию тромбоцитов целесообразно повторять анализ не чаще, чем раз в 3 дня, когда полностью обновляется их циркулирующий пул, так как подсчет пристеночного пула невозможен. Для измерения числа циркулирующих тромбоцитов в настоящее время применяют как гематологические анализаторы, так и микроскопический метод. Гематологические анализаторы, наиболее доступные по цене, применяющиеся в большинстве медицинских учреждений, используют импедансный метод детекции. Он основан на том, что проходя через тонкий капилляр, каждая клетка по-разному изменяет электрическое сопротивление внутри его просвета. Чем больше диаметр клетки, тем сопротивление больше, при наличии ядра в клетке, электропроводные свойства также изменяются. Поэтому даже самые простые гематологические анализаторы дифференцируют крупные клетки (эритроциты и лейкоциты) от мелких кровяных пластинок, диаметр которых составляет 2—4 мкм. Эритроциты и лейкоциты различаются между собой наличием ядра, которое отсутствует в красных клетках и имеется во всех белых клетках крови. Количество клеток подсчитывается относительно объема пропущенной через капилляр

крови. Данный метод очень прост в использовании, позволяет использовать минимальное количество цельной крови, полученной из пальца при проколе его скарификатором. Другое важное достоинство метода — короткое время исследования и простота метода (достаточно поставить пробирку с антикоагулянтом под капилляр и нажать кнопку и через несколько минут будет распечатан результат). Помимо этого использование гематологического анализатора позволяет добиться высокой точности исследования (ошибка не превышает 5%), так как подсчет проводится относительно очень большого количества клеток (десятки и сотни тысяч). Другой метод, более длительный трудоемкий — это световая микроскопия мазков периферической крови. Для подсчета тромбоцитов таким способом кровь, полученную от пациента необходимо нанести тонким слоем на предметное стекло, высушить, зафиксировать и затем окрасить по Романовскому-Гимзе. Для этого необходимо участие опытного лаборанта, а время на пробоподготовку составляет не менее 1 часа. После этого требуется участие врача-морфолога, который подсчитывает в микроскопе количество тромбоцитов в полученном препарате. Недостатками это метода, помимо трудоемкости и длительности, является низкая точность исследования, по нашим данным ошибка составляет не менее двадцати процентов. Это связано с тем, что тромбоциты быстрее других клеток прилипают к стеклу, поэтому располагаются в мазке неравномерно, количество просчитанных клеток в отличие от гематологических анализаторов составляет, как правило, не более одной тысячи, наконец, используется только относительное значение кровяных пластин по отношению к эритроцитам, количество которых может меняться от индивидуума к индивидууму. Несмотря на это микроскопический метод незаменим при исследовании патологически измененных клеток крови, гигантских или микроскопических форм тромбоцитов, которые не улавливает прибор автоматического анализа. Также, только при визуальной детекции можно уловить такие особенности тромбоцитов, как параметры псевдоподий, форму клеток, наличие гранул, что позволяет проводить фундаментальные исследования и в ряде ситуаций поставить правильный диагноз. Современная компьютерная технология позволила усовершенствовать метод световой микроскопии и сделать его автоматическим. В настоящее время разработаны приборы автоматического приготовления и окрашивания мазков. Сами микроскопы могут оснащаться электрическими приводами, позволяющими проводить автоматическую фокусировку изображения, сканировать микропрепарат, делать фото и видеосъемку и, самое главное, проводить анализ изображения и автоматический подсчет всех параметров клеток, в том числе и тромбоцитов. В России, благодаря трудам таких ученых как профессор Козинец Г. И. и профессор Погорелов В. М. существуют собственные уникальные разработки автоматической компьютерной морфометрии клеток крови и костного мозга, которые работают в ведущих научных лабораториях страны.

Основными свойствами тромбоцитов, которые можно измерить в клинической практике являются адгезия и агрегация. Адгезия кровяных пластинок связана с их способностью прилипать к различным субстратам, in vivo, как описано выше, чаще всего эта функция реализуется посредством рецепторов Ia к коллагену и Ib к фактору Виллебранда. Для оценки способности тромбоцитов к формированию первичного монослоя используются (как правило, в фундаментальных исследованиях) адгезиометры, приборы измеряющие количество тромбоцитов до и после прохождения крови через субстрат. Изменение их количества и является оценкой адгезионной способности. В клинической практике в настоящее время широко применяются агрегометры, позволяющие оценивать способность тромбоцитов к образованию первичного сгустка. Для определения уровня агрегации используется оптический метод, измеряющий способность плазмы, обогащенной тромбоцитами, поглощать свет. В неё добавляют различные реактивы, такие как АДФ, адреналин, арахидоновую кислоту, тромбин, коллаген, ристоцетин, воздействующие на различные мембранные рецепторы тромбоцитов, и исследуют скорость помутнения, которая и является началом агрегации. Использование некоторых реагентов позволяет выявлять две волны агрегации, когда первое появление сгустков в плазме через некоторое время стимулирует выброс содержимого гранул тромбоцитов и повторное более выраженное склеивание кровяных пластин. Временная оценка изменения прозрачности и интенсивности светопоглощения позволяет выстраивать графики — агрегатограммы и оценивать функциональную активность различных мембранных рецепторов и гранул (при наличии второй волны агрегации) тромбоцитов.

Исследование коагуляционного (плазменного) звена гемостаза должно проводиться с использованием ряда лабораторных тестов. Время свертывания крови позволяет определить скорость формирования вторичного сгустка (комплекса нитей фибрина и клеток крови), нормальные значения составляют от 30 секунд, до 5 минут. Увеличение времени свертывания свидетельствует в основном о снижении количества или нарушении свойств фибриногена. Другой, уже описанный метод — это ретракция сгустка, который помимо оценки тромбоцитарной роли, характеризует и свойства фибрина.

Наиболее частой (рутинной) методикой исследования плазменного звена гемостаза является коагулограмма. Стандартная коагулограмма представлена четыремя скрининговыми тестами: активизированным частичным тромбопластиновым временем (АЧТВ), протромбиновым временем (ПТВ), тромбиновым временем (ТВ) и количественным измерением фибриногена. Эти тесты описывают характеристики свертывания по внутреннему, внешнему и общему пути соответственно. Для исследования

используют цитратную плазму не содержащую ионы кальция, без которых невозможен каскад свертывания. Для проведения теста АЧТВ в плазму добавляют каолин или кефалин и большое количество ионов кальция, после чего отмечают время начала образования сгустка. АЧТВ — временной показатель, измеряется в секундах и показывает активность факторов внутреннего (XII, XI, IX, VIII), общего пути (I) а также его стимуляторов (II, V и X). Увеличение времени формирования сгустка свидетельствует о недостаточности этих факторов. Чтобы дифференцировать патологию внутреннего и общего пути свертывания анализируют результаты ТВ. Метод состоит в добавлении к цитратной плазме тромбина, который непосредственно воздействует на фибриноген, превращая его в фибрин и формируя сгусток. Для оценки активности внешнего пути свертывания применяют показатель ПТВ, который показывает сколько секунд требуется для образования фибрина при добавлении к цитратной плазме тромбопластина и кальция. ПТВ в 2—3 раза короче, чем АЧТВ, так как связан с последовательной активацией VII и II факторов внешнего пути и фибриногена (I фактора). Помимо ПТВ, в клинической практике часто используют аналоги: протромбиновый индекс (ПТИ), показывающий активность в процентах от референсного значения (норма 80—120%) и международное нормализованное отношение (МНО), получаемое расчетным путем с использованием коэффициента реагента. Производители тканевого фактора для теста ПТВ обязаны указывать МИЧ (международный индекс чувствительности) для своих реагентов. МИЧ показывает активность тканевого фактора в данной произведенной партии реагента в сравнении со стандартизованным образцом. МНО необходимо для исключения влияния на значение активности факторов внешнего пути свойств различных тромбопластинов, что позволяет сравнивать между собой значения разных лабораторий. Нормальные значения МНО составляют от 0,8 до 1,2 вне зависимости от места и способа определения ПТВ. Для более детальной оценки ПТВ используют также показатель ТВ, как и при исследовании АЧТВ. ТВ зависит как от количества фибриногена, так и от его свойств, которые в свою очередь связаны с наличием в плазме пациента ингибиторов, например ПДФ. Для более точного определения количества фибриногена используют его измерение по методу Клауса. Нормальные значения составляют 2—4 г/л. Таким образом, сочетание этих четырех тестов позволяет определить активность плазменного гемостаза по внутреннему, внешнему и общему путям свертывания, определить количество фибриногена и его свойства.

После выявления причины нарушения коагуляционного гемостаза по какому-либо пути, есть возможность исследовать каждый фактор свертывания в отдельности. При патологии АЧТВ исследуют XII, XI, IX, VIII факторы, при патологии ПТВ — VII, II, V, X. Для этого используют донорские плазмы, заведомо обедненные определенным энзимом, и, смешивая с плазмой пациента, измеряют АЧТВ или ПТВ. При дефиците какого-либо одного фактора при смешивании с донорской плазмой без этого же энзима указанные тесты будут резко увеличены, при дефиците всех факторов — такого феномена не будет. Как видно понимание функционирования системы свертывания и владение даже рутинными методами исследования плазменного гемостаза позволят довольно точно установить причину коагулопатии.

Какова же методика проведения скрининговых тестов коагулограммы? Приборы для исследования плазменного звена гемостаза называются коагулометры. Они работают по принципу точной фиксации изменений свойств анализируемой плазмы при формировании в ней сгустка, эти методы называются клоттинговые. В норме плазма с антикоагулянтом цитратом жидкая и прозрачная (светло-желтая). При формировании в ней сгустка она становиться густой и мутной, что и фиксирует прибор. По принципу определения сгустка анализаторы бывают механические и оптические. Механические анализаторы имеют систему магнитов, причем один из них находится внутри исследуемой пробирки. Они свободно вращаются вокруг центральной её оси, а при загустении плазмы внутренний магнит замедляется, что и фиксирует прибор в виде времени от начала внесения реагента. Другой принцип оптический, аналогично агрегометру он фиксирует нарушение светопроводимости при помутнении плазмы, значения прибор выдает в секундах. Разделение коагулометров также определяется сложностью их строения, выделяют полуавтоматические (реагент вносится в каждую пробу вручную) и автоматические, которые после загрузки исследуемых образцов самостоятельно приготавливают необходимое количество пробирок и проводят все необходимые тесты.

Следующая группа тестов, измеряющих параметры плазменного гемостаза, называется специфическими. Принцип измерения в этом случае количественный, а не временной, как при клоттинговых методиках. Специфические тесты бывают хромогенные (использующие изменение цвета образца) и иммунологические (связанные с реакцией антиген-антитело). Таким способом исследуют в основном антикоагулянты, элементы системы фибринолиза и продукты распада фибрина: антитромбин III, гепарин, протеин С, протеин S, плазминоген, а2-антиплазмин, PAI—I, PAI—II, Д-димер.

Интегральные методы исследования системы свертывания крови

В настоящее время исследования гемостаза не ограничиваются изолированным измерением сосудистого, тромбоцитарного, плазменного звеньев системы свертывания и антикоагулянтов. В современных условиях все большее значение приобретают интегральные (комплексные) методы диагностики. Они используют или цельную кровь, или плазму и позво-

ляют определять не только время начала, но и скорость роста сгустка, его плотность и структуру. Такие методы доказали свою эффективность в условиях реанимационных отделений, родильных домах, где требуется быстрое принятие решения о тактике и объеме коррекции нарушений гемостаза.

Один из наиболее известных интегральных методов исследования — тромбоэластография, который связан с длительным мониторингом вязкости цельной крови пациента. Измерение происходит путем погружения в пробирку чувствительной нити, которая начинает подвергаться деформации при сгущении крови в колеблющейся пробирке. Интенсивность скручивания анализируется чувствительным датчиком, который позволяет выстраивать график, отображающий время начала образования сгустка, интенсивность его роста и плотность, время его разрушения. Полученные параметры позволяют сделать заключение об эффективности плазменного гемостаза, количестве тромбоцитов и фибриногена, активности факторов стабилизирующих сгусток, фибринолитической активности. Достоинством метода является простота (необходима только цельная теплая кровь, которую набирают в пробирку и помещают в анализатор), скорость и постоянство получения информации о процессе свертывания (результаты считываются в режиме реального времени, анализ проводится в течение нескольких часов и фиксирует все динамические изменения вязкости), дешевизна (расходуются только пробирки). Противоположным способом детекции, когда вращается штифт, а колебания передаются на пробирку и считываются параметры перемещения пробирки вокруг своей оси, называется тромбоэластометрия. Эти методы схожи по методике пробоподготовки, получаемым данным, клиническому использованию. Однозначным их преимуществом является возможность измерения активности гемостаза исключая влияние лекарственных препаратов, вводимых больному. Так при проведении гепаринотерапии можно использовать пробирки с гепариназой, разрушающей антикоагулянт, и получать данные о реальной работе системы свертывания крови.

Быстро развивается глобальный тест оценки свертывающей системы крови тромбодинамика. Этот современный отечественный интегральный метод исследования плазмы разработан и запатентован в России под руководством профессора Атауллаханова Ф. И. Он использует метод оптической видеофиксации пространственного роста сгустка в плоской прозрачной пробирке при внесении в неё различных реагентов, схожего с процессами, происходящими in vivo. Главными достоинствами теста тромбодинамики являются возможность детекции пространственно-неоднородных процессов, происходящих при свертывании крови и высокая чувствительность к различным нарушениям системы свертывания.

Заключение

Таким образом, современное понимание процессов свертывания крови, механизмов, ограничивающих пространственный рост тромба, а также владение современными методами исследования гемостаза позволяет в настоящее время достаточно точно выявлять патологические факторы, своевременно устранять причины и адекватно оказывать необходимую медицинскую помощь всем пациентам с тромботическими и геморрагическими состояниями.

МОНИТОРИНГ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОГЛОБИНА В ЭЛИТНОМ СПОРТЕ

Н. И. Стуклов*[1], *Г. И. Козинец

[1]*ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики, г. Москва*

Ведение

Количество гемоглобина зависит от активности обмена веществ: оно понижается у малоподвижных людей, возрастает при увеличении физической нагрузки. Баланс такого взаимодействия обеспечивается множеством факторов, основными из которых являются витамины, микроэлементы и гормоноподобные вещества, влияющие на пролиферацию эритроидного ростка и обмен железа. Так, например, скорость образования эритроцитов, как основных элементов, переносящих гемоглобин, обеспечивается эритропоэтином, содержание которого физиологически возрастает при наличии гипоксии. Повышение содержания эритропоэтина приводит к гиперплазии эритроидного ростка костного мозга, появлению молодых форм эритроцитов в крови, то есть развитию ретикулоцитоза. Поэтому препараты эритопоэтина и гормоны роста, обладающие похожим механизмом действия, нередко используют в качестве допинга, несмотря на то, что такая практика запрещена. Другими важнейшими факторами лимитирующими скорость деления клеток, являются кофакторы синтеза ДНК — витамины цианкобаламин и фолиевая кислота, при недостатке которых исключается возможность адекватного увеличения скорости эритропоэза. Учитывая, что в состав молекулы гемоглобина входит металл железо, для подъема содержания кислородоносителя необходимо также обеспечить соответствующее поступление железа в организм. Однако, в настоящее время известно, что процесс метаболизма и,

в том числе, всасывания железа строго контролируется организмом, а основным железорегуляторным белком является гепцидин.

У хорошо тренированных спортсменов, поступление кислорода к работающим мышцам является основным фактором, ограничивающим их результативность [1, 2]. Гемоглобин (Hb), как уже указывалось выше, представляет собой белок, содержащийся в эритроцитах, который обратимо связывается с кислородом в капиллярах легких и переносит кислород к клеткам организма Hb обеспечивает не только полноценное поступление кислорода в ткани, но и своевременное выведение углекислого газа из активно метаболизирующих структур организма. При повышении содержания гемоглобина, активизируются все окислительно-восстановительные процессы, увеличивается переносимость тяжелых физических нагрузок, репаративные возможности организма. Поэтому наиболее распространенный способ гемодопинга — это повышение объема переносимого кислорода посредством увеличения количества гемоглобина в циркуляции [3]. Это может быть достигнуто различными способами (рис. 1).

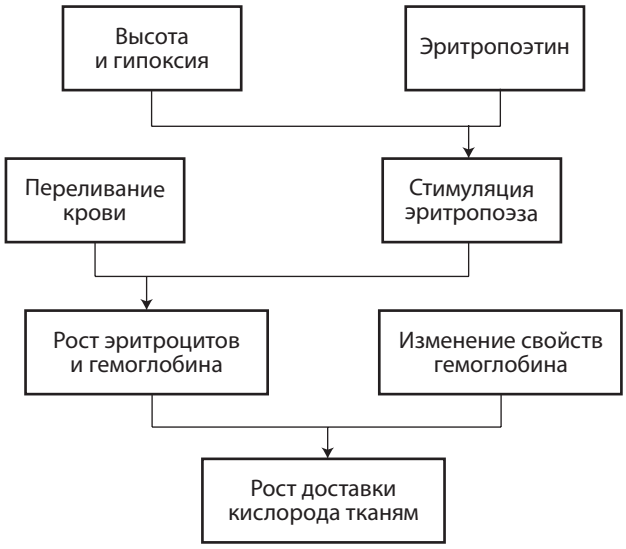


Рис. 1. Схема искусственной активации эритропоэза

Практика использования спортсменами переливания крови, с целью повышения их выносливости и результативности насчитывает, по крайней мере, 40 лет [4]. Гомологичное переливание крови связано с трансфузией от другого человека — донора совместимой по АВО и Резус-D фактору крови, в то время, как аутологичное переливание включает изъятие и последующую реинфузию собственной крови. Известно, что оба метода используются спортсменами с 1970-х и 1980-х годов, однако, учитывая значительные риски для безопасности (например, передачи заболевания между отдельными лицами или осложнений при неправильном хранении крови), трудности транспортировки и хранения крови [5], гемотрансфузии запрещены для использования в профессиональном спорте Международным олимпийским комитетом после Олимпиады 1984 [6].

В конце 1980 года появились препараты эритропоэтина, которые занимают лидирующее положение у спортсменов как простой и надежный способ повышения достижений. Так как не было никаких прямых методик по их обнаружению, спортивные власти начали запрещать участие спортсменов в соревнованиях, если кровь имела характеристики, соответствующие использованию допинга

На верхнем уровне соперничества речь может идти о выигранной и проигранной одной тысячной доли секунды. В современном мире элитного спорта доказана значимость методик, улучшающих результат всего на 0,4% [7]. Таким образом, не удивительно, что спортсмены могут прибегать к методам, которые могли бы повысить их производительность: допинг, как метод увеличения кислородной емкости крови является одним из излюбленных методов, повышающих результаты на 1—4% [8, 9]. Тем не менее, гемодопинг расценивается как незаконная манипуляция с кровью спортсменов с целью повышения спортивных результатов, и поэтому он запрещен Всемирным антидопинговым агентством (ВАДА).

В настоящее время для динамического мониторинга состояния кроветворения у спортсменов используют несколько основных маркеров крови, включенных в адаптивную модель биологического паспорта спортсмена (the Athlete Biological Passport, ABP). Как правило, считается достаточным исследование Hb, процента ретикулоцитов (%Ret) и интегрированной меры этих двух маркеров. Спортсмены, чьи результаты выходят за рамки нормального диапазона, являются подозреваемыми в использовании стимуляторов эритропоэза. В третьем поколении (3G) модели ABP, акцент сместился из сравнения показателей спортсменов против нормы, к сравнению с кровью самого спортсмена. Диапазоны значений генерируются в основном из индивидуальных тестов из истории каждого спортсмена, но также включают и нормативные популяционные результаты. Данные ABP используются в настоящее время для продольной системы мониторинга, рекомендуемой ВАДА для косвенного обнаружения гемо-допинга. Существуют два способа использования адаптивной модели: во-первых, каждый отдельный результат теста сравнивается с прошлыми результатами спортсмена, и, во-вторых, оценивается изменчивость полной последовательности результатов по сравнению с изменчивостью в контрольной группе.

Однако многими специалистами полноценность этих показателей ставится под сомнение с учетом большого количества возможных физиологических и патологических отклонений. Помимо этого, профессиональные спортсмены способны искусственно влиять на показатели Hb и%Ret таким образом, чтобы скрыть эффекты допинга. Например, использование «расширителей объема плазмы» (таких как гидроксиэтилкрахмал) может маскировать допинг-индуци-

рованное увеличение Hb [10]. Кроме того, с помощью сочетания переливания крови, препаратов эритропоэтина и высоты экспозиции можно нивелировать изменения Hb и%Ret, которые может уловить лабораторное оборудование [235].

Одно из возможных решений в дополнение к существующим методам детекции, используемым в АВР, является измерение общей массы гемоглобина (Hbmass), которая определяет абсолютное количество гемоглобина у спортсмена. Количество гемоглобина в крови не изменяется под воздействием факторов, влияющих на концентрацию гемоглобина в крови, исключается эффект объема плазмы, обезвоживания или гипергидратации. Как утверждают некоторые специалисты, добавление Hbmass позволит улучшить существующие антидопинговые параметры АВР [11, 12].

Метод использования окиси углерода (CO) впервые был предложен в качестве «индикатора» содержания гемоглобина в 1882 году Grehant M. (Франция). Высокое сродство связывания CO с HЬ гарантирует его быстрое поглощение и распределение по всему кровотоку. Развитие метода не было гладким из-за невозможности точного измерения фракции карбоксигемоглобина (HЬCO в пробе крови); но после разработки в 1995 году CO-оксиметра был опубликован метод Burge a Skinntr, получивший название «повторное дыхание». Была предложена формула, в основе которой лежит принцип разбавления, учитывающая начальную концентрацию CO, связывающуюся с HЬ, которая определяется известным объёмом CO, вводимым при повторном вдыхании в замкнутом контуре. Это позволяет газу равномерно рапределиться в кровотоке. Как только достигается равновесие в течение всей циркуляции — определяется доля HЬCO (%). После этого рассчитывается общая масса HЬ (HЬmass), основанная на объёме CO и изменения HЬ в крови до и после повторного вдыхания в замкнутом контуре.

Метод «повторного дыхания» Burge a Skinner оказался весьма точным и надёжным; но он включает 10-минутную процедуру дыхания в упомянутом замкнутом контуре, в течение которой из венозной крови отбираются пробы с помощью введённого в кубитальную вену катетера. Это не позволяет считать метод «рутинным» для использования в оценке HЬmass у спортсменов, и уже существуют дальнейшие разработки по его развитию, что сделало его популярным инструментом в спортивной науке, направленной на усовершенствование методов выявления различных, в том числе гемо-допингов. Однако, этот метод нельзя использовать в клинике из-за применения в нём «угарного газа» — существенного компонента так называемого «повторного дыхания».

Исследования Hbmass спортсменов свидетельствует о зависимости показателя от тренированности индивидуума. В среднем, по многим опубликованным данным, у спортсменов мужского пола показатели Hbmass составляют около 850—1050 г, у женщин меньше — 550—750 г [22]. Hbmass элитных и средних бегунов на длинные дистанции, как сообщается, в среднем на 20% выше, чем у их ровесников не — спортсменов (Брозович соавт., 1975). В обширном исследовании, Хайнике и др. (2001), исследованы характеристики Hbmass у 94 элитных спортсменов-мужчин в 6 дисциплинах. За исключением горнолыжников, во всех дисциплинах обнаруживается значительно большее (на 40%) значение Hbmass, чем у неподготовленных жителей. Тем не менее, никаких существенных различий не выявлялось, когда были сопоставлены такие дисциплины, как триатлон, бег и езда на велосипеде.

При физической нагрузке происходит изменение концентрации Hb из-за уменьшения объема плазмы [23, 24]. Соответственно, существующие руководящие принципы предусматривают, что анализы крови для анализа АВР производятся в течение 2 часов после физической нагрузки (ВАДА, 2010). Преимущество исследования Hbmass является то, что она не зависит от изменений в объеме плазмы, а это означает, что измерения теоретически могут быть проделаны сразу после тренировки.

Факторы, изменяющие HЬmass указаны на рис. 2, из которого становится понятен алгоритм дифференциальный диагностики физиологических природных от преформированных воздействий (искусственного изменения количества гемоглобина). Определение HЬmass позволяет отличить последствия тренировок без и с пребыванием на высоте, влияние соревновательного процесса от применения запрещенных стимуляторов кроветворения и гемотрансфузий. Такая система показывает нормальные физиологические колебания у профессиональных спортсменов в период перерыва между сборами, выявляет реакции на заболевания и гиподинамию, что можно отличить от искусственной кровопотери при заготовке собственной крови для аутогемотрансфузий по наличию характерных изменений в количестве Hb, но без наличия медицинской справки о состоянии здоровья или донорстве на этот период.

Опубликованы работы, показывающие большую точность измерения Hbmass по сравнению с рутинным подсчетом количества ретикулоцитов. Так при наблюдении в течение 12 недель над группой спортсменов, получающих микродозы препаратов рекомбинантного эритропоэтина по сравнению с группой плацебо, выявлено достоверное изменение Hbmass, и отсутствие динамики%Ret (рис. 3).

С другой стороны Hbmass позволяет использовать этот показатель для мониторинга эффективности физических нагрузок, тренировочных сборов и влияния высокогорья на профессиональных спортсменов с целью достижения лучших результатов. Эффекты малых изменений в Hbmass (<5%), связанные действием естественных факторов (например, тренировки или воздействие на спортсмена высоты), как правило, меняют результативность всего на 0,5%, что, однако, позволяет добиться желаемых результатов. В одном

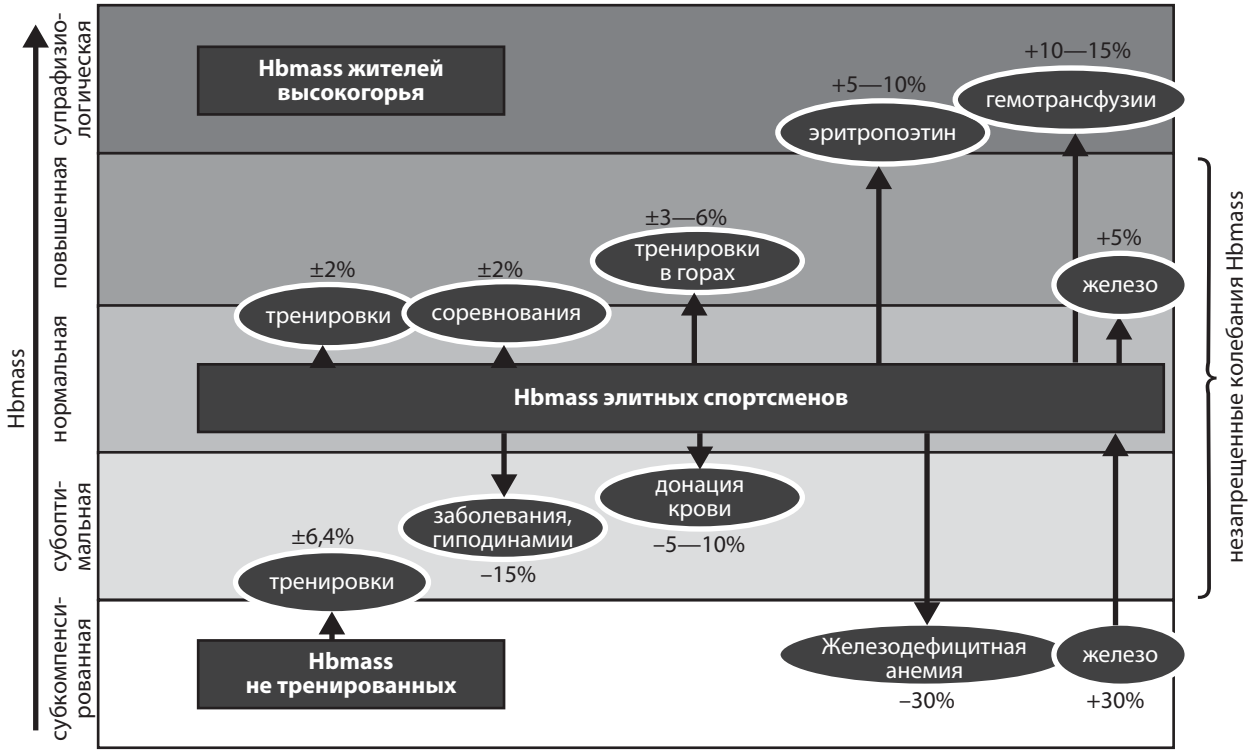


Рис. 2. Основная характеристика факторов изменяющих стабильность Hbmass спортсменов. Символы ↑ указывают на позитивные изменения, ↓ — на негативные изменения. Величины изменения указаны рядом с направленностью. Величины изменений получены из [13—21].

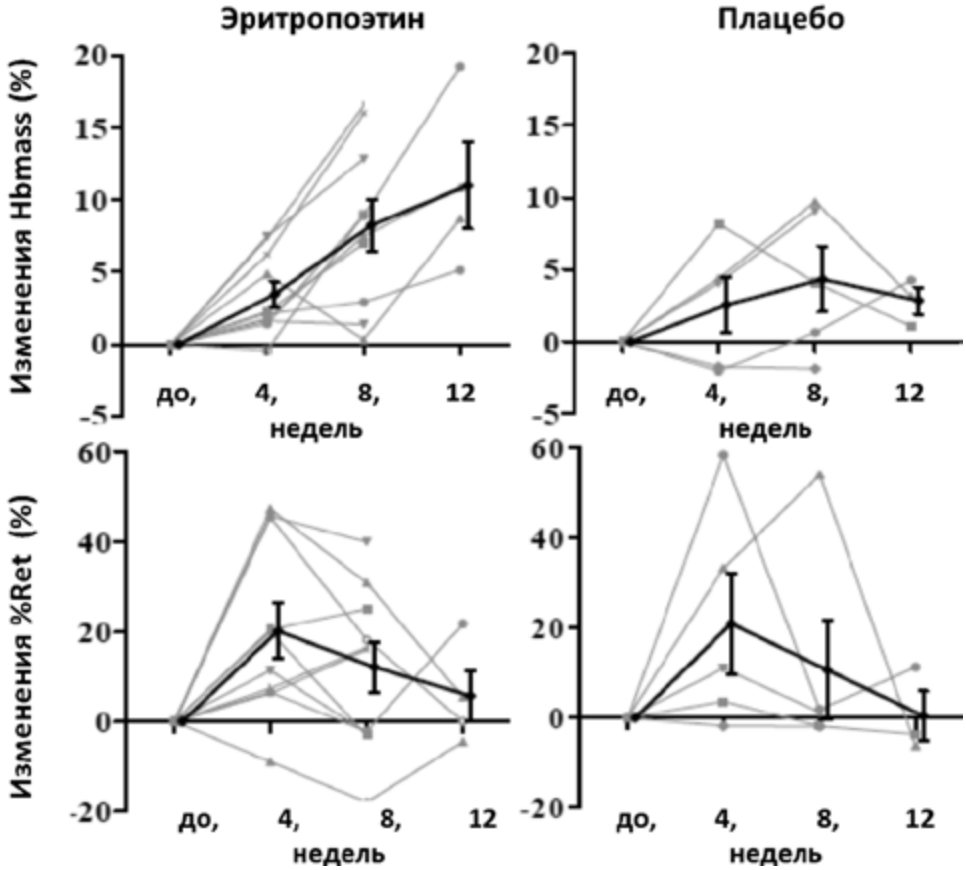


Рис. 3. Динамика показателей Hbmass и %Ret при наблюдении за спортсменами двух групп (получающих микродозы эритропоэтина и плацебо) до начала введения, на 4, 8, 12 неделе (Clare E. Hamberstone, 2012)

из исследований, где попытались связать индуцированные высотой изменения Hbmass и результаты выступлений пловцов [25], незначительные изменения в Hbmass (0,9%) умеренно коррелировали с 1,2% улучшением результатов. Существует и большое количество исследований, свидетельствующих об отсутствии связи результативности и показателей Hbmass, поэтому данный метод может считаться лишь одним из многих способов подготовки, и её относительный вклад в итоговый спортивный результат до сих пор не выяснен.

Таким образом, отношения Hbmass и спортивных показателей настолько сложны, что остается еще много вопросов без ответа. Возможно, что увеличение Hbmass может способствовать повышению спортивных достижений с помощью не только аэробного пути.

Цель — исследование эффективности тренировочного процесса по показателям гемоглобина в зимних видов спорта.

Материалы и методы

Обследованы спортсмены — члены сборной России зимней олимпиады 2014 при подготовке к соревнованиям.

Для изучения влияния тренировочного процесса и адаптации организма к регулярным физическим нагрузкам, адекватным профилю спортивной дисциплины, исследованы ряд спортсменов мужского и женского пола в различных дисциплинах зимнего спорта. Наблюдение проводилось в течение 3 недель во время учебно-тренировочного сбора (УТС) у профессиональных спортсменов, членов сборной России по биатлону (женщины — 6 человек, мужчины — 9 человек), по шорт-треку (женщины — 7 человек, мужчины — 10 человек), всего проанализировано 32 пациента (19 мужчин и 13 женщин). Стандартный тренировочный процесс связан с адекватными ежедневными физическими нагрузками в течение 21 дня, регулярным обследованием дважды в неделю.

Для изучения адекватности адаптации организма к максимальным физическим нагрузкам, возникающим в процессе соревнования, исследованы спортсмены мужского и женского пола в различных зимних дисциплинах. Наблюдение проводилось в течение 10 дней: 1 недели и 1 дня до соревнований и 3 дней после лыжных гонок у профессиональных лыжников, членов сборной России (14 женщин, 17 мужчин), всего проанализированы результаты 31 спортсмена.

Изучали основные рутинные лабораторные параметры, характеризующие кроветворение и его компенсаторные возможности: концентрация гемоглобина (Hb, г/л), гематокрита (Ht,%), сывороточного железа (мкмоль/л).

Собственные данные

Первая часть работы связана с оценкой влияния длительного тренировочного процесса у элитных спортсменов на показатели гемоглобина.

Исследованы Hb, Ht, сывороточное железо на 1, 4, 8, 11, 15, 18 дни наблюдения у мужчин биатлонистов во время УТС. Ниже приведены графики изменений указанных показателей (рис. 4).

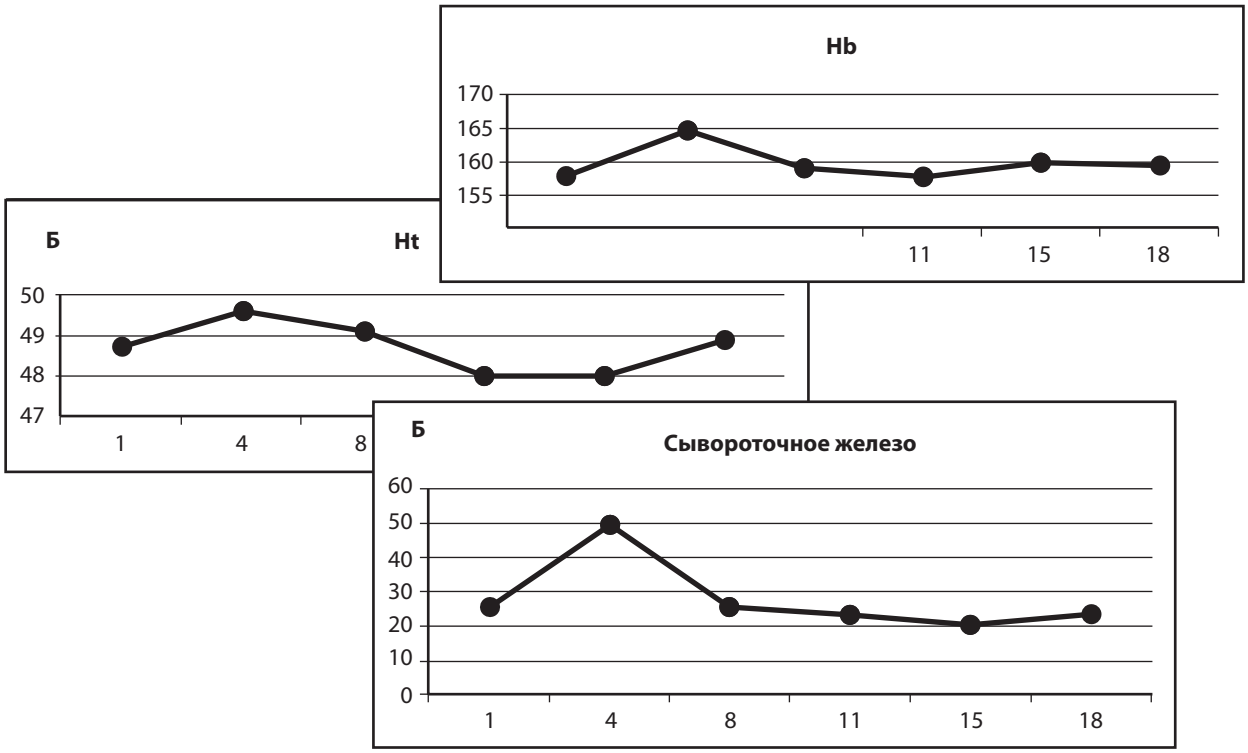


Рис. 4. Динамика показателей Hb (г/л), Ht (%), сывороточного железа (мкмоль/л) у 10 профессиональных спортсменов мужчин по биатлону в 1, 4, 8, 11, 15, 18 дни наблюдения

Из полученных данных можно сделать заключение, что регулярные УТС у мужчин спортсменов не вызывают достоверного прироста Hb. В начале УТС средние значения Hb составили 157,8 ± 10,9 г/л, после — 159,6 ± 11,9 г/л, показатели Ht в начале — 48,8 ± 2,7%, в конце — 48,9 ± 3,1%, сывороточное железо в начале — 25,7 ± 4,0 мкмоль/л, в конце — 23,7 ± 8,1 мкмоль/л. Регулярные сборы приводят к тому, что у этой категории спортсменов поддерживаются показатели красной крови на верхних границах нормы, что указывает на максимальную адаптацию к тяжелым физическим нагрузкам. На графиках видна связь динамического изменения Hb и Ht, что свидетельствует о том, что концентрация Hb при условии адекватного тренировочного процесса связана не с активацией эритропоэза, а с изменением объема циркулирующей крови (ОЦК).

Изменение содержания сывороточного железа и Hb происходит одинаково. Возможно, это отражает адекватное его высвобождение из депо, при увеличении потребности в синтезе гемоглобина.

В процессе исследования динамики эритроцитарных показателей и обмена железа у женщин биатлонисток во время УТС были проанализированы динамические изменения Hb, Ht, сывороточного железа на 1, 4, 8, 11, 15, 18 дни наблюдения. Ниже приведены графики изменений указанных показателей (рис. 5). Регулярные УТС у женщин, профессионально занимающихся биатлоном, позволяют поддерживать Hb выше нормальных значений женщин, относимых к здоровой популяции. УТС не вызывают у них достоверного прироста Hb: наоборот, отмечается некоторое снижение его концентрации. В начале УТС средние значения Hb составили 143 ± 9,1 г/л, после — 141 ± 10,4 г/л, показатели Ht в начале — 44 ± 3,0%, в конце — 42 ± 3,5%, сывороточное железо в начале — 21,3 ± 2,8 мкмоль/л, в конце — 21,3 ± 3,3 мкмоль/л. На графиках, так же, как у мужчин, видна связь изменения Hb и Ht, что свидетельствует о зависимости Hb от изменения ОЦК. Что же касается динамики сывороточного железа, то она менее выражена по сравнению с мужчинами, так как у женщин по данным литературы имеет место относительный дефицит железа (по сравнению с мужчинами), и нередко развиваются состояния, связанные с понижением его мобилизации из депо.

Таким образом, для увеличения концентрации Hb, как основного адаптационного механизма, и с целью повышения спортивных достижений по женскому биатлону необходимо проведение тренировок такой же интенсивности, но в условиях гипоксии: водных процедур (бассейна) и высокогорья.

В процессе изучения динамики эритроцитарных показателей и обмена железа у мужчин членов сборной России по шорт-треку во время УТС были исследованы динамические изменения Hb, Ht, сывороточного железа на 1, 4, 8, 11, 15, 18 дни наблюдения. Ниже приведены графики изменений указанных показателей (рис. 6). Наблюдение за гематологическими показателями в течение УТС у мужчин, професси-

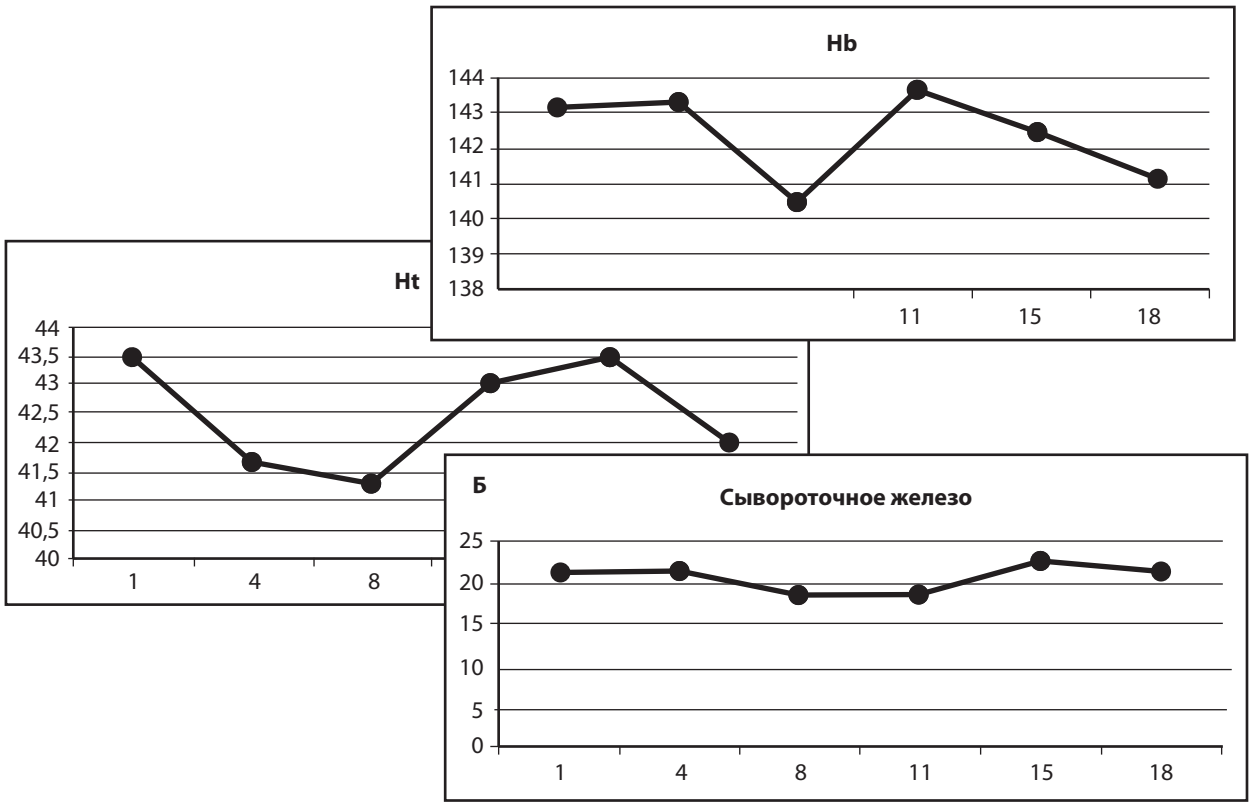


Рис. 5. Динамика показателей Hb (г/л), Ht (%), сывороточного железа (мкмоль/л) у 10 профессиональных спортсменов женщин по биатлону в 1, 4, 8, 11, 15, 18 дни наблюдения

онально занимающихся шорт-треком, не показало прироста Hb, наоборот, отмечается некоторое понижение его концентрации. В начале УТС средние значения Hb составили 163 ± 10,3 г/л, после — 159 ± 4 г/л, показатели Ht в начале — 50 ± 2,3%, в конце — 50 ± 2%, сывороточное железо в начале — 26 ± 8 мкмоль/л, в конце — 23 ± 3,7 мкмоль/л. На графиках, как и у спортсменов-биатлонистов, четко прослеживается связь изменения Hb и Ht, что свидетельствует о зависимости Hb от изменения ОЦК. Не отмечено динамики изменения сывороточного железа, что может быть связано с отсутствием активации кроветворения при УТС. Регулярные тренировки в рамках УТС позволили спортсменам мужчинам, членам сборной России по шорт-треку, иметь показатели гемоглобина выше, чем максимальные нормальные значения в популяции здоровых мужчин, что свидетельствует о крайне важном влиянии регулярных тренировок на адаптационные возможности профессиональных спортсменов с целью повышения производительности и результативности.

Динамика эритроцитарных показателей и обмена железа у женщин представлена на рис. 7. Изменения показателей красной крови в течение УТС у женщин, профессионально занимающихся шорт-треком, показали понижение концентрации Hb на фоне адекватных физических нагрузок в течение 3 недель. Несмотря на связь изменения Hb и Ht, выявлено статистически значимое уменьшение Hb, в начале УТС средние значения Hb составили 147,7 ± 6,3 г/л, а после — 135,8 ± 5,9 г/л ($p < 0,01$). Показатели Ht в начале — 44,8 ± 1,6%, в конце — 44,6 ± 3,6%, сывороточное железо в начале — 22 ± 4 мкмоль/л, в конце — 17 ± 5,6 мкмоль/л.

Не отмечалось динамики изменения сывороточного железа, что может быть связано с отсутствием активации кроветворения при УТС. Регулярные тренировки в рамках УТС не только не приводят к росту Hb, но и не позволяют спортсменам женщинам, членам сборной России по шорт-треку, поддерживать его высокие значения, необходимые для достижения максимальных результатов, хотя показатели гемоглобина в исследованной группе до тренировок были выше, чем максимальные нормальные значения в популяции здоровых женщин. Таким образом, для увеличения концентрации Hb, как основного атигипоксического адаптационного механизма, с целью повышения производительности спортсменов женщин по шорт-треку необходимо проведение тренировок большей интенсивности.

Для всех спортсменов по биатлону и шорт-треку с целью увеличения результативности перед важными соревнованиями показана организация тренировочного процесса в условиях гипоксии: водных процедур (бассейна) и высокогорья.

Следующая часть работы посвящена исследованию влияния соревновательного периода в условиях короткой, но максимальной физической нагрузки на параметры эритрона.

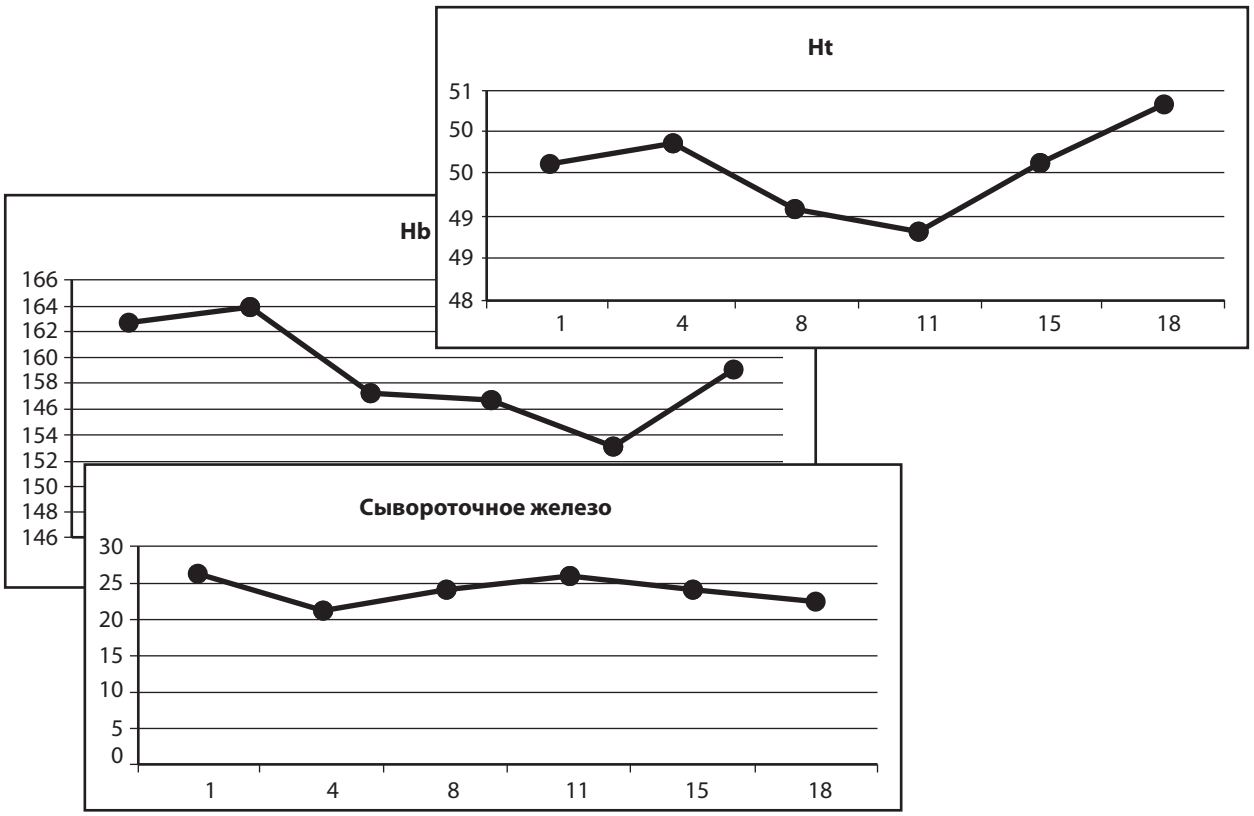


Рис. 6. Динамика показателей Hb (г/л), Ht (%), сывороточного железа (мкмоль/л) у 9 мужчин, членов сборной России по шорт-треку в 1, 4, 8, 11, 15, 18 дни наблюдения

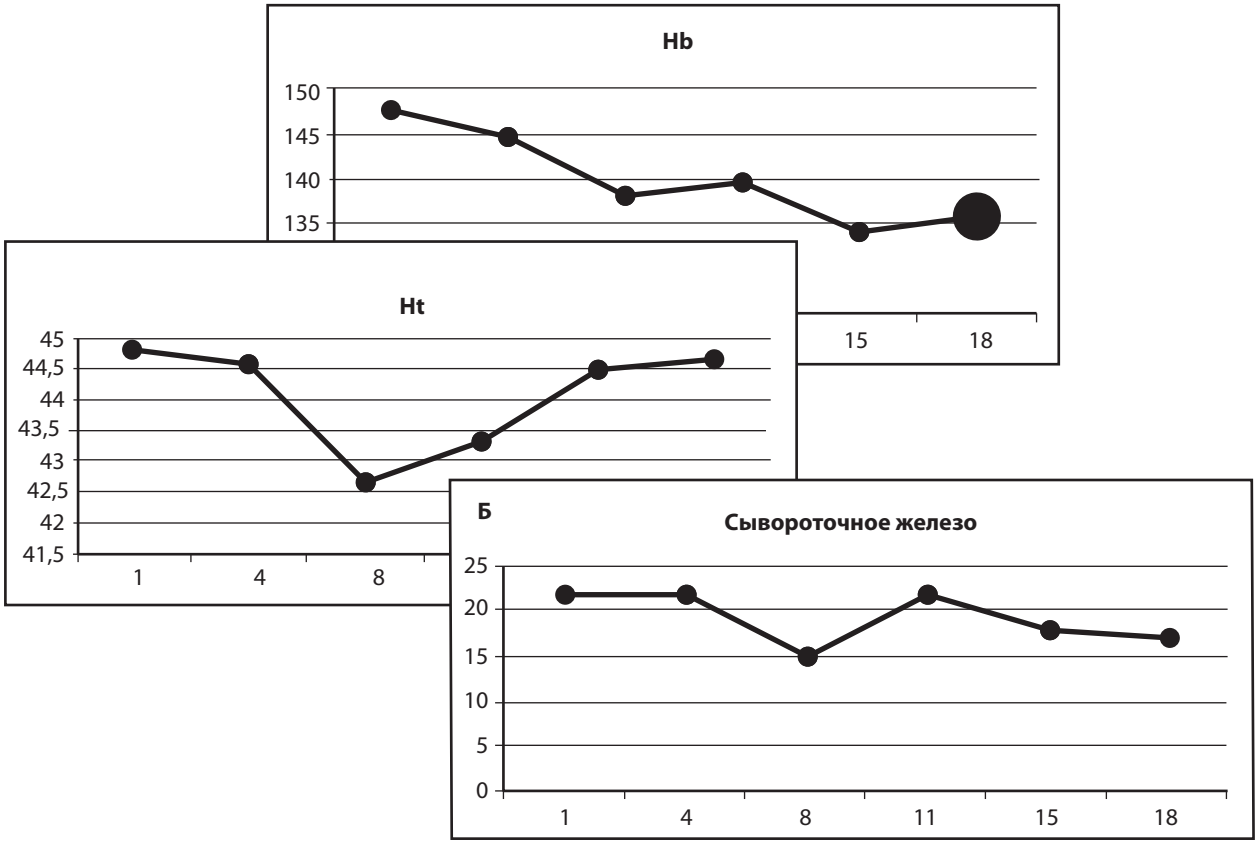


Рис. 7. Динамика показателей Hb (г/л), Ht (%), сывороточного железа (мкмоль/л) у 6 женщин, членов сборной России по шорт-треку в 1, 4, 8, 11, 15, 18 дни наблюдения

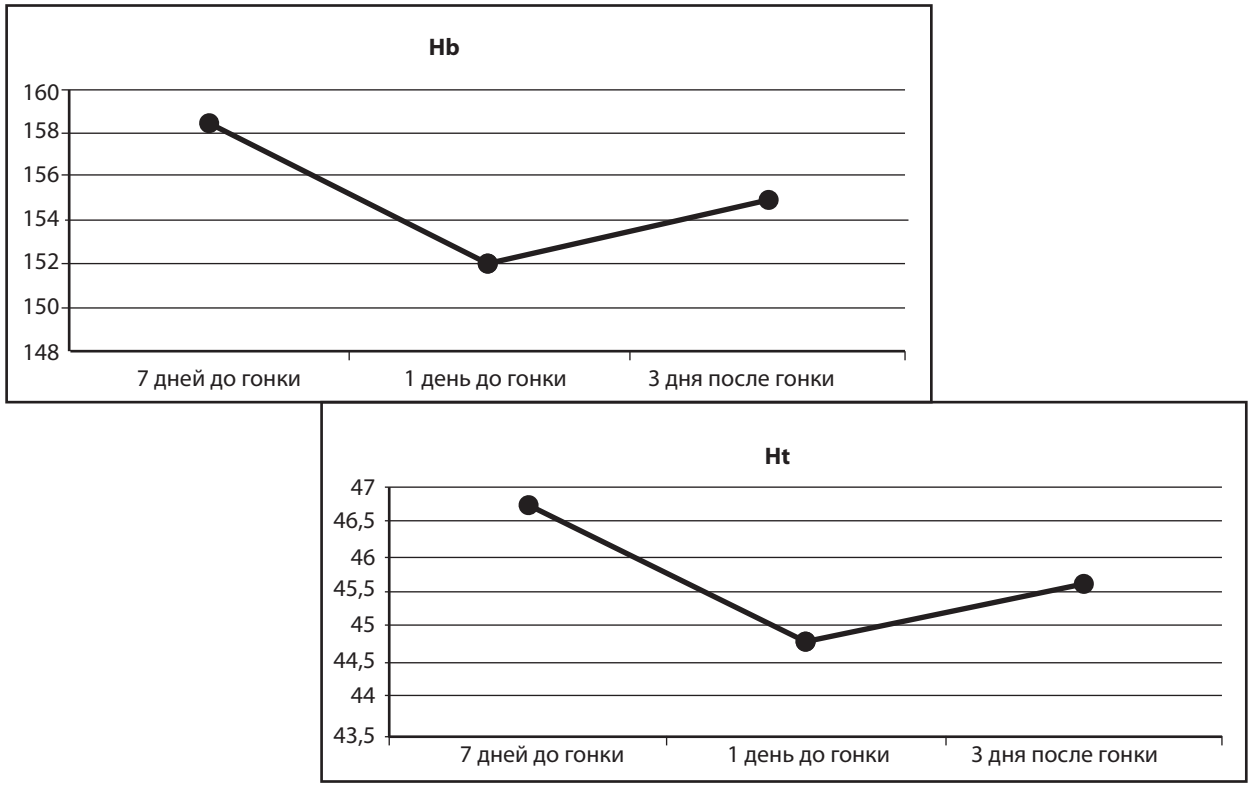


Рис. 8. Динамика показателей Hb (г/л), Ht (%) 17 мужчин, занимающихся лыжными гонками, в процессе подготовки и участии в соревнования

При изучении динамики эритроцитарных показателей и обмена железа у мужчин лыжников во время соревновательного периода были получены данные по измерению Hb, Ht у 17 лыжников в динамике соревнований (рис. 8).

Как следует из рисунка, имеет место подъем концентрации гемоглобина и гематокрита после соревнования. Таким образом, тренировочный процесс имеет положительный эффект на гемопоэз при подготовке к профессиональным соревнованиям и сами соревнования. Однако, отсутствие достоверных отличий свидетельствует о незначительной активации эритропоэза, а похожие кривые по Hb и Ht о преобладании изменений ОЦК в реакции организма на тренировочный и соревновательный процесс.

При исследовании динамики эритроцитарных показателей и обмена железа у женщин лыжниц во время соревновательного периода были получены следующие данные о динамическом изменении Hb, Ht, сывороточного железа у 14 женщин при подготовке и на фоне участия в соревнованиях по лыжным гонкам (рис. 9).

В отличие от мужчин, у женщин виден положительный результат при подготовке к соревнованиям в виде динамического прироста Hb и Ht перед соревнованиями и сохранение полученного эффекта после них. Вероятнее всего, процесс активации эритропоэза привёл к усиленному потреблению железа, что отразилось на его концентрации в сыворотке. После окончания соревнований у женщин доказано статистически значимое снижение сывороточного железа с 23,1 ± 1,2 до 20,7 ± 1,3 мкмоль/л ($p < 0,05$).

Таким образом, адекватные физические нагрузки при подготовке к соревнованиям ведут к росту Hb и Ht, изменению ОЦК и эритропоэза, что доказано снижением количества доступного железа. Учитывая, что у женщин в репродуктивном периоде часто выявляются железодефицитные состояния, тяжелая, адекватная подготовка к соревнованиям высшего уровня может приводить к декомпенсации синтеза гемоглобина в связи с достоверным снижением биодоступности железа. Это потребует детального изучения обмена железа и, возможно, назначения профилактических доз микроэлемента для поддержания адекватного кроветворения.

Заключение

Современный спорт требует получения максимально высоких результатов, и даже прирост показателей на 0,5% в ряде случаев является решающим в карьере спортсмена. Это заставляет профессиональные организации активно использовать как разрешенные (природные), так и запрещенные (преформированные) факторы, активирующие синтез гемоглобина. Учитывая наличие большого количества способов искусственно влиять на эритроцитарные показатели, современные схемы позволяют уходить от ответственности недобросовестным спортсменам, удачно подбирая и сочетая положительные и отрицательные факторы. Поэтому схемы, использующие непрямые аналитические методы (Hb,%Ret)

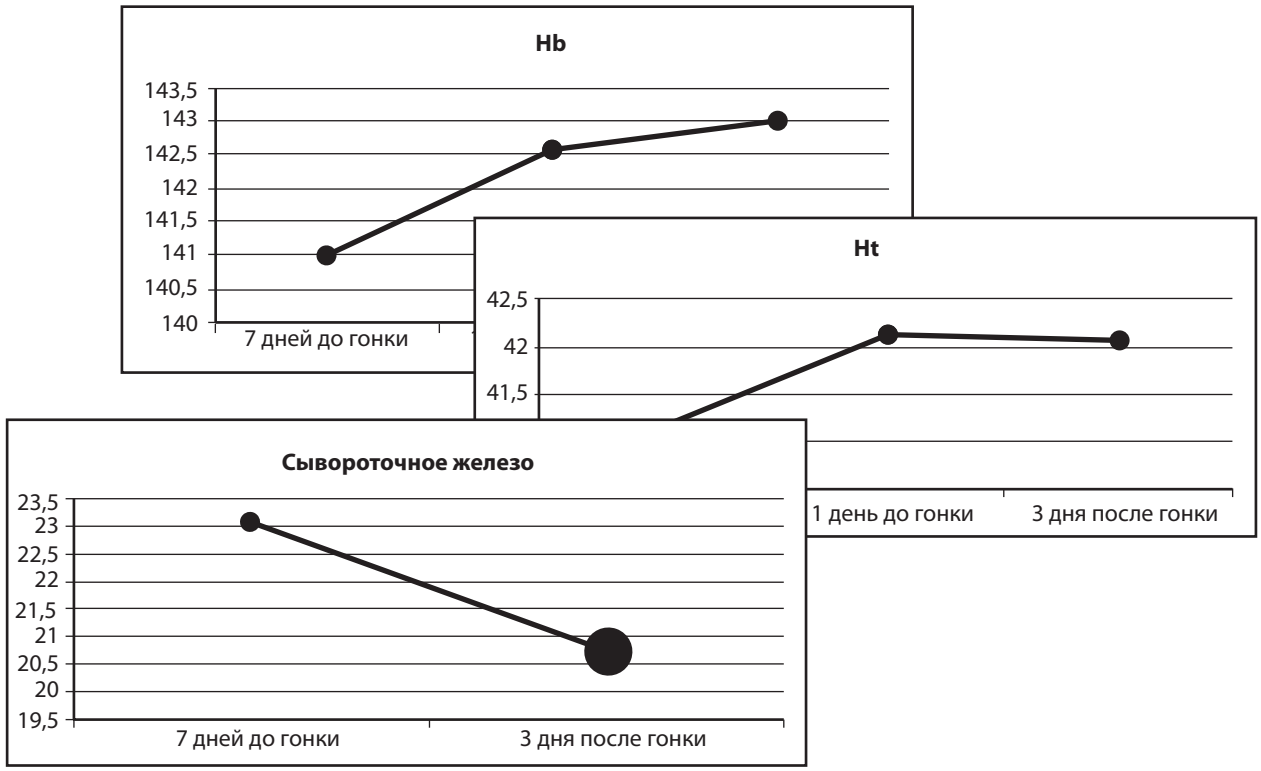


Рис. 9. Динамика покаателей Hb (г/л), Ht (%), сывороточного железа (мкмоль/л) у 14 женщин, занимающихся лыжными гонками, в процессе подготовки и участии в соревнованиях

и даже прямые тесты на наличие допинга в крови и моче не позволяют выявить его использование, а, наоборот, способствуют появлению большого количества ложноположительных результатов. Такая низкая чувствительность и специфичность методов детекции искусственных стимуляторов кроветворения привела к появлению новых, современных способов исследования кислородоносителя с помощью определения общей массы гемоглобина.

Исследование Hbmass в настоящее время широко используется в высокоразвитых спортивных странах и международных комитетах. Доказано, что спортсмены обладают более высокими значениями Hbmass, чем нетренированные люди. Hbmass является относительно стабильным показателем у взрослых людей, но требуется больше данных, чтобы различать влияние внешних факторов, таких как интенсивная физическая нагрузка, болезни, травмы, препараты железа и воздействия высоты на Hbmass у элитных спортсменов. Несмотря на многие опубликованные данные, отношение Hbmass и результативности сих пор четко не определены. С другой стороны, исследования показывают, что из всех гематологических показателей Hbmass является наиболее стабильным, и правильное определение «коридора отклонений» для каждого спортсмена индивидуально поможет более точно определять влияние этого допинга. Речь идет о современных моделях биологического паспорта спортсмена, включающих помимо Hb и%Ret ещё и Hbmass. Такие модели показали свою состоятельность и более высокую чувствительность и специфичность, чем стандартный АВР. Поэтому исследование Hbmass в настоящее время рекомендовано к использованию и уже применяется во многих лабораториях, участвующих в подготовке спортсменов.

Существенным недостатком определения Hbmass является использование угарного газа, который в высоких концентрациях является ядом и смертелен для организма. Так в Российской энциклопедии по охране труда (Отв. ред. Сафонов А. Л., 2007) и в пособии «Вредные вещества в промышленности. Справочник для химиков, инженеров и врачей» (Под ред. Лазарева Н. В. и Гадаскиной И. Д., 1977) приводятся цифры концентрации HbCO, соответствующие различным клиническим проявлениям отравления. Концентрация HbCO 2,5—10% может приводить к компенсаторному увеличению кровотока в жизненно важных органах, а у лиц с выраженной сердечно-сосудистой недостаточностью — к боли в груди при физической нагрузке и одышке. Начиная с 10—20%, содержание HbCO может быть смертельным для плода и лиц с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а при концентрации более 20—30% могут развиваться вначале двигательные расстройства, затем спутанность сознания даже у здоровых людей. При значениях содержания 40% HbCO в крови наблюдаются тахипноэ, галюцинации, кома. Такой эффект CO обусловлен стойким, практически необратимым связыванием его с гемоглобином крови, с образованием карбоксигемоглобина, который в 200—250 раз устойчивее, чем оксигемоглобин. Мало того, угарный газ из крови может попадать в ткани, где блокирует миоглобин, ферменты, содержащие железо, участвующие в энергетическом обмене на клеточном уровне.

Такие клинические проявления карбоксигемоглобинемии требуют детального изучения для исключения подобного патологического воздействия на спортсменов при проведении процедуры измерения Hbmass. Тем более требуется производить эти измерения только с письменного согласия каждого участника исследований и только при получении согласия на такие эксперименты Министерства Здравоохранения РФ.

Работы по изучению влияния Hbmass на физическую активность и результативность спортсменов продолжаются во всем мире уже длительное время и становятся все более популярными. Однако, в России нет ни одного опубликованного исследования Hbmass, хотя доказана абсолютная польза и перспективность данной методики для спорта. Помимо исследований в спортивной науке, определения Hbmass несомненно будет полезно и для прикладной и клинической медицины, как новый параметр, позволяющий максимально полно оценить адекватность кислородного транспорта в организме.

Работа, по исследованию влияния учебно-тренировочных сборов, кумулятивного эффекта тренировок и соревнований на кроветворение у элитных спортсменов в зимних видах спорта показала недостаточный эффект при подготовке к соревнованиям, связанный с отсутствием статистически значимого прироста гемоглобина. Подобная организация подготовки высококлассных спортсменов оправдывает себя, так как в половине исследований выявлено превышение концентрации гемоглобина больше нормальных популяционных значений, что доказывает увеличенную резистентность к гипоксии, но не позволяет рассчитывать на значимый прирост результативности.

При необходимости получения более полноценного прироста Hb в зимних видах спорта необходимо иметь ввиду эффективные методы тренировок, связанные с воздействием гипоксии при занятиях в бассейне или в условиях высокогорья.

Полученные данные свидетельствуют о связи параметров Hb и Ht, что доказывает наличие у спортсменов изменения ОЦК, как наиболее выраженного адаптационного механизма и требует динамического измерения Hbmass, как самого информативного показателя, характеризующего абсолютное содержание кислородоносителя.

Изменения эритроцитарных показателей в процессе наблюдения за профессиональными спортсменами указывает на необходимость исследования ретикулоцитов, в качестве показателя, не зависящего от ОЦК и гематокрита.

В проведенных исследованиях выявлены неадекватные адаптационные изменения эритроцитарных

показателей и сывороточного железа у женщин-спортсменок на фоне интенсивных физических нагрузок, что свидетельствует о необходимости детального изучения обмена железа и его динамических изменений у этой категории с целью своевременной профилактики развития абсолютного или функционального дефицита железа. Это позволит улучшить состояние как кислородоносителя, так и мышечной ткани для более адекватной подготовки к соревнованиям.

Литература

1. Di Prampero P. E. Factors limiting maximal performance in humans / P.E. di Prampero // Eur J Appl Physiol. — 2003. — Vol. 90. — P. 420—429.
2. Wagner P. D. Counterpoint: in health and in normoxic environment VO2max is limited primarily by cardiac output and locomotor muscle blood flow / P. D. Wagner // J Appl Physiol. — 2006. — Vol. 100. — P. 747—748.
3. Gaudard A. Drugs for increasing oxygen and their potential use in doping: a review / A. Gaudard, E. Varlet-Marie, F. Bressolle, M. Audran // Sports Med. — 2003. — Vol. 33. — P. 187—212.
4. Eichner E. R. Blood doping: infusions, erythropoietin and artificial blood / E. R. Eichner // Sports Med. — 2007. — Vol. 37. — P. 389—391.
5. Lippi G. Biochemistry, physiology, and complications of blood doping: facts and speculation / G. Lippi, M. Franchini, G. L. Salvagno, G. C. Guidi // Crit Rev Clin Lab Sci. — 2006. — Vol. 43. — P. 349—391.
6. Lippi G. Blood transfusions in athletes. Old dogmas, new tricks. [Text] / G. Lippi, G. Ban // Clin Chem Lab Med. — 2006. — Vol. 44. — P. 1395—1402.
7. Hopkins W. G. How to interpret changes in an athletic performance test / W. G. Hopkins // Sportscience. — 2004. — Vol. 8. — P. 1—7.
8. Brien A. J. The effects of red blood cell infusion on 10-km race time / A. J. Brien, T. L. Simon // JAMA. — 1987. — Vol. 257. — P. 2761—2765.
9. Brien A. J. The effects of an autologous infusion of 400 mL red blood cells on selected haematological parameters and 1500 m race time in highly trained runners / A. J. Brien, R. J. Harris, T. L. Simon // Bahrain Med Bull. — 1989. — Vol. 11. — P. 6—16.
10. Sanchis-Gomar F. Desmopresssin and hemodilution: implications in doping / F. Sanchis-Gomar, V. E. Martinez-Bello, A. L. Nascimento [et al.] // Int J Sports Med. — 2010. — Vol. 31. — P. 5—9.
11. Morkeberg J. Detecting autologous blood transfusions: a comparison of three passport approaches and four blood markers / J. Morkeberg, K. Sharpe, B. Belhage [et al.] // Scand J Med Sci Sports. — 2011. — Vol. 21. — P. 235—243.
12. Pottgiesser T. Hb mass measurement suitable to screen for illicit autologous blood transfusions / T. Pottgiesser, M. Umhau, C. Ahlgrim [et al.] // Med Sci Sports Exerc. — 2007. — Vol. 39. — P. 1748—1756.
13. Lundby C. Does recombinant human Epo increase exercise capacity by means other than augmenting oxygen transport? / C. Lundby, P. Robach // J Appl Physiol. — 2008. — Vol. 105. — P. 581—587.
14. Prommer N. Timeframe to detect blood withdrawal associated with autologous blood doping / N. Prommer, A. Heckle, W. Schmidt // Med Sci Sports Exerc. — 2007. — Vol. 39.
15. Schmidt W. Effects of various training modalities on blood volume / W. Schmidt, N. Prommer // Scand J Med Sci Sports. — 2008. — Vol. 18. — P. 57—69.
16. Schmidt W. Impact of alterations in total hemoglobin mass on VO 2max / W. Schmidt, N. Prommer // Exerc Sport Sci. — 2010. — Vol. 38. — P. 68—75.
17. Schumacher Y. O. Hemoglobin mass in an elite endurance athlete before, during, and after injury-related immobility / Y. O. Schumacher, C. Ahlgrim, S. Ruthardt, T. Pottgiesser // Clin J Sport Med. — 2008. — Vol. 18. — P. 172—173.
18. Treff G. Case Report: Severe Iron deficiency anaemia and reduction of VO2max in an elite rower / G. Treff, W. Schmidt // European College of Sports Sciences Annual Congress. — Oslo, Norway, 2009.
19. Wachsmuth N. Monitoring recovery of Iron deficiency by total hemoglobin mass / N. Wachsmuth, T. Aigner // European College of Sports Sciences Annual Congress. — Antalya, Turkey, 2010. — P. 205—206.
20. Garvican L. A. Seasonal variation of haemoglobin mass in internationally competitive female road cyclists / L. A. Garvican, D. T. Martin, W. McDonald, C. J. Gore // Eur J Appl Physiol. — 2010. — Vol. 109. — P. 221—231.
21. Garvican L. A. The contribution of haemoglobin mass to increases in cycling performance induced by simulated LHTL / L. A. Garvican, T. Pottgiesser, D. T. Martin, Y. O. Schumacher, M. Barras, C. J. Gore // Eur J Appl Physiol. — 2011. — Vol. 111. — P. 1089—1101.
22. Heinicke, K. Blood volume and hemoglobin mass in elite athletes of different disciplines / K. Heinicke, B. Wolfarth, P. Winchenbach, B. Biermann, A. Schmid, G. Huber, B. Friedmann, W. Schmidt // Int J Sports Med. — 2001. — Vol. 22. — P. 504—512.
23. Harrison M. H. Effects on thermal stress and exercise on blood volume in humans. / M. H. Harrison // Physiol Rev. — 1985. — Vol. 65. — P. 149—209.
24. Schumacher Y. O. Comment on «The hybrid algorithm (Hbmr) to fight against blood doping in sports» by F. Sanchis-Gomar et al. / Y. O. Schumacher, T. Pottgiesser // Scand J Med Sci Sports. — 2010. — Vol. 20. — P. 792—793.
25. Robertson E. Y. Reproducibility of performance changes to simulated live high/train low altitude / E. Y. Robertson, Saunders P. U., D. B. Pyne [et al.] // Med Sci Sports Exerc. — 2010. — Vol. 42. — P. 394—401.

ЛИМФОМА МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ СЕЛЕЗЕНКИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

О. О. Хафисова, Н. В. Мазурчик, П. П. Огурцов

ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики, г. Москва; Центр изучения печени РУДН

Хронический гепатит «С» (ХГС) является одной из главных причин роста смертности населения в России и за рубежом от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1—3]. ХГС является причиной 70% случаев хронического вирусного гепатита, 40% цирроза печени и 60% гепатоцеллюлярной карциномы в мире [4].

В последние десятилетия собран большой объем информации об ассоциации вируса гепатита С с лимфомами. В мире ежегодно более 280 тыс. человек заболевают В-клеточными неходжкинскими лимфомами (НХЛ) [5]. Заболеваемость НХЛ имеет неизменную тенденцию к росту в течение последних лет; она выше в развитых странах, где увеличилась более чем на 50% за последние 20 лет и превышает по темпу прироста заболеваемость лимфомой Ходжкина [6]. НХЛ составляют 2,5% от всех злокачественных опухолей.

Ассоциация между хроническим гепатитом С и НХЛ подтверждена большим количеством исследований. По данным метаанализа, инфицирование вирусом гепатита С увеличивает риск развития лимфом в 2—2,5 раза. Наиболее распространенным вариантом HCV-ассоциированной лимфомы является лимфома маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС) [7].

Патогенез ЛМЗС часто связывают с хроническими инфекциями, хроническим воспалительным процессом (длительная постоянная стимуляция Т-лимфоцитов вызывает пролиферацию В-лимфоцитов). В настоящее время доказана патогенетическая роль следующих факторов развития ЛМЗС: вирус гепатита С, вирус иммунодефицита человека, 8 тип вируса герпеса.

Лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) представляют собой группу злокачественных В-клеточных новообразований (неходжкинские лимфомы), происходящих из В-лимфоцитов, которые в норме встречаются в маргинальной зоне лимфоидных фолликулов ЛУ, селезенки и лимфатических тканей.

Выделяют 3 типа ЛМЗ:

- Нодальная — 2% неходжкинских лимфом (НХЛ)
- Экстранодальная MALT (мукозоассоциированная) — 8% НХЛ
- Селезенки — 3—4% НХЛ

Распространенность ЛМЗС 3—4% от всех неходжкинских лимфом. Ежегодно регистрируется от 1000—2500 новых случаев. Согласно медицинским наблюдениям, вероятность возникновения ЛМЗС в возрасте старше 75 лет, более чем в 10 раз выше, нежели в 20-летнем возрасте.

Наиболее достоверными методами подтверждения диагноза ЛМЗС являются морфологическое и иммуногистохимическое исследования ткани селезенки (биопсия, спленэктомия). Так же проводится иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови в совокупности с клинико-гематологическими данными.

Результаты многочисленных клинических исследований позволяют предположить, что срок инфицирования гепатитом С (длительность заболевания) может рассматриваться как один из вероятных факторов риска в многоступенчатом этиопатогенетическом процессе развития некоторых видов злокачественных периферических лимфом. Так же, авторы отмечают, что для формирования лимфомы маргинальной зоны селезенки, как и гепатоцеллюлярной карциномы при ВГС, требуется длительный срок персистенции вируса гепатита С в организме (более 10 лет) [8—10].

Полученные мировые данные, позволяют обсуждать единые патогенетические механизмы и возможное, участие вируса гепатита С в качестве одного из запускающих факторов развития определенных вариантов неходжкинской В- клеточной лимфомы, а наличие криоглобулинемии у больных хроническим гепатитом С может оцениваться как фактор риска формирования В-НХЛ в будущем. Специфическое поражение селезенки в группе больных В-НХЛ и хроническим гепатитом С, выявляется чаще, чем группе больных В-НХЛ без ВГС. Кроме того, в группе больных ВГС чаще выявляются лимфомы высокой степени злокачественности (агрессивные варианты лимфом). Течение таких лимфом характеризуется склонностью к быстрой генерализации опухолевого роста, что определяет крайне неблагоприятный прогноз и высокую летальность больных [11].

HCV-инфекция выявляется у 13% больных с ЛМЗС. Успешная ПВТ оказывает стойкое противоопухолевое действие.

В ряде зарубежных стран уже используется понятие «вирус гепатит С — ассоциированная лимфома селезенки» (Pauske et al, 2004, Marraro C., et al, 2005, 2006).

Всем больным с ЛМЗС рекомендуется проведение исследований на выявление антител к гепатиту С в рамках рутинного обследования.

В 2002 году опубликованы результаты первого исследования по оценке эффективности ИФН-α в небольшой группе больных с ЛМЗС, ассоциированной с HCV- инфекцией [12]. В этом исследовании у 7 из 9 больных был достигнут УВО и ремиссия лимфомы, сохраняющиеся на протяжении 12 месяцев после терапии. Ремиссии не наблюдалась ни у одного из 6 больных контрольной группы с такой же формой лимфомы, но без ХГС. Эти результаты позволили сделать заключение, что не антипролиферативные

эффекты, свойственные ИФН-α, а противовирусное действие имеет значение в лечении HCV-индуцированной ЛМЗС низкой степени злокачественности. По-видимому, устранение антигенной стимуляции В-лимфоцитов может позволить остановить прогрессирование лимфопролиферативного процесса. Результаты последующих исследований [13—15] и обобщения отдельных опубликованных наблюдений применения ПВТ у больных с HCV-ассоциированной ЛМЗС [16] также показали высокую частоту достижения ремиссии онкологического процесса, наступающей у больных с вирусологическим ответом на ПВТ [17].

IFN-α утвержден FDA (Food and Drug Administration) (США) для лечения пациентов с лимфомой маргинальной зоны селезенки на поздних стадиях заболевания, на основании результатов клинических исследований, демонстрирующих улучшение выживаемости [18] и результатов метаанализа данных III фазы исследований [19].

У пациентов с ЛМЗС, при выявлении HCV-антител, следует определять количественное содержание HCV-РНК методом ПЦР. Необходимо так же уточнение степени фиброза печени, т. е. степени поражения печени вирусом гепатита С, в современной гепатологии при помощи безоперационных методик (фиброэластометрия на аппарате Fibroscan 502, фибротест, фибромакс).

Противовирусная терапия интерфероном и рибавирином может быть использована в качестве начального этапа лечения больных с ЛМЗС, сочетающейся с ХГС. У таких пациентов, противоопухолевый эффект может быть достигнут при проведении только противовирусной терапии. Так же, ИФН-α может быть назначен в качестве индукционной терапии для пациентов с ЛМЗС без ХГС, без добавления химиотерапии. Новые препараты для терапии хронического гепатита С — ингибиторы различных механизмов репликации вируса в гепатоците (особенно их безинтерфероновые комбинации), чьё действие направлено непосредственно на вирус гепатита, являются очень перспективными, поскольку обладают большой частотой устойчивого вирусологического ответа [20].

В то же время стоит отметить, что на сегодняшний день нет четких единых рекомендаций по лечению больных с вирус гепатит С-ассоциированными лимфомами. Требуют уточнения роль и время начала противовирусной терапии. Дальнейшие исследования в этой области и накопление достаточного клинического материала позволят определить правильный алгоритм лечения данного контингента больных.

Таким образом, актуальность изучения сочетанной патологии — хронический гепатит С у больных с ЛМЗС, очевидна. Актуален поиск новых диагностических критериев, позволяющих практическому врачу обоснованно строить дальнейшую лечебную тактику у данной популяции больных.

Литература

1. Яковлев А. А., Виноградова Е. Н., Рахманова А. Г., Демиденко Т. П., Алексеева М. Н., Кошкарова Н. В. Хронические вирусные гепатиты в цирротической стадии // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — N 4. — С. 27—30.
2. Шахгильдян, И. В. Михайлов М. И., Онищенко Г. Г. Парентеральные вирусные гепатиты (Эпидемиология, диагностика, профилактика). — М., 2003.
3. Alberti A., Chemello L., Benvengnu L. Natural history of hepatitis C // J. Hepatol. —2004. — Vol. 39 (4). — P. 1147—1171.
4. Hoofnagle JH. Hepatitis C: The clinical spectrum of disease // Hepatology 1997;26 Suppl1. — P. 15—20.
5. Stein H., Warnke R. A., Chan W. C. et al. Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. WHO Classification of Tumors of Haematopoetic and Lymphoid Tissues, 4th Ed. Lyon, 2008.
6. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2006 г. Вестн РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН 2008; (2 прил. 1):52—7.
7. Ferreri AJ, Zucca E. Crit Rev Oncol Hematol 2007;63 (3):245—56.
8. Mazzaro C, Zagonel V, Monfardini S, Tulissi P, Fussini E, Fanni M, Sorio R, Bortolus R, Crovatto M, Santini G, Tiribelli C, Sasso F et al. Hepatitis C virus and non-Hodgkin›s lymphomas. Br J Haematol 1996; 94: 544—50.
9. Gasztonyi B, Pár A, Szomor A, Battyany I, Nagy A, Kereskai L, Losonczy H, Mozsik G. Hepatitis C virus infection associated with B-cell non-Hodgkin›s lymphoma in Hungarian patients. Br J Haematol 2000; 110: 497—8.
10. Eva Negri, D'Anna Little, Mauro Boiocchi, Carlo La Vecchia and Silvia Franceschi: B-cell non-Hodgkin›s lymphoma and hepatitis C virus infection: A systematic review, 2004.
11. Поддубная И. В., Дёмина Е. А. Диагностика и определение распространенности (стадирование) неходжкинских лимфом // Практическая онкология. 2004. Т. 5. № 3. С. 176—184.
12. Hermine O., Lefrere F., Bronowicki J. P. et al Regression of splenic lymphoma with villous lymphocynes after treatment of hepatitis C virus infection. N. Engl J Med 2002; 374:89—94.
13. Kelaidi C., Rollot F., Park S. Et al. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated mardinal zone lymphomas. Leukemia 2004; 18:1711—1716.
14. Valissa D., Bernuzzi P., Arcaini L., et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. J. Clin. Oncol. 2005;23:468—473.
15. Mazzaro C., De Re V., Spina V. et al. Pegylated-interferon plus ribavirin for HCV-positive indolent non-Hodgkin lymphomas. Br. J Hematol 2009; 142 (2): 255—257.
16. Javier P Gisbert; Luisa García-Buey; J M Pajares; Ricardo Moreno-Otero Systematic review: regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:322:1164—1167.
17. Игнатова Т. М., Мухин Н. А. Современные возможности лечения криоглобулинемического васкулита и В-клеточной лимфомы, обусловленной вирусом гепатита С, 2012.
18. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Blood 2004;104:1258, Smalley RV, Weller E, Hawkins MJ, et al. Leukemia 2001;15:1118].
19. Rohatiner AZ, Gregory WM, Peterson B, et al. J. Clin Oncol 2005; 23:2215.
20. 2Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F. et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. N Engl J Med. 2014 Jan 16;370 (3):222—32.

ОНИХОМИКОЗ: ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВКЛЮЧЕНИЕМ КЕРАТОЛИТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «УРОДЕРМ»

Э. А. Баткаев, Л. В. Мальгинова, Н. В. Баткаева
Российский Университет Дружбы Народов

Резюме.

Актуальность: Лечение онихомикозов (ОМ) не всегда бывает достаточно эффективным из-за формирования подногтевых кератотических масс, в которые плохо проникают антимикотики. В связи с этим в лечебной практике востребованы кератолитические препараты.

Цель исследования: Оценка эффективности кератолитического препарата — 30% мази «Уродерм» в сочетании с местным и комплексным противогрибковым лечением онихомикоза.

Материалы и методы: В исследование были включены 53 больных онихомикозом, разделенные на две группы. В 1-й группе (n=15) с легкой формой ОМ больным проводилось местное лечение топическими антимикотиками (крем, лаки) на фоне предварительного применения кератолитического препарата «Уродерм» и чисток ногтевой пластинки. Во 2-й группе (n=18) с тяжелой формой ОМ больные получали комплексное лечение системными и топическими антимикотиками на фоне предварительного применения кератолитического препарата «Уродерм» и чисток ногтевой пластинки. Эффективность применения мази «Уродерм» оценивали сравнением результатов стандартного лечения больных ОМ в двух равноценных контрольных группах (1к и 2к по n=10).

Результаты исследования: Установлено, что кератолитическое средство — 30% мазь «Уродерм», использованное для размягчения пораженных ногтевых пластинок и подногтевых кератотических масс с последующим их механическим удалением путем чисток, позволяет достичь высокой эффективности антимикотической терапии. Выздоровление лабораторное и клиническое (отрастание здоровых ногтей) наблюдалась у больных онихомикозом при местном лечении легких форм заболевания в 80,0% и 73,3% соответственно и при системной антимикотической терапии тяжелых форм в 94,4% и 83,3% соответственно.

Заключение: 30% мазь «Уродерм» является эффективным кератолитическое средством и может рекомендоваться к применению для размягчения ногтевых пластинок при онихомикозе перед чисткой и антимикотической терапией.

Ключевые слова: онихомикоз, кератолитический препарат «Уродерм», высокая эффективность.

ONYCHOMYCOSIS: OPTIMIZATION OF COMPLEX THERAPY WITH KERATOLYTIC DRUG „URODERM“

E. Batkaev, E. Malginova, N. Batkaeva
Russian University Of Friendship Of Peoples

Summary.

Relevance: the Treatment of onychomycosis (OM) is not always effective enough due to the formation of subungual keratoticheskie masses, which are poorly penetrate antimycotics. In this regard, in medical practice demanded keratolytic drugs.

The purpose of the study: to assess the effectiveness keratolytic drug — 30% ointment „Uroderm“ in conjunction with local and comprehensive anti-fungal treatment of onychomycosis.

Materials and methods: the study included 53 patients with onychomycosis, divided into two groups. In the 1st group (n=15) with a mild form of OM patients underwent local treatment with topical antimycotics (cream, varnish) on the background of the provisional application of keratolytic drug „Uroderm“ and cleansing the nail plate. In the 2nd group (n=18) with a severe form of MD patients received comprehensive treatment of systemic and topical antimycotics against the background of the provisional application of keratolytic drug „Uroderm“ and cleansing the nail plate.

The results of the study: the Efficacy of the ointment „Uroderm“ was evaluated by comparing the results of standard treatment for patients with OM in the two equivalent control groups (1K and 2K n=10). It is established that the keratolytic agent is 30% ointment „Uroderm“, used for soaking the affected nail plate and subungual keratoticheskie masses with their subsequent mechanical removal by cleansing, allows to achieve high efficiency of antimycotic therapy. Recovery laboratory and clinical

(growing healthy nails) was observed in patients with onychomycosis in the local treatment of lung cancer in 80,0% and 73.3% respectively and in systemic antimycotic therapy severe in 94,4% and 83.3%, respectively.
Conclusion: 30% ointment "Uroderm" is an effective keratolytic agent and can be recommended for use to soften the nail plate when onychomycosis before cleaning and antimycotic therapy.
Key words: onychomycosis, keratolytic drug Uroderm efficiency.

Микоз — инфекционное (грибковое) заболевание кожи, слизистых, ногтей, волос, обусловленное патогенными или условно-патогенными грибами родов Trichophyton, Microsporum, Candida, Epidermophyton и, редко, плесневыми грибами.

Выделяют микозы поверхностные и глубокие, ограниченные и распространенные, контагиозные и условно-контагиозные, поражающие человека и животных.

Распространенность грибковых заболеваний чрезвычайно высокая. Около 20% популяции человека страдают различными микотическими поражениями. Это объясняется многочисленностью и разнообразием грибов в природе и заносе их на человека [1,3,11,15,16]. В Российской федерации отмечается неуклонное нарастание регистрации числа случаев микозов. Так, за период с 2008 г. по 2012 г. частота всех дерматофитий увеличилась почти в два раза (170 и 277,7 случаев на 100 тысяч населения соответственно). Особо отмечается повышение уровня заболеваемости микозов кистей и стоп (104,7 и 150,1 на 100 тысяч населения соответственно) и в том числе онихомикозов (68,3 и 79,6 на 100 тысяч населения соответственно). Поражение грибком ногтевых пластинок оказывает особое негативное влияние на больных, снижая и социальную активность и качество жизни. Малосимптомное и длительное течение онихомикозов обуславливает наличие эпидочага, служащим источником инфекции для окружающих.

Онихомикоз (onychomycosis) — грибковое поражение ногтевых пластинок стоп и/или кистей, среди всех заболеваний ногтей составляют более 25%. Как правило, заболевание развивается на фоне микоза стоп, реже при грибковых поражениях других участков тела. Возбудителем онихомикоза чаще всего в настоящее время является Tr. rubrum (>80%), реже Tr. menthagrophytos, Ep. Floccosum, Candida, Microsporum (10—20%) [3, 9, 10].

Среди больных онихомикозами преобладают пожилые люди. У детей они встречаются крайне редко. Повышенная частота заболеваемости пожилых людей объясняется частыми нарушениями периферического кровообращения, сопровождающиеся трофическими расстройствами, более легкой травматизацией кожи стоп, медленным ростом ногтевых пластин, обменными нарушениями и др.

Малосимптомное, хроническое и длительное течение онихомикозов повышают эпидемиологическую значимость заболевания, поскольку становятся источником инфекции для окружающих, а также предрасполагают к распространению микоза на другие участки тела (1).

Особенностью грибкового процесса в ногтевых пластинках является длительное ограниченное поражение в месте внедрения инфекции. В последствии микотическая инфекция поражает все большие участки ногтя. При онихомикозе, так же как и при микотической инфекции кожи, возможно лимфогематогенное распространение гриба-возбудителя. Источником такого распространения служит ногтевое ложе, в особенности его проксимальная часть, соединительная ткань которой содержит много сосудов. При патогистологическом исследовании была установлена глубина проникновения T. rubrum в ткани дистальной фаланги I пальца стопы. Ногтевая пластина более компактная в глубоких слоях, в верхних и дистальных отделах представляется рыхлой и слоистой. В указанных участках формируются очаги аморфной бесструктурной массы, в которой присутствует мицелий гриба. В соединительнотканной толще ногтевого ложа, наряду с отдельными нитями и фрагментами гиф, обнаруживаются густые скопления мицелия гриба. При этом воспалительная реакция в соединительной ткани в большинстве случаев выражена крайне слабо. При длительно протекающем онихомикозе с изменением ногтевой пластинки по тотальному типу можно обнаружить дерматофит-возбудитель даже в костно-мозговом канале дистальной фаланги пальца. Факт глубокого распространения грибковой инфекции при онихомикозе объясняет причины рецидивирования заболевания после хирургического удаления ногтей без сопутствующей терапии системными антимикотиками.

Кроме того, при дерматофитийном онихомикозе отмечается возникновение отсутствующего в норме зернистого слоя в эпидермисе ногтевого ложа и формирование своеобразных роговых полостей в толще шиповатого слоя. В ряде полостей могут сохраняться элементы гриба, что, возможно, обусловливает рецидивы заболевания, так как, находясь в своеобразной капсуле, возбудитель, вполне вероятно, становится неуязвимым для антимикотических препаратов. Полость с возбудителем по мере созревания эпидермиса будет "доставлена" в ногтевую пластину из недр ногтевого ложа. В этой связи нужно заметить, что после комбинированной терапии, сочетающей прием системных антимикотиков и удаление ногтевых пластин (с тщательной ревизией ногтевого ложа), наблюдается наименьшее количество рецидивов [6, 7].

В зависимости от локализации, площади и степени деструкции ногтевой пластинки выделяются несколько клинических типов онихомикозов: дистально-латеральный, белый поверхностный, проксимальный и тотально-гипертрофический. Пораже-

ние ногтей происходит не одновременно: у одного и того же больного можно обнаружить различные варианты онихомикоза [1, 8, 13].

Дистально-латеральный онихомикоз

Онихомикоз, вызванный дерматофитами, по нашим наблюдениям в 80—90% случаев протекает в дистально-латеральной подногтевой форме. Возбудителем данной формы, как правило, является *T. rubrum*.

Вначале можно наблюдать онихолизис у свободного и боковых краев ногтя: пластинка теряет прозрачность, становясь белесой или желтой, край ногтя неровный, иногда крошится, истончается. Как правило, развивается подногтевой гиперкератоз, при этом ноготь выглядит утолщенным. Конечной стадией заболевания является поражение всей видимой поверхности ногтя и вовлечение в процесс матрикса, приводящее к дистрофии ногтя. Для пожилых пациентов характерны длительное течение процесса, выраженный гиперкератоз, истончение и неровности пластинки (фото 1 на вклейке).

Белый поверхностный онихомикоз

При поверхностной форме почти всегда поражается только дорсальная поверхность ногтевой пластинки. Все начинается с образования небольших белых пятен и полосок на поверхности пластинки, отчего за рубежом заболевание называют поверхностным «белым» онихомикозом. Пятна со временем захватывают все большую поверхность пластинки и изменяют цвет с белого на желтый, «охряный». В том, что поражения поверхностны, можно убедиться, соскабливая их. Пластинка становится шероховатой, рыхлой. Поверхностный белый онихомикоз обычно наблюдается на ногте большого пальца ноги, реже на ногте мизинца и почти никогда — на ногтях кистей. В редких случаях поверхностная форма наблюдается вместе с дистальной формой. Возбудителем чаще являются Tr. rubrum, Tr. Menthagrophytos (фото 2 на вклейке).

Проксимальный онихомикоз

Проксимальная подногтевая форма дерматофитного онихомикоза встречается редко, возбудителем являются дрожжевые и плесневые грибы, из последних чаще Scopulariopsis brevicaulis, Aspergillus, Penicillium, Cephalosporium, Alternaria, Acremonium, Fusarium, Scitalidium и другие, реже — T. Rubrum и другие дерматофиты.

Классическая проксимальная форма проявляется тем, что в области полулуния ногтя появляется белое пятно, со временем продвигающееся к свободному краю. Может развиваться онихолизис, цвет в этом случае иногда изменяется на желтый. Кожа околоногтевого валика воспалена. Гиперкератоз для проксимальной формы не характерен (фото 3 на вклейке).

Онихомикоз тотально-гипертрофичееский

Выраженный подногтевой гиперкератоз и онихолиз; ногтевая пластинка большого пальца поражена почти полностью. Заболеванию сопутствует дерматофития стоп. Возбудителем чаще является Tr. rubrum

Оценка степени тяжести онихомикоза

Для объективной оценки тяжести онихомикоза, учитывая его клинико-патогенетические особенности и физиологические характеристики ногтя, Сергеевым А. Ю. в 1999 г. предложен индекс КИОТОС, ныне признанный в качестве основного метода оценки тяжести и определения подхода к терапии заболевания во многих странах мира. В основу системы КИОТОС положены наиболее значимые клинические характеристики онихомикоза и факторы, определяющие скорость роста ногтя.

При выборе и определении длительности лечения онихомикоза необходимо учитывать клиническую форму заболевания, выраженность подногтевого гиперкератоза при его дистальной форме, а также степень вовлечения ногтя, т. е. длину пораженной дистальной части ногтя от свободного края ($^1/_3$, $^2/_3$ ногтевой пластинки и тотальное поражение). Кроме того, в системе КИОТОС учитываются локализация поражения (кисти/стопы) и возраст пациента как факторы, определяющие скорость роста ногтей.

Чтобы избежать вычисления КИОТОС с помощью расчетной формулы или таблицы значений, разработано особое устройство — расчетная линейка. Система КИОТОС позволяет определить подход к лечению, основываясь на объективных клинических характеристиках заболевания, а также рассчитать приблизительную продолжительность системной терапии [9, 10].

Дифференциальный диагноз необходимо проводить со следующими заболеваниями, при которых формируются ониходистрофии: псориаз, атопический дерматит, экзема, красный плоский лишай, онихогрифоз, травма ногтя, а также с ониходистрофиями неясной этиологии [1, 3, 14].

При псориазе часто наблюдается желтоватая окраска и утолщение ногтевых пластинок за счет подногтевого гиперкератоза, у части больных может быть наперстковидная истыканность пластин. Характерным признаком является уплотнение кожного околоногтевого валика.

При красном плоском лишае ногти приобретают грязноватосерый цвет с наличием продольных трещин и выраженного подногтевого гиперкератоза. Вследствие расщепления, ломкости иногда наступает частичная или полная потеря ногтя.

При экземе ногти становятся неровными за счет образования поперечных борозд, утолщен ногтевой валик.

Ониходистрофия формируются на фоне различных факторов: патологии внутренних органов или негативных воздействий (стиральные порошки, чистящие средства, профессиональные вредности). Причина устанавливается при обследовании.

Диагностика

Используется микроскопическая и культуральная диагностика. Микроскопическое исследование

патологического материала (мелкие кусочки ногтя, подногтевые роговые наслоения заливают в центрифужной пробирке 15—20% раствором КОН или NaOH, оставляют на сутки) при наличии грибкового поражения обнаруживается мицелий гриба в виде нитей. Выявляемость при однократном обследовании — не более 50% [1].

Культуральные исследования проводятся по показаниям. Вид гриба определяется при посеве на питательную среду Сабуро. По данным отечественных и зарубежных исследователей, чувствительность культурального метода не превышает 20—50% [9].

В настоящее время разработан и успешно применяется метод ПЦР диагностики по 2 праймерам, специфичным для T. rubrum и T. Mentagrophytos, испытания установили его высокую чувствительность, которая составила около 94% [9, 10].

Лечение онихомикозов

Используются несколько методов лечения: местное; системное; комбинированное и коррегирующее. Лучшим методом является комбинированный — прием внутрь системных антимикотиков в течение 4—6 месяцев, удаление ногтей и местная фунгицидная терапия. Удаление ногтей можно производить хирургическим методом или при помощи кератолитических средств [2, 4, 12]. В комбинированной терапии онихомикозов сочетаются преимущества местной и системной терапии. В местной терапии используется несколько методов удаления пораженных ногтевых пластинок: химическое, механическое, аппаратное, хирургическое. Необходимость применения местной терапии, в частности, использование кератолитических средств, чисток и/или хирургического удаления ногтевой пластинки обусловлена наличием выраженного подногтевого гиперкератоза, в массах которого формируются полости, содержащие колонии грибов. Создать терапевтическую концентрацию системных антимикотиков в толще таких кератотических масс не представляется возможным, в результате чего санация, зачастую, не достигается [1, 6, 9]. По этой причине местное лечение является обязательным в составе комплексной терапии онихомикозов, а при наличии противопоказаний для системной терапии становится основным. Местная терапия проводится в 2 этапа: сначала удаляют пораженные части ногтя (радикально — хирургическим путем либо постепенно: механически — аппаратом или химически — с помощью кератолитиков), затем наносят противогрибковые препараты. Наиболее часто, из-за доступности, используется метод размягчения пораженных ногтей с последующей механической чисткой. С этой целью традиционно чаще применяется пластырь с 30% мочевиной (Уреапласт), изготовляемый в аптеках по рецептам врача. Однако в настоящее время в большинстве аптек производственные отделы отсутствуют и это создает определенные трудности в лечении онихомикозов. Поэтому востребованными являются кератолитические препараты, выпускаемые фармакологическими предприятиями. Таким отечественным препаратом является мазь «Уродерм», содержащий 30% мочевину (производитель ЗАО «Ретиноиды», Россия).

Уродерм мазь для наружного применения 30% (10, 15, 20 и 35 г тубы) однородная, белого цвета, возможен запах аммиака. Действующее вещество — мочевина 0,3 г. Вспомогательные вещества: воск эмульсионный 0.06 г, парафин жидкий 0.06 г, глицерол 0.1 г, глицин 0.002 г, этанол 95% 0.1 г, вода очищенная до 1 г.

Клинико-фармакологическая группа**:** Препарат с кератолитическим действием.

Фармако-терапевтическая группа: Кератолитическое средство.

Показания

- в комплексной терапии заболеваний кожи, сопровождающихся избыточным ороговением: ихтиоз и ихтиозиформные дерматозы, кератодермии, псориаз, хроническая экзема, болезнь Девержи, фолликулярный кератоз, гиперкератотические формы грибковых заболеваний; омозолелости, сухость кожи;
- используется для размягчения кожи и удаления роговых наслоений при бородавках (перед удалением) и для размягчения ногтевых пластинок с целью облегчения их подрезания и обработки при вросшем ногте, онихомикозах, онихогрифозе, ониходистрофии, твердых ногтях.

На клинической базе кафедры клинической микологии и дерматовенерологии РУДН — поликлинике «Венера-центр» проведено клиническое исследование, целью которого являлась оценка эффективности кератолитического препарата — 30% мази «Уродерм» в сочетании с местным и/или комплексным противогрибковым лечением онихомикоза.

Задачи исследования:

1. Изучить результаты применения кератолитического препарата — мази «Уродерм» при местном применении антимикотиков (лаки, мази) у больных онихомикозом.
2. Изучить результаты применения кератолитического препарата «Уродерм» при комплексном лечении с применением системных и местных антимикотиков (лаки, мази) у больных онихомикозом.
3. Установить частоту побочных эффектов при лечении мазью « Уродерм» у больных онихомикозами.

Включение в исследование:

- больные онихомикозом легкой степенью тяжести (поражение единичных ногтевых пластинок площадью не более ½ части и умеренным подногтевым гиперкератозом;
- больные онихомикозом тяжелой степенью тяжести (множественное поражение ногтевых пластинок с выраженным подногтевым гиперкератозом).

Исключение из исследований:

- больные заболеваниям сердечно-сосудистой системы;
- больные заболеваниями печени, почек;
- больные онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы:

В исследование были включены 53 больных онихомикозом в возрасте 18—70 лет, из них — 45 мужчин и 8 женщин. В зависимости от метода лечения и клинических проявлений больные были разделены на две группы (табл. 1).

В 1-ю группу (n=15) были включены преимущественно больные, которым назначалось лишь местное лечение в связи легкой степенью тяжести онихомикоза — 10 (66,6%) и 5 (33,4%) — тяжелая форма заболевания с наличием противопоказаний для системной терапии. Этой группе больных проводилось местное лечение топическими антимикотиками (крем, лаки) на фоне предварительного применения кератолитического препарата «Уродерм» и чисток ногтевой пластинки.

Во 2-ю группу (n=18) были включены больные тяжелой формой онихомикоза (множественные поражения ногтевых пластинок, выраженный подногтевой гиперкератоз — 15 (83,4%). Данные больные получали комплексное лечение системными и топическими антимикотиками на фоне предварительного применения кератолитического препарата «Уродерм» и чисток ногтевой пластинки. В системной терапии использовался один из препаратов итраконазола (орунгал, румикоз, ирунин) по схеме пульс-терапии: 400 мг/дн по 7 дней с 3-недельным перерывом в течение 3—4 мес. на фоне назначения гепатопротекторов (эссенциале, карсил), сосудистых препаратов (трентал, никотинамид), витаминов (пантовигар и др.).

Также выделены две контрольные группы (1к и 2к), равноценные наблюдаемым по клиническим проявлениям и возрасту (табл. 1). 1к. гр. (n=10) получала местное лечение топическими антимикотиками на фоне предварительного применения традиционного пластыря с 30% мочевиной, изготовленного в аптеке и чисток ногтевой пластинки; 2к гр. (n=10) — комплексное лечение системными и местными антимикотиками на фоне предварительного применения пластыря с 30% мочевиной и чисток ногтевой пластинки.

Методика применения препарата «Уродерм» и схем системных антимикотиков

Предварительно защитив окружающую здоровую кожу и неизмененные участки ногтевой пластинки лейкопластырем, кератолитик «Уродерм» наносился на пораженный ноготь слоем 1—2 мм и фиксировался при помощи лейкопластыря. Через 2—3 дня размягченный ноготь удалялся. Механическое удаление проводилось спиливанием или срезанием тупым скальпелем и косметическими кусачками пораженных фрагментов ногтевой пластинки Процедуры производились до полного удаления пораженных ногтей (обычно 3—5 раз). В дальнейшем, по мере удаления пораженного ногтя, использовались ежедневно топические антимикотики: противогрибковый 5% лак лоцерил или раствор Экзодерил в течение 4—6 месяцев. Один раз в неделю лак снимался растворителем. На кожу кистей и стоп назначался крем экзодерил или ламизил.

Таким образом, больные 1 и 1к групп получали лишь местное антимикотическое лечение. Больным групп 2 и 2к назначалась комплексная терапия, включающая системный антимикотик и местное антимикотическое лечение

Лабораторные исследования: микроскопическое исследование на грибы чешуек с ногтевых пластинок до лечения и через каждый месяц в процессе лечения и дважды после негативации лабораторных анализов; общий анализ крови, мочи; биохимический анализ крови (до и после окончания лечения).

Оценка результатов исследований проводилась путем сравнения результатов лечения больных 1-й и 1к; 2-й и 2к групп соответственно. Критерием излеченности больных онихомикозом служили исчезновение клинических проявлений, полное отрастание ногтей и 3-кратные отрицательные анализы на грибы, проведенные по окончании лечения [1, 2, 4, 5].

Результаты исследований. Диагноз заболевания — «Онихомикоз» у всех наблюдаемых больных был подтвержден проведением КОН — микроскопией патологического материла, полученного из пораженных ногтевых пластинок. Среди 20 больных дополнительные культуральные исследования выявили у 15 — T. Rubrum (75,0%), 3 — T. Mentagrophytos, 2 — C. Albicans.

В результате проведенной терапии в 1 группе больных отмечалась выраженная положительная ди-

Таблица 1. Распределение больных по распространенности и клиническим формам онихомикозов

Распространённость	Группы (абс.ч./%)			
	1 гр (п=15)	1 к (п=10)	2 гр (п=18)	2 к (п=10)
Единичное поражение не более ½ части ногтевой пласты (до 4)	10/66,6	6/60,0	3/16,6	1/10,0
Множественные поражения (от 5 и более)	5/33,4	4/40,0	15/83,4	9/90,0
Клинические форомы				
нормотрофическая	7/46,6	5/50,0		
Гипертрофическая	2/13,3	2/20,0	15/83,3	8/80,0
Онихолитическая	1/6,6			
Смешанная	5/33,5	3/30,0	3/16,7	2/20,0
Тип поражения				
Дистально-латеральный	13/86,6	8/80,0	12/66,6	7/70,0
Тотальный	2/13,4	1/10,0	4/22,2	2/20,0
Проксимальный		1/10,0	2/11,2	1/10,0

намика клинической картины на протяжении основного курса лечения 6—8 мес. Так, уже через 4 мес. лабораторное выздоровление было установлено в 33.3% случаев, через 5 мес. — в 46,6%, через 6 мес. — в 66,6%, через — в 73,3%, через 8 мес. —80,0%. Клиническое выздоровление (отрастание здоровых ногтевых пластинок) наблюдалось у 11 больных (73,3%) через 8 мес. (табл. 2). У больных контрольной группы 1к отмечались сопоставимые показатели лабораторного и клинического выздоровления (через 8 мес. — в 80,0% и 70,0% соответственно)

У больных 2 группы через 3 мес. лабораторное выздоровление было достигнуто у 10 (55,5%), через 4 мес. — в 77,7% случаев, через 5 мес. — в 83,3%, через 6 мес. — в 88,8%, через 7 мес. — в 94,4%. Отрастание здоровых ногтевых пластинок через 8 мес. наблюдалось у 15 (83,3%) больных (фото 5—7). Результаты лечения больных контрольной группы 2к были несколько ниже. Лабораторное и клиническое выздоровление у них наступило через 4 мес. в 70,0% и 10,0%, через 8 мес. — 90,0% и 60,0% соответственно (табл. 3).

В процессе применения мази Уродерм отмечено, что наиболее выраженное размягчение пораженных ногтевых пластинок было на 2-е сутки аппликации, на 4-е сутки развивалась сухость и затруднение проведения чисток. Способ нанесения препарата из туба на ногти более удобен, чем нанесение уреапласта. Ни у одного из наблюдаемых больных не отмечались аллергические реакции. Клинические и биохимические анализы крови, анализы мочи, проведенные в процессе и в конце лечения, не выявили патологических отклонений.

Профилактика

Ранее проведенными нами исследованиями установлено, что реинфекция онихомикоза достигает 20—30% в течение 2—3-х лет после лечения. Особенно часто это отмечается у пожилых людей. В 70% случаев это было связано с не выполнением рекомендуемых противоэпидемических мероприятий, таких как дезинфекция бывшей в употреблении обуви, носок, обработка дезсредством ванных комнат, жилых помещений, соблюдение личной гигиены, а 30% это было связано с наличием в семье не пролеченных больных микозом стоп. От использования 40% раствора формалина для дезинфекции обуви многие пациенты отказывались из-за неприятного запаха и раздражения кожи стоп от обработанной таким образом обуви.

В последние 2—3 года больным онихомикозом для дезинфекции жилых помещений, ванных комнат, носок., постельного белья нами рекомендуется дезсредство «Самаровка», содержащее алкилдиметилбензиламмоний хлорид (4,8%), алкилдиметилэтилбензиламмоний хлорид (4,8%) в качестве действующих веществ. Рабочие растворы мало токсичны и при однократных аппликациях не оказывают местно — раздражающего действия.

Противогрибковая обработка обуви бывшей в употреблении больными проводилась ультрафиолетовым облучением (УФО) в устройстве для УППО

Таблица 2. Результаты лечения больных онихомикозом местной терапией с применением кератолитика « Уродерм» и топических антимикотиков (мази, лаки)

группы	показатели	Сроки выздоровления (мес.)								
		1	2	3	4	5	6	7	8	Всего
		абс.ч/%	абс.ч/%	абс.ч/%	абс.ч/%	абс.ч/%	абс.ч/%	абс.ч/%	абс.ч/%	абс.ч/%
Гр 1 (n=15)	Лабораторное выздоровление			3/20,0	5/33,3	7/16,6	10/66,6	11/73,3	12/80,0	12/80,0
	Клиническое выздоровление					2/13,3	8/53,3	10/66,6	11/73,3	11/73,3
8Гр 1к (n=10)	Лабораторное выздоровление			1/10,0	3/30,0	5/50,0	5/50,0	6/60,0	8/80,0	
	Клиническое выздоровление					1/10,0	4/30,0	6/60,0	7/70,0	7/70,0

Таблица 3. Результаты лечения больных онихомикозом комплексной терапией с применением кератолитика «Уродерм», топических антимикотиков (мази, лаки) и системных антимикотиков

группа	показатели	Сроки выздоровления (мес)								
		1	2	3	4	5	6	7	8	Всего
		абс.ч/%	абс.ч/%	абс.ч/%	абс.ч/%	абс.ч/%	абс.ч/%	абс.ч/%	абс.ч/%	абс.ч/%
Гр 2 (n=18)	Лабораторное выздоровление		2/11,1	10/55,5	14/77,7	15/83,3	16/88,8	17/94,4	17/94,4	17/94/4
	Клиническое выздоровление					2/11,1	10/55,5	12/66,6	15/83,3	15/83,3
Гр 2к (n=10)	Лабораторное выздоровление		1/10,0	4/40,0	7/70,0	8/80,0	8/80,0	9/90,0	9/90,0	9/90,0
	Клиническое выздоровление					1/10,0	5/50,0	6/60,0	8/80,0	8/80/0

«Тимсон». Исследования, проведенные в ведущих микологических и дерматологических институтах Российской Федерации, установили, что УФО облучение дозами ½—8 биодоз оказывает выраженный фунгицидный эффект на:

- Candidas albicans — 100%
- Trichophyton rubrum — 99,67%
- Trichophyton mentagrophutos 99,87%

и д. р.

Результатом таких высоких показателей эффективности, достигается благодаря взаимному воздействию Ультрафиолетового излучения и Тепла, что создаёт неблагоприятную среду для развития и роста не только грибков, но и бактерий, которые выделяя продукты жизнедеятельности являются дополнительным, а в некоторых случаях и основным источником неприятного запаха в обуви. Прибор обеспечивает надежную противогрибковую и антибактериальную защиту обуви и полностью просушивает в щадящем режиме при постоянно поддерживаемой температуре. Устройство используется для соблюдения личной гигиены и профилактики грибковых заболеваний.

Среди больных, исполнявших наши рекомендации, частота реинфекции снизилась более в 5 раз с 20—30% до 4%. Причем, эти случаи в основном наблюдалась, когда имеющийся микоза стоп у членов семьи не лечился.

В профилактике реинфекций большое значение имеет также соблюдение правил личной гигиены по уходу за кожей стоп: устранение повышенной потливости и опрелости, сухости кожи, а также лечение ониходистрофий.

Заключение

Проведенные исследования показали, основным возбудителем микоза ногтевых пластинок у наблюдаемых больных являлся T. Rubrum (75,0%). Наличие при онихомикозе, как правило, подногтевого гиперкератоза, в массах которого формируются полости, содержащие колонии грибов, в которые не проникают антимикотики как при местном, так и при системном их применении диктует необходимость использования кератолитических средств и чисток и/или хирургического удаления пораженной ногтевой пластинки.

Установлено, что кератолитическое средство — 30% мазь «Уродерм», использованное для размягчения пораженных ногтевых пластинок и подногтевых кератотических масс с последующим их механическим удалением путем чисток, позволяет достичь высокой эффективности антимикотической терапии. Выздоровление лабораторное и клиническое (отрастание здоровых ногтей) наблюдалась у больных онихомикозом при местном лечении легких форм заболевания в 80,0% и 73,3% соответственно и при системной антимикотической терапии тяжелых форм в 94,4% и 83,3% соответственно. Сравнительная клиническая оценка кератолитических свойств мази «Уродерм» и 30% пластыря Уреапласт установила сопоставимую терапевтическую эффективность этих лекарственных средств. Однако мазь « Уродерм» имеет ряд преимуществ, таких как: хорошо переносится, не вызывает раздражения кожи околоногтевых валиков; удобна в дозировании при нанесении из туба; является отечественным официнальным лекарственным средством с демократичной ценовой политикой. В то время как Уреапласт изготавливается по рецептам, отсутствие же производственных отделов в большинстве аптек ограничивает и/или делает невозможным его применение.

Таким образом, 30% мазь «Уродерм» является эффективным кератолитическим средством и может рекомендоваться к применению для размягчения ногтевых пластинок при онихомикозе перед чисткой и антимикотической терапией.

Литература

1. Баткаев Э. А. Справочник миколога. М.: РМАПО, 2009.
2. Баткаев Э. А. Общие принципы терапии микозов Сборник «Избранные лекции по дерматовенерологии», М., 2007. Т. 3. С. 75—94.
3. Дерматовенерология. Национальное руководство. Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова, О. Л. Иванова., М., 2013. С. 356—380.
4. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. А. А. Кубановой. М., 2007. 300с.
5. Перламутров Ю. Н., Ольховская К. Б. Микозы стоп, современные аспекты клинико-эпидемиологических характеристик и лечение // Consilium medicum. Дерматология. 2012. № . 2. С. 22—26.
6. Потекаев Н. С. Программа лечения онихомикоза у взрослых // РМЖ 2005; 5: 249—50.
7. Потекаев Н. С., Потекаев Н. Н., Климко Н. Н. и др. // Вестник дерматологии и венерологии 2006; № 1. С. 19—31.
8. Радионов А. Н. Грибковые заболевания кожи. Руководство для врачей. С-Пб., 1998.
9. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции (руководство для врачей). М., 2003. С. 185—193.
10. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: «Бином». 2-е изд., 2008. 480 с.
11. Соколова Т. В., Малярчук А. П., Малярчук Т. А. Результаты многоцентрового исследования по изучению поверхностных микозов кожи в регионах Российской Федерации и оценке эффективности их лечения сертаконазолом // Клиническая дерматология и венерология. 2013. № 5. С. 28—39.
12. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / Под ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти. М.: МЕДпресс, 2008. 736 с.
13. Escobar M.L., Carmona-Fonseca J. Onychomycosis por hongos ambientales no dermatofiticos // Rev. Iberoam Micol. 2003. № 20. P. 6—10.
14. Havlickova B., Czaika V. A., Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses Worldwide // Mycosis. 2008. Vol. 51. № 4. P. 2—15.
15. Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JB, Paul C, Billstein S, Evans EG: Arch Dermatol 138:353—357, 2002.
16. Tuchinda P., Boonchai W., Prukpaisarn P. et al. Prevalence of onychomycosis in patients with autoimmune diseases // J. Med. Assoc. Thai. 2006. Vol. 89. № 8. P. 1249—1252.

ПРОФЕССОР ПЁТР ФОКИЧ БОРОВСКИЙ (1863—1932) И ЕГО ОКРУЖЕНИЕ (к 150-летию со дня рождения и 115-летию открытия возбудителя кожного лейшманиоза)

Л. В. Белова-Рахимова, Н. В. Баткаева
Российский Университет Дружбы Народов, Москва

В мировую историю медицины проф. Пётр Фокич Боровский вошёл как первооткрыватель возбудителя кожного лейшманиоза, выдающийся хирург, основоположник научной медицины в Средней Азии. П. Ф. Боровский (1863—1932) родился в местечке Погар Стародубского уезда Черниговской губернии в бедной мещанской семье. Окончил (1882) гимназию в г. Новгороде-Северском с золотой медалью, поступил в Киевский университет, зарабатывал на жизнь уроками. Через 2 года перевёлся в Военно-медицинскую академию, где получал скромную стипендию. Часто, оставаясь без обеда, тратил последние деньги на книги.

После окончания учёбы (1887) два года работал в госпитальной хирургической клинике ВМА ординатором (1887—1889), затем ассистентом (1889—04.1891). Защитил докторскую диссертацию «Материалы к учению о бугорчатке костей и суставов (опыт клинико-экспериментального исследования)» (1891).

Тогда же во время обыска в квартире тестя П. Ф. Боровского нашли революционные прокламации. Суд приговорил тестя к длительной ссылке. Поэтому молодого доктора медицины направили в далёкий Туркестан, в Маргеланский лазарет на 8 коек. Заступничества зав. клиникой проф. В. А. Ратимова было бы достаточно, чтобы оставить П. Ф. Боровского при клинике, но тот отказался хлопотать за талантливого врача.

В пёстрый по этническому составу, веротерпимый Ташкент П. Ф. Боровский прибыл один в мае 1892 г. Это был южный город, так непохожий на Петербург. В новой части города тихие улицы с деревьями вдоль тротуаров, одноэтажные кирпичные дома с садами. В старом городе кривые узкие улочки, вдоль улиц текли арыки. На дувалах из глины цвели тюльпаны. Поражал изобилием Воскресенский базар. Торговые ряды вокруг него были запружены арбами, запряжёнными осликами.

Из Ташкента П. Ф. Боровского не отпустили, тем более, что начиналась (1892) эпидемия холеры. П. Ф. Боровский выделил чистые культуры холерного вибриона из арыка Боз-су, некоторых колодцев и запретил пить воду из них. Это во многом способствовало прекращению эпидемии. Бактериологический кабинет П. Ф. Боровский организовал в глинобитном бараке. Первый микроскоп в Туркестан был привезён им. Для жилья учёный снял две крошечных комнатки на Пушкинской улице.

Исключительно злободневной для военной медицины была проблема восточной язвы. Заболевшие становились неспособными к военным действиям. Так, в 1885 г. в долине реки Мургаб у 1204 военных, отбивших атаку афганцев, появились язвы, у некоторых — по 12—15 штук. Военврач отряда Величкин писал, что эти язвы именовали пендинскими по названию местности Пенде, жители которой считали их неизбежными и покорно мирились с болезнью.

Эпидемия пендинской язвы в войсках вызвала тревогу у командования. По высочайшему повелению царя в долину реки Мургаб был отправлен доцент ВМА Л. Л. Гейденрейх. Им была издана монографию «Пендинская язва», однако дальше ошибочных предположений о роли стафилококков дело не пошло. Врачу, разработавшему методы предупреждения и лечения этой болезни, была обещана премия.

Поиск возбудителя восточной язвы был начат П. Ф. Боровским с 1894 г. Долгие часы проводил учёный за микроскопом, слезились глаза. П. Ф. Боровский начал просматривать множество стёкол с окрашенными мазками из сока папул, но находил только разрушенные клетки кожи. В бакпосевах обнаруживались лишь стафилококки. Тогда П. Ф. Боровский решил искать возбудителей в папулах в самом начале болезни методом «висячей капли». Внезапно увидел необычные тельца, названные им «чужеядными».

«Окрашенные чужеядные, — писал исследователь, — представляются большей частью в виде округлых телец с резко окрашенным ядром и слабо окрашенной протоплазмой»(1895) [3]. Так был обнаружен возбудитель кожного лейшманиоза, отнесённый к простейшим одноклеточным паразитам. П. Ф. Боровский наблюдал кожный лейшманиоз зоонозного типа (установлено позже).

Исключительно добросовестный, П. Ф. Боровский повторял исследования в течение трёх лет. И только тогда тридцатипятилетний врач решил выступить с докладом. Железной дороги до Ташкента не было. П. Ф. Боровскому более трёх недель пришлось сначала на лошадях добираться до Оренбурга, а оттуда поездом до столицы. В актовом зале ВМА 23.09.1898 г. на заседание Русского хирургического общества им. Н. И. Пирогова собралось около 100 человек.

Докладчик продемонстрировал 50 препаратов с возбудителями. Однако к сообщению П. Ф. Боровского учёные отнеслись сдержанно, с недоверием. Проф. Николай Васильевич Склифосовский, отметил, что ему не удалось найти возбудителя у больного из Закаспийского края. Задали вопрос, почему известному военному врачу Рапчевскому также не удалось найти возбудителя. Было подчёркнуто, что условия отдалённой окраины неблагоприятны для научных исследований.

С заседания П. Ф. Боровский ушёл разочарованным, обескураженным равнодушно-скептическим отношением к его открытию. Особенно обидело мнение проф. Н. В. Склифосовского, которого он глубоко уважал. Огромным упущением было то, что старшие коллеги не рекомендовали П. Ф. Боровскому опубликовать результаты в европейских журналах. Факт доклада П. Ф. Боровского «К этиологии сартовской (восточной) язвы» официально зарегистрирован в Протоколе № 162 заседания Русского хирургического общества им. Н. И. Пирогова от 23.09.1898 г., на съезде хирургов (Киев, 1898). Опубликована статья «О сартовской язве» (Военно-медицинский журнал, 1898, № 11). Однако заграницей этот журнал не читали [3].

Вышла статья А. Колпакова «Пендинская язва в Термезе» (ВМЖ, 1901). Видевший препараты сослуживец П. Ф. Боровского, ординатор ташкентского госпиталя, военный врач Константин Яковлевич Шульгин подтвердил находки учёного, впервые высказал мнение о передаче кожного лейшманиоза через кровососущих насекомых (москитов) (Русский врач, 1902, № 32).

Возбудителя висцерального лейшманиоза (калаазара) — Leishmania donovani открыл Leishman (1900). Wright (1903) выделил возбудителя восточной язвы у девочки из Армении. В научной литературе утвердилось название возбудителя кожного лейшманиоза первого (антропонозного) типа — Leishmania tropica minor, а лейшманиоза второго (зоонозного) типа — Leishmania tropica major. По постановлению Военно-медицинского учёного Совета П. Ф. Боровский был (1903) в командировке в европейских клиниках.

Независимо от П. Ф. Боровского С. Л. Богров и проф. Евгений Иванович Марциновский (1874—1934) отнесли названный ими Ovoplasma orientale возбудитель к простейшим. Предположили (1904) его передачу насекомыми-кровососами. Диссертация «Этиология восточной язвы (bouton d'Orient) и краткие сведения об этой болезни» (1909) была подготовлена Е. И. Марциновским ещё в 1904 г. Автор привил (1909) кожный лейшманиоз себе, отметил наличие двух типов болезни, однако в дальнейшем изложении уже их не различал.

Выйдя в отставку (1910) П. Ф. Боровский работал главным врачом (1910—1917) и ведущим хирургом городской больницы Красного Креста (1898). С 14.00 до 16.00 часов вёл приём в амбулатории. В кожно-венерологическом отделении больницы на 25—30 коек работали врач Образцов и его жена Сметанина.

С одной стороны Ташкент был окраиной России, но с другой стороны там оказалось целое созвездие крупных учёных профессоров: хирург Валентин Феликсович Войно-Ясенецкий (епископ Лука), невропатолог Михаил Алексеевич Захарченко, терапевты Александр Николаевич Крюков и Иосиф Абрамович Кассирский, бактериолог проф. Алексей Дмитриевич Греков, инфекционист Н. Н. Клодницкий, дерматовенеролог Анатолий Ильич Лебедев.

Проф. А. Д. Греков (1873—1957) родился в Новочеркасске, закончил (1897) с отличием ВМА. В порядке «отработки за стипендию» выбрал Мерв (Мары), где организовал лабораторию, пытался разобраться в этиологии кожного лейшманиоза. С 1911 г. — в Ташкенте. Создал (1918) первую в Средней Азии краевую баклабораторию, с 1921 г. — Краевой бактериологический институт. Зав. кафедрой микробиологии Туркестанского университета в 1920—1933 гг.

Нами изучена по архивным материалам работа туркестанских врачей в борьбе с кожным лейшманиозом. Большой вклад внесли ташкентские врачи М. Х. Батыршин, Скопнин, Н. Ф. Войцеховский, Тимофеев, сырдарьинские — С. С. Завадовский, Э. О. Околов, зерафшанский — Е. Липский, самаркандский — С. Ноткин, нукусский — Э. Джалладянц, ординаторы Ташкентского госпиталя В. М. Образцов, Самаркандского — Дмитриев и др. Члены Общества естествоиспытателей и врачей Туркестанского края Сатинский, А. Л. Шварц, Б. А. Стекольников изучали кожный лейшманиоз [1, 2, 4, 5].

Огромна роль медицинских экспедиций из России. В Бухару и Ашхабад прибыла (1912) экспедиция проф. О. В. Петерсена. По его назначениям больным распространённым кожным лейшманиозом вливали сальварсан с хорошими результатами. В Бухаре при осмотре около 100 жителей одной улицы, считавшихся больными лепрой и не имевших права доступа в другие части города, проф. О. В. Петерсен установил у всех них диагноз витилиго и жители были отпущены из изоляции. Учёный сообщил врачам о достижениях науки, оставил большой запас сальварсана, вёл переписку с врачами Бухары.

Представитель русской администрации в Бухаре А. Сомов писал, что врачи Туркестана «…почувствовали себя приобщёнными к общим научным интересам благодаря необыкновенной энергии и глубокой вере в науку прибывших из России учёных». В работах 1911—1912 гг. по кожному лейшманиозу проф. О. В. Петерсен отстаивал приоритет П. Ф. Боровского.

Экспедиция Института экспериментальной медицины (С.-Петербург) работала в Туркестане с марта 1913 г. полгода. Её руководителем был крупный паразитолог Василий Ларионович Якимов (1870—1940). Детство и юность учёного были полны лишений. Вместе с женой бактериологом Ниной Карловной Коль-Якимовой (1880—1912) работал у Эмиля Беринга, в 1911—1912 гг. был ассистентом у Пауля Эрлиха. Изучали лейшманиоз собак в Тунисе В. Л. Якимов и Н. К. Коль-Якимова ещё в 1911 г. Они первые получили культуры L. canis, заразили белых мышей и крыс. На могиле Н. К. Коль — Якимовой Пауль Эрлих сказал: «…она сумела завоевать сердца всех, с кем … приходила в соприкосновение. Для всех … была образцом по умению делить свою жизнь между мужем и наукою» (Русский врач 1912; 42:1774).

В начале апреля 1913 г. начальник ташкентского госпиталя полковник Малинин познакомил П. Ф. Боровского с В. Л. Якимовым. Тот был невысоким, ко-

ренастым, с небольшой подстриженной клинышком бородкой, внимательными серыми глазами из-под стёкол пенсне. П. Ф. Боровский подарил В. Л. Якимову препарат 1890-х гг. И тот воочию убедился в приоритете П. Ф. Боровского и отстаивал его (1915).

Членами экспедиции состояли также Н. И. Шохор, К. Н. Семёнов, А. П. Демидов, С. И. Сакович, Т. А. Колпакова, З. А. Иванова, М. Ф. Корнилова. Ветеринарный врач Н. И. Шохор провёл опыт самозаражения кожным лейшманиозом. Обширный труд В. Л. Якимова, Н. И. Шохора был опубликован в журнале «Дерматология» (1914, № 8—10).

В диссертации и капитальной монографии «Труды экспедиции по изучению тропических болезней и животных Туркестанского края в 1913 г. Т. I. Лейшманиозы» (1915) В. Л. Якимов отметил существование двух разновидностей Leishmania tropica — varietas major и varietas minor, но указал: «Мы не можем пока сказать, соответствуют ли этим двум разновидностям особые клинические формы заболевания». В. Л. Якимов не мог дать ответа на поставленный им самим вопрос, но указал, как на характерную особенность приуроченность каждой разновидности к определённым географическим пунктам. Так, в Бухаре, Самарканде и Ашхабаде ему встречалась главным образом L. tropica minor, в Термезе же преобладала L. tropica major. Термин «кожный лейшманиоз» в России был введён В. Л. Якимовым с сотрудниками [6].

Заместителем председателя Союза врачей был врач-терапевт Лев Васильевич Ошанин (1884—1961). Родился и жил в Ташкенте, работал в городской больнице. В 1903—1914 гг. учился в Петербургском университете и ВМА, где и начинал работать врачом. Военный врач Анатолий Петрович Березский (1878—1945) был неординарным врачом-бессеребреником. Замечателен тем, что за все годы врачебной деятельности не имел ни одного платного пациента. С 1925 г. лечил сотрудников Ташкентского трамвайного депо. Обслуживание членов семей не входило в его обязанности. Тем не менее в любое время дня и ночи, и в будние, и в выходные дни, спешил по первому зову на квартиру к больному.

Союз врачей участвовал и в борьбе с проституцией. Так, в документе от 16.05.1918 г. за подписью В. Ф. Войно-Ясенецкого речь идёт о регистрации и осмотрах проституток (ГА НТМД РУз, ф.10, оп.13, д. 39, л. 203). По решению Наркомздрава ТАССР В. Ф. Войно-Ясенецкий, П. Ф. Боровский, Г. Н. Броверман А. Д. Греков организовали Краевую (среднюю) медицинскую школу (осень 1918 г.).

Далее она была реорганизована (12.1919) в медицинский факультет. Был образован Туркестанский Государственный университет (1920) с медицинским факультетом (1920). Туркестанская Автономная Советская Социалистическая Республика (ТАССР) остро нуждалась в кадрах.

Поезд из Москвы с профессорами и преподавателями 52 дня прорывался сквозь огненное кольцо фронтов. П. Ф. Боровский вместе с известными ташкентскими врачами встретили эшелон из Москвы. П. Ф. Боровский был избран (11.1920) зав. кафедрой госпитальной хирургии.

Страшный голод на Волге гнал в Ташкент, «город хлебный», толпы беженцев с дистрофией, цингой, пеллагрой. Было много больных сифилисом, туберкулёзом. Больницы были переполнены, трупы лежали возле больниц. Не хватало персонала, продуктов питания, медикаментов. Голодные лошади не в состоянии были своевременно вывозить нечистоты.

Бывали случаи, когда ОГПУ, военные необоснованно обвиняли врачей, руководство медфака в умышленном неоказании должной помощи красноармейцам. Обвинения сопровождалось арестами, разбирательствами. Обстановка была очень сложной и напряжённой.

Студенчеству были даны очень большие полномочия. Список выдвинутых кандидатур на должности ректора, руководителей учебной, финансовой, хозяйственной частей, в который входили профессора, деканы, преподаватели, подлежал обязательному утверждению студенческим комитетом, в состав которого входили члены партии большевиков и комсомольцы. Выдвигался проректор со стороны студенчества. Проводились так называемые чистки, причём «вычищали» и преподавателей по инициативе студентов.

Зав. кафедрой нервных болезней проф. М. А. Захарченко, зав. кафедрой нормальной анатомии проф. И. П. Рождественский (1878—12.1921), владевший узбекским языком студент Вознесенский обходили очаги сыпного тифа в старогородской части Ташкента. И. П. Рождественский погиб от сыпного тифа.

Туркестанское медицинское общество было организовано проф. М. А. Захарченко, он же был длительное время его председателем. Товарищем председателя был П. Ф. Боровский. М. А. Захарченко добился разрешения на издание «Туркестанского медицинского журнала».

Журнал испытывал огромные материальные трудности, временами работа прекращалась. Редакция выразила признательность проф. А. И. Лебедеву и ещё нескольким авторам за материальную помощь журналу. Редакция находилась в тесном помещении на ул. Первомайской (ныне ул. Шахрисябс).

На заседании РСДО до отъезда в Ташкент А. И. Лебедев (ВМА) выступал со множеством докладов, в том числе «К вопросу о пендинской язве». Ему было предложено организовать и возглавить кафедру кожных и венерических болезней ТГУ. В доцентской лекции, прочитанной в ВМА перед занятием кафедры в Ташкенте, А. И. Лебедев рассказал о морфологических различиях возбудителей кожного лейшманиоза, сообщённых ему акад. Е. Н. Павловским.

В Ташкенте А. И. Лебедевым был начат целый ряд экспериментальных работ с животными (прививки кожного лейшманиоза). Учёный предложил свою классификацию кожного лейшманиоза по морфологическим признакам. На 79-м заседании Туркестанского научного медицинского общества 22.01.1923 г.

проф. П. Ф. Боровский и проф. А. И. Лебедев обсуждали классификацию кожного лейшманиоза, морфологические элементы при нём. Проф. А. И. Лебедев демонстрировал созданную им коллекцию муляжей кожного лейшманиоза [2].

Первый научный съезд врачей Туркестанского края (Ташкент, 23—28.10. 1922) проходил в Доме Советов. Был заслушан (24.10.1922) доклад ассистента проф. А. И. Лебедева Б. Н. Деревщикова «О лечении кожного лейшманиоза хинной мазью». Ординатор А. И. Лебедева М. И. Каплан сообщил о «Редком случае кожного заболевания». Прозвучали доклады П. Ф. Боровского, А. И. Лебедева, В. Ф. Войно-Ясенецкого, А. Д. Грекова, И. А. Кассирского, Н. Н. Клодницкого, М. М. Федоровича и др. (ЦГА РУз, ф. 40, оп. 1, ед. хр. 271, л. 1). Асс. В. Н. Деревщиков был одновременно помощником главврача Краевой клинической больницы (ф. 40, оп. 1, ед. хр. 274, л. 22.).

Атлетического телосложения, проф. А. И. Лебедев легко поднимал очень большие тяжести (до 18 пудов). В то время спортивная борьба (классическая или греко-римская) была очень популярна. Проф. А. И. Лебедев успешно выступал на арене Ташкентского цирка в качестве борца. Он выходил на борцовский ковёр в черной маске, как было принято в то время, и оставался непобедимым.

В состоянии депрессии проф. А. И. Лебедев утром 20.09.1923 г. принял большую дозу морфия и скончался, похоронен возле церкви. Могила не сохранилась. Памятник проф. А. И. Лебедеву из чёрного габбро установлен 20.09.2013 г. на могильном участке Л. В. Беловой-Рахимовой на старинном христианском кладбище № 1 (1-й комплекс слева от церкви). Могилы жены, дочери и внучки проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого находятся сразу за церковью.

После преждевременной смерти проф. А. И. Лебедева кафедру возглавил (1924—1931) проф. Исай Самойлович Мильман (1880—1957), одарённый учёный, философ, обладавший глубокими знаниями в самых разнообразных областях науки, владевший шестью иностранными языками. Его библиотека насчитывала тысячи экземпляров, содержала много редких изданий.

Начальником кожно-венерологического отделения госпиталя со второй половины 1920-х гг. был участник борьбы с басмачеством, зам. наркома (1920) здравоохранения Таджикистана, ассистент кафедры кожных и венерических болезней ТашИУВ Алексей Алексеевич Макарьин. Погиб в 1938 г.

Во время пребывания (1924) в Англии академик Евгений Никанорович Павловский (1884—1965) отстаивал приоритет П. Ф. Боровского. Портрет учёного был помещён в галерею выдающихся паразитологов в Молтеновском институте Кембриджского университета. А известный паразитолог Л. М. Исаев (1932) даже предложил род Leishmania переименовать в Borowskia.

Проблемой лейшманиоза занимался паразитологический отдел Краевого бактериологического института под руководством представителя научной школы проф. Е. И. Марциновского Николая Ивановича Ходукина (1896—1957). Холодной зимой 1924—1925 гг. в двух нетопленых комнатках лаборатории больной туберкулёзом Н. И. Ходукин неустанно работал и поздней ночью, и в выходные дни. Организовал настоящую охоту за москитами. Было подтверждено, что лейшманиоз «прилетает к людям на крыльях».

Председатель II научного съезда врачей Средней Азии (26—30.05. 1925) проф. П. Ф. Боровский подчеркнул тесную связь науки с жизнью. На III научном съезде врачей Средней Азии (Ташкент, 12. 1928) Н. И. Ходукин, Б. Н. Деревщиков доложили о «Внутрикожной пробе при кожном лейшманиозе». На III Всесоюзном съезда по борьбе с венерическими болезнями (Ленинград, 1—7.06.1929) был заслушан программный доклад И. С. Мильмана (Ташкент) «Внутрикожная реакция при восточной язве».

Уроженец Нового Маргелана (Фергана), академик И. А. Кассирский (1898—1971), прошедший путь от ординатора до зав. кафедрой тропических болезней Ташкентского МИ, занимался и проблемой кожного лейшманиоза. В последующем он стал зав. кафедрой терапии (затем гематологии) ЦИУВ, лечащим врачом первых лиц государства и их семей.

Работа П. Ф. Боровского военным врачом обусловила такие его качества, как собранность, строгую требовательность, огромную ответственность за вверенное дело. Учёный обладал редкой обаятельностью, сердечностью и добротой, отзывчивостью. Никогда не ссылался на занятость обратившимся к нему за помощью сотрудникам, а тут же оказывал её. Знания он передавал таким образом, что его ученики не стеснялись своего незнания. По словам И. А. Кассирского, П. Ф. Боровский отличался высокой врачебной добросовестностью, исследовал больных долго, без напряжения, с любовью, его диагностика была превосходной, и терапевты учились у П. Ф. Боровского.

Фото 1. Проф. П. Ф. Боровский (сидит 2-й слева) среди сотрудников хирургической больницы Красного полумесяца. Сидит 1-я слева — м/с Елена Сергеевна Орлова (1902—1930). Ташкент. 1929 г. Из личного архива Т. И. Орловой (1929—2012).

На рабочем столе П. Ф. Боровского всегда стоял микроскоп. Пил учёный зелёный чай, который любил заваривать сам. П. Ф. Боровский являлся председателем общества врачей Ташкента (с 1920 г.), Героем Труда УзССР (1927), был награждён орденом Трудового Красного Знамени (1932).

Председателем (1917—1920) Союза врачей, главным врачом (1917—1919) и зав. (1917—9.06.1923) хирургическим отделением городской больницы (Красного Креста), зав. (1920—1923) кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии МИ, профессором (1935—07.1937) Института усовершенствования врачей был феноменально одарённый хирург, священник (1921), архиепископ (1923), фанатичный догматик православия, впоследствии причисленный Православной Церковью к лику Святых — проф. Валентин Феликсович Войно-Ясенецкий (Святитель Лука).

Создал превосходные рисунки и наглядные пособия по топографической анатомии. Читал лекции и ходил в рясе с большим крестом на груди, в предоперационной висела икона. В. Ф. Войно-Ясенецкий — автор «Очерков гнойной хирургии» (1934, 1946, Сталинская премия) и других трудов, 11 томов проповедей. Иногда подписывался как Войно. На архиерейскую службу и возвращаясь с неё, Святитель Лука величественно шествовал, благословляя народ, с длинными волосами до плеч, в монашеском облачении, в клобуке и с посохом в руке. Одеснуя (справа), ошуя (слева) от него шли священники.

В то время борьбы с религией и насаждения атеизма В. Ф. Войно-Ясенецкий подвергался гонениям, ссылкам, бывал в заключении, прошёл тернистый путь. Поразительно, но дочь Елена, санитарный врач в Ташкенте, и три сына Святителя Луки выросли атеистами.

Талантливый экспериментатор, учёный с мировым именем, зав. кафедрой физиологии проф. Иван Петрович Михайловский выдвинул множество незаурядных идей: отмывание крови от микробов, создание растворов для консервирования сердца теплокровных животных, оживление и др. Впоследствии эти направления развились в отрасли: гемодиализ, реанимацию.

Последние 5 лет своей жизни работал над проблемой «обновления организмом его крови средствами самого организма»; над оживлением мёртвых тканей, умертвляя животных (опыт с обезьяной), а затем возвращал к жизни переливанием крови и другими способами. Забальзамировал труп своего 14-летнего умершего сына и хранил его пять лет без признаков разложения у себя на кафедре, пытаясь оживить, вплоть до своей гибели.

Учёный получил приглашение прочесть доклад на международной конференции в Бостоне (Америка) 23.08.1929 г. Но 5.08.1929 г. застрелился у себя дома, как будто по причине ревности к молодой жене. Чтобы помочь похоронить проф. И. П. Михайловского достойно, а не за оградой кладбища как самоубийцу, проф. В. Ф. Войно-Ясенецкий дал заключение о наличии у того душевной болезни, чем навлёк на себя преследования со стороны следствия, т. к. виновной признали жену. На вертикальной плите красного гранита на могиле выбита надпись: «И. П. Михайловскому, основоположнику учения об оживлении организма».

Можно предположить, что 20—22.09.1923 г. аналогичное заключение о смерти проф.А.И.Лебедева было выдано невропатологом проф.М.А.Захарченко. Проф. В. Ф. Войно-Ясенецкий в сентябре 1923 г. был в тюрьме. После очередной ссылки ему в Ташкенте работу не дали. В мае-июле 1934 г. в г. Андижане учёный заразился москитной лихорадкой (паппатачи). Произошла отслойка сетчатки левого глаза, а в последние годы жизни Святитель Лука ослеп.

В газете «Правда Востока»(9.04.1936) была опубликована статья, подписанная хирургами: наркомом здравоохранения проф. И. И. Орловым, проф. Г. А. Ильиным, проф. М. А. Астровым. Выдающийся учёный был обвинён в знахарстве. Там же в ответной статье (10.07.1936) проф. В. Ф. Войно-Ясенецкий писал, что каталазмы с чернозёмом и набором трав при фурункулах, карбункулах, инфицированных ранах и других гнойных процессах оказывают хорошее действие. Однако продолжение работы в этом направлении было запрещено. А ведь В. Ф. Войно-Ясенецкий был на пороге открытия пенициллина: действующим веществом являлись продукты деятельности плесеней чернозёма.

Через 4 дня после юбилейного заседания (11.12.1932), посвящённого 45-летию его деятельности, в 2 часа ночи 16.12.1932 г. П. Ф. Боровский скончался от разрыва аневризмы аорты. А предыдущую ночь провёл без сна из-за сильных болей в сердце, но целый день интенсивно работал. П. Ф. Боровский жил один на улице Гоголевской в доме 75. Л. В. Белова-Рахимова с трудом разыскала заброшенную могилу проф. П. Ф. Боровского и начала уход за ней.

Фото 2. Л. В. Белова-Рахимова разыскала заброшенную могилу П. Ф. Боровского и начала уход за ней. Ташкент, 2013 г.

Литература

1. Белова Л. В. К истории борьбы с заразными кожными болезнями и сифилисом в Туркестане (1867—1916). Вестн. дерматол. 1985; 8: 75—78.
2. Белова-Рахимова Л. В., Прохоренков В. И. История венерологии, дерматологии, лепрологии России и СССР (1900—1959 гг.). Красноярск, 2013: 491.
3. Боровский П. Ф. Кожный лейшманиоз. М.: Медгиз, 1949: 70.
4. Журналы Совета Туркестанского Генерал-Губернатора 1910 г. ЦГА РУз. ф. 717; оп. 1; ед. хр. 45.
5. Общество естествоиспытателей и врачей Туркестанского края. Протоколы и труды. Ташкент, 1914.
6. Труды экспедиции по изучению тропических болезней людей и животных Туркестанского края в 1913 г. Лейшманиозы. Петроград, 1915; Т. I.

ТРОФИЧЕСКИЕ ЯЗВЫ, ОСЛОЖНЕННЫЕ ЭКЗЕМОЙ: ПАТОГЕНЕЗ, ЛЕЧЕНИЕ

Е. С. Калинкина
Российский Университет Дружбы Народов, г. Москва

Несмотря на многочисленные исследования и попытки лечения трофических язв, осложненных микробной экземой (ТЯМЭ), до сих пор остается открытым вопрос оптимизации терапии данной патологии. Отсутствие преемственности между врачами смежных специальностей, таких как хирурги и дерматовенерологи, занимающимися этой проблемой, а также отсутствие стандартизованного подхода к терапии усложняет выбор оптимальной тактики ведения пациентов с ТЯМЭ. Нарастание числа обращений населения к врачу с длительно незаживающими и часто рецидивирующими язвами, снижающими качество жизни пациентов, в том числе работоспособного возраста, несомненно, делает эту проблему актуальной и по сей день. Одним из осложнений трофических язв является их бактериальное обсеменение с формированием микробной экземы. Микробная экзема усложняет течение трофических язв, удлиняет сроки реабилитации пациента и снижает трудоспособность.

По статистике в РФ ежегодное обращение взрослого населения с осложненными формами трофических язв растет и достигает 1—2% (Жуков Б. Н. и соавт., 2003; Савельев В. С.,2001; Хохлов А. М., 2002; Ruckley C. V., 1986; Levy E. P., 2000), из них в 1,6—3,5% случаев тяжесть заболевания связана с присоединением микробной обсемененности. По данным Минэкономразвития РФ это обусловлено как увеличением прожиточного минимума, так и переходом к частной системе здравоохранения, что приводит к неизбежному росту доли бедного населения и соответственно невозможности своевременного оказания качественной медицинской помощи.

Язва (ulcus) — дефект кожи или слизистой оболочки, для которого характерно хроническое течение без склонности к спонтанному заживлению. Среди многочисленных гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей трофические язвы занимают особое положение ввиду их широкого распространения и сложности лечения (В. С. Савельева, А. И. Кириенко, 2008).

Считается, что трофические язвы развиваются в результате расстройств крово-, лимфообращения или нарушения иннервации, приводящих к нарушениям питания тканей (заболевания или повреждения периферической или центральной нервной системы). Так, хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей является наиболее частой причиной образования трофических язв у женщин в 25—35% и в 10—15% мужчин, при этом частота декомпенсированных форм хронической венозной недостаточности колеблется от 15 до 50% (В. С. Савельев, 1996,1998; G. Jantet, 1997). Подтверждено это также результатами скрининга ХВН в Санкт-Петербурге, при котором трофические язвы стоп выявлялись у 3,1% больных (В. Б. Бреговский,2006). По мнению Moneta G. et al., 1999; Nicolaides A. N. et al., (1993) варикозная болезнь вен нижних конечностей — наиболее часто встречающаяся форма проявления хронической венозной недостаточности нижних конечностей, распространенность ее достигает 33%. Ханевич М. Д., Хрупкина В. И. (2003) считают, что патогенетически обусловленной причиной трофических язв нижних конечностей в 86% случаев являются также посттромбофлебитическая (ПТФБ) и варикозная (ВБ) болезни.

Этиопатогенез трофических язв

Этиология и патогенез трофических язв чрезвычайно разнообразны и на наш взгляд было бы правильным придерживаться мнения что у каждого больного своя индивидуальная причина развития данной патологии обусловленная особенностями организма конкретного больного.

Ещё в 1860 году Samuel обосновал теорию трофической функции нервной системы, отстаивая существование самостоятельных трофических нервов, способных воздействовать центробежным путем на ткани, регулируя их нутритивные процессы. В 1924 г. И. П. Павлов подтвердил взгляд Samuel о трофических нервах и в опытах на животных сам наблюдал трофические расстройства в костях, коже и слизистых оболочках.

В современных представлениях, кожная язва является осложнением какого-либо заболевания и не является самостоятельной патологией. Она может являться следствием патологии со стороны сосудистой системы, инфекционных заболеваний, травм, общих заболеваний и других факторов.

Наиболее полная классификация язвенно-эрозивных поражений кожи по этиологии описана В. С. Савельевым и соавторами:

1. Язвы, обусловленные хронической венозной недостаточностью на фоне:
   - посттромбофлебитической болезни;
   - варикозной болезни;
   - врождённых венозных ангиодисплазий, синдрома Клиппеля-Треноне.
2. Язвы, обусловленные заболеваниями артерий нижних конечностей (ишемические язвы):
   - на фоне макроангиопатий:
   - облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей;

- облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера — Винивартера),
- •постэмболическая окклюзия артерий нижних конечностей.
- на фоне микроангиопатий:
- диабетические;
- гипертензионно-ишемические язвы (синдром Мартореля).

3. Язвы, вызванные артериовенозными фистулами:
   - врождёнными (синдром Паркса Вебера);
   - посттравматическими.
4. Язвы на фоне нарушений лимфатического оттока:
   - первичные лимфедемы (болезнь Милроя и др.);
   - вторичные лимфедемы (после перенесённой рожи, оперативных вмешательств, лучевой терапии и др.);
   - лимфедема на фоне филяриоза и др.
5. Посттравматические язвы:
   - после химических, термических поражений и электротравмы;
   - вследствие механических и огнестрельных повреждений мягких тканей;
   - вследствие укусов человека, животных и насекомых;
   - остеомиелитические;
   - декубитальные;
   - ампутационных культей стопы, голени, бедра;
   - послеоперационных рубцов (рубцово-трофические язвы);
   - постинъекционные;
   - лучевые.
6. Нейротрофические язвы:
   - вследствие заболеваний и повреждений головного и спинного мозга;
   - вызванные повреждениями периферических нервных стволов;
   - на фоне инфекционных, врождённых, токсических, диабетических и других полинейропатий.
7. Язвы, возникающие на фоне общих заболеваний:
   - системных болезней соединительной ткани (коллагенозов) и сходных с ними болезней и синдромов (ревматоидного полиартрита, системной красной волчанки, дерматомиозита, склеродермии, узелкового периартериита, болезни Рейно, гранулематоза Вегенера, болезни Крона, антифосфолипидного синдрома, криоглобулинемии, гангренозной пиодермии и др.)

В руководстве (Флебология, 2001) под редакцией академика В. С. Савельева приводится следующая примерная этиологическая частота трофических язв:

- Варикозные 52%
- Артериальные 14%
- Смешанные 13%
- Посттромбофлебитические 7%
- Посттравматические 6%
- Диабетические 5%
- Нейротрофические 1%
- Прочие 2%.

В то же время Бабаджанов В. Р. и Васютков В. Я. в материалах Международной конференции Российских ангиологов и сосудистых хирургов (Ярославль, 2002) отмечали, что основной причиной развития язв является ранее перенесенный тромбоз глубокой венозной системы (58,7—68,0%).

Оболенский В. Н. и соавторы (2000) выделили по этиологии следующие трофические язвы:

- венозные (хроническая венозная недостаточность (ХВН) при варикозной болезни (ВБ) и/или посттромботической болезни (ПТБ));
- артериальные (хроническая артериальная недостаточность (ХАН) при облитерирующих заболеваниях артериального русла);
- диабетические (на фоне диабетической микро-, макроангиопатии и нейропатии при синдроме диабетической стопы (СДС));
- гипертонические (синдром Марторелла — локальные артериовенозные шунты);
- при системных заболеваниях [болезни крови, обмена веществ, коллагенозы, васкулиты — например, ливедо-васкулит (обусловленный одновременно васкулитом и тромбозом мелких сосудов: характерно сочетание геморрагической сыпи и ливедо с болезненными язвами ног; чаще всего встречается идиопатическая форма заболевания; кроме того, ливедо-васкулит наблюдают при СКВ, антифосфолипидном синдроме, системной склеродермии, криоглобулинемии и криофибриногенемии) или кожная некротизирующая форма криоглобулинемического васкулита (КГВ)];
- нейротрофические (при деиннервации на фоне заболеваний или травм нервных стволов в зонах избыточного давления (НЯ));
- рубцово–трофические (образующиеся на поверхности послеоперационных или посттравматических рубцов);
- фагеденические (прогрессирующая эпифасциальная гангрена);
- застойные (образуются на фоне недостаточности кровообращения (НК) и отечного синдрома при сердечно–сосудистой патологии, достаточно быстро регрессируют при компенсации основного заболевания и купировании отеков);
- пиогенные (на фоне гнойных заболеваний кожи конечностей при несоблюдении правил личной гигиены, как правило — у асоциального контингента);
- специфические и инфекционные (сифилитические; туберкулезные (болезнь Базена); лепрозные; язва Бурули — инфекционная тропическая болезнь, вызываемая Mycobacterium ulcerans; тропическая язва или язва Нага — кожное заболевание, часто встречающееся в регионах с влажным тропическим климатом; характеризуется появлением большой открытой, покрытой струпьями язвы на месте недавно полученной раны или ссадины чаще всего на ногах; тропические фагеденические язвы; лейшманиоз, риккетсиоз; онхоцеркоз);

- малигнизированные (новообразования кожи);
- при токсическом эпидермальном некролизе Лайелла (самая тяжелая, порой смертельная форма лекарственной токсидермии — острое началом и отслойка всех слоев эпидермиса на 30% поверхности тела и более; у взрослых синдром Лайелла чаще всего обусловлен лекарственными средствами — противосудорожными средствами, сульфаниламидами, аминопенициллинами, НПВП и аллопуринолом; риск повышен у иммуноскомпроментированных больных; характерен положительный симптом Никольского — при легком потирании здоровой кожи происходит десквамация эпидермиса и обнажение мокнущей поверхности; могут присоединяться токсико–аллергические поражения сердца, печени, органов брюшной полости, почек);
- при врожденных пороках развития сосудистой системы — ангиодисплазиях;
- лучевые;
- язвы, развившиеся вследствие воздействия физических факторов (ожоги и отморожения);
- артифициальные (искусственные язвы с целью симуляции и членовредительства).

Основными доказанными патогенетическими механизмами нарушений трофики при ХВН по мнению Савельева В. С. и соавт. (2000) являются:

- лейкоцитарный захват (trapping) — значительное возрастание количества лейкоцитов в венах и венулах пораженной конечности;
- окклюзия сосудов микроциркуляторного русла вследствие сладжирования и образования микротромбов;
- активация лейкоцитов и их пенетрация в окружающие ткани;
- экстравазальная полимеризация фибриногена в виде фибриновой «манжетки» вокруг венозного и артериального колен капилляров;
- отек мягких тканей, следствием которого является увеличение расстояния между капиллярами и ухудшение метаболических процессов.

Более развернутый патогенез представлен T. Cheatle, H. Scott (1998), в котором учтены также длительно существующую флебогипертензию, В результате дисбаланс между гидростатическим и коллоидным осмотическим давлением формируется отек. Дисфункция эндотелия микроциркуляторного русла сопровождается трансэндотелиальной миграцией лейкоцитов. Имеющиеся на поверхности эндотелиальных клеток адгезивные молекулы выборочно связываются с определенными типами лейкоцитов (Т-лимфоциты и макрофаги). Фиксированные в капилляре лейкоциты становятся причиной обструкции сосуда, снижения капиллярного кровотока и развития микронекрозов тканей. Выделяющиеся из активированных лейкоцитов токсичные метаболиты и протеолитические ферменты приводят к развитию хронического воспаления и непосредственно влияют на развитие некроза кожи. Кроме того, экстравазация белка в перевазальное пространство приводит к накоплению фибрина в тканях с образованием “фибриновых манжет” вокруг капилляров, что усугубляет метаболические нарушения в тканях, стимулируя эпидермальный некроз. (рис. 1).

Трофические язвы значительно осложняют течение ХВН в 15—18% случаев (Е. Г. Яблоков и соавт., 1999; В. С. Савельев и соавт., 2000), а присоединение микробной экземы еще больше усугубляют патологический процесс (Баткаев Э. А., Аскеров Н. Г., Светухин А. М., Махулаева А. М., Малина В. Н., 2007).

Этиопатогенез микробной экземы

Экзема — хроническое рецидивирующее аллергическое заболевание кожи, характеризующееся полиморфизмом морфологических элементов сыпи. Это наиболее распространенное кожное заболевание, со-

Рис. 1. Патогенез трофических расстройств при хронической венозной недостаточности (ХВН)

ставляющее, по данным отдельных авторов, до 30—40% среди аллергических заболеваний кожи (Баткаев Э. А., 2007; Charles J., Pan Y., Miller G., 2011). Термин «экзема» начали применять за два века до нашей эры, для обозначения различных остро возникающих дерматозов (Перламутров Ю. Н. и др., 2009).

Классификация экземы (Баткаев Э. А., 2007):

1. Истинная (идиопатическая) экзема
   - пруригоподобная;
   - дисгидротическая;
   - роговая (тилотическая).
2. Микробная экзема
   - микотическая;
   - нуммулярная;
   - паратравматическая;
   - интертригинозная;
   - варикозная (гипостатическая);
   - сикозиформная;
   - экзема сосков и пигментного кружка женщин.
3. Себорейная экзема.
4. Детская экзема.
5. Профессиональная экзема.

По срокам течения выделяют острую экзему — до 3 месяцев, подострую — от 3 до 6 месяцев и хроническую — более 6 месяцев.

Микробная экзема (по МКБ X пересмотра L-30.3 — инфекционная экзема, инфекционный дерматит) — часто встречающееся заболевание кожи, формирующееся в результате взаимодействия сложного комплекса этиологических и патологических факторов. Дерматоз часто наблюдается у людей пожилого возраста. Микробная экзема возникает в результате сенсибилизации к микробному антигену (стрептококки, стафилококки), условно-патогенной микрофлоре (Candida, Rhodotorula, Malassesia furfur и др.), истинным дерматофитам и продуктам их жизнедеятельности на фоне изменения нейроэндокринной и иммунной систем. По данным В. Г. Арзуманян и соавт. (2004), у 80% больных микробной экземой с поверхности кожи в значительном количестве был обнаружен S. aureus, у 14% — S. haemolyticus, у 6% — S. epidermidis, у 44% — Candida (более 1000 КОЕ/дм^2 кожи), у 27,8% — Rhodotorula и у 11,1% — Cryptococcus.

В норме микрофлора кожи взаимодействуя с патогенными микробами и противостоит им. В основе этого феномена лежат антагонистические отношения между различными видами бактерий. Микробиоценоз кожи здоровых людей содержит стафилококки, стрептококки, сарцины, дифтероиды, почвенные и грамположительные палочки, плесневые грибы и др. Стафилококки вырабатывают вещество, оказывающее бактерицидное действие на палочки бета-гемолитического стрептококка (Werfel T., 2009; Tanaka T., Saton T, Yokozeki H. 2009; Бакулев А. Л., Кравченя С. С., Мурашкин Н. Н., Игонина И. А., Епифанова А. Ю., Слесаренко Н. А., 2011). При микробной экземе обнаруживается выраженная повышенная реактивность кожи к компонентам эпидермиса и стрептококкам и в меньшей мере — к антигенам цельной кожи и стафилококкам. Частая трансформация хронических диффузных пиококковых поражений кожи у больных в микробную экзему связана с повышением специфической реактивности организма не только к пиококкам, но и к компонентам собственной кожи, в частности вследствие стимулирующего влияния пиококков на процесс аутосенсибилизации (Потекаев Н. С., 2006). Способность микробной флоры приобретать активные аллергизирующие свойства на фоне поливалентной аутосенсибилизации была доказана путем обнаружения сывороточных аутоантител к тканевым антигенам (Иванов О. Л., Заборова В. А., 2005).

Ведущее место в патогенезе микробной экземы отводится разнообразным иммунным нарушениям. Вторичная иммунная недостаточность при наличии инфекционных антигенных раздражителей проявляется персистенцией микробных и бактериальных антигенов с образованием патологических иммунных комплексов, вызывающих хроническое воспаление в эпидермисе и в дерме. Выявлена прямая зависимость между снижением активности иммуногенеза и нарастанием аллергического состояния (Лысенко О. В., Лукяньчикова Л. В., Подшивалова Т. В., 2010).

Доказана роль иммунологических нарушений в инициальных звеньях патогенеза экземы. Это проявляется в первую очередь клеточным иммунодефицитом по Т-системе иммунитета. Именно Т-лимфоцитарным иммунодефицитом объясняют в настоящее время первичную фазу сенсибилизации организма и/или кожи при экземоподобных состояниях (Маркова О. Н., 2004). Установлено, что у больных экземой выражена дисгаммаглобулинемия (избыток Ig G, Ig E и дефицит Ig M), уменьшено общее число функционально активных Т-лимфоцитов, снижено общее число Т-клеток, изменено соотношение хелперных и супрессорных субпопуляций, в связи с чем количество В-лимфоцитов увеличено. Наиболее выраженная иммунопатология была выявлена у больных, носителей изоантигенов А, М, N и резуса Б+. Подавление иммунных резервов кожи при наличии инфекционных антигенных раздражителей проявляется персистенцией микробных и бактериальных антигенов с формированием хронического рецидивирующего воспаления в эпидермисе и дерме. При этом возникают патологические циркулирующие комплексы, повреждающие собственные микроструктуры с образованием серии аутоантигенов, инициирующих формирование аутоагрессивных антител (Е. В. Файзуллина, 2009). У пациентов с микробной экземой имеется выраженный дисбиоз кожи в очагах поражения, проявляющийся снижением доли облигатных эпидермальных стафилококков до 40—50% и значительным возрастанием количества условно-патогенной и патогенной флоры, нередко встречаются ассоциации микроорганизмов и микоценозы (Lundell A. C., Hesselmar B., Nordström I. et al. 2009.) Повышенные титры стрепто- и стафилокиназы, стрептолизина-О

и стафилолизина, положительные кожно-аллергические реакции со специфическим антигеном, выявление сывороточных антител к тканевым антигенам подтверждают наличие аллергического состояния и сенсибилизацию к стрептококку и стафилококку у больных микробной экземой (Кубанова А. А., 2010).

Высокой обсемененности кожи микроорганизмами, вероятно, способствуют особенности рогового слоя при хронических дерматозах: увеличение выделения воды через эпидермис, существенное нарушение секреции сальных желез, нарушение кератинизации. Микробные аллергены обладают достаточно выраженной антигенной активностью, что ведет к сенсибилизации организма и способствует перестройке иммунного ответа. Микробная сенсибилизация является пусковым, поддерживающим и отягчающим фактором у больных экземой (Stollery N., 2009 Apr; 253)

Установлены генетические маркеры экзематозного процесса, они легли в основу современных представлений о механизмах реализации наследственной предрасположенности к развитию патологических состояний (Кубанова А. А., Васильева Л. Л., Алексеева Л. В., Дмитриева Н. Г., 1983). О генетической принадлежности свидетельствует положительная ассоциация у больных истинной экземой антигенов системы гистосовместимости HLA B22 и CW1.

Частой причиной развития микробной экземы, особенно в пожилом возрасте, является хроническая венозная недостаточность. Варикозная экзема развивается вторично по отношению к венозной гипертензии нижних конечностей. Обычно локализуется на боковых поверхностях голени и голеностопных суставах. Чаще встречается у женщин среднего и пожилого возраста. Быстро развивающаяся варикозная экзема (после глубокого венозного тромбоза) характеризуется отеком пораженного участка кожи, повышением его температуры, признаками микробной экземы. При постепенном развитии варикозной экземы (на фоне варикозного расширения вен голени) возникают: отек, пурпура, гемосидероз, диффузная пигментация, болезненные язвы с четкими границами, мелкие участки атрофии и депигментации. Больных беспокоит интенсивный зуд. Течение хроническое (О. Л. Иванов, А. Н. Львов).

Большое значение в патогенезе экземы имеют функциональное состояние центральной нервной системы, наличие очагов фокальной инфекции, патология со стороны эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта и обменные нарушения.

Лечение

Подход к лечению трофических язв, осложненных микробной экземой должен быть мульдидисциплинарным и направляться не только на ликвидацию местных проявлений патологического процесса, но и на устранение заболевания, прогрессирование которого привело к развитию кожного дефекта. Системное воздействие улучшает условия регионарного кровоснабжения, уменьшает нарушения метаболизма тканей и гипоксию.

Комплексное лечение больных микробной экземой включает в себя специфическую и неспецифическую терапию. Обязательно учитывают состояние внутренних органов и систем.

Проводится элиминация комплексов антиген-антитело и токсических метаболитов из организма путем детоксикационной терапии (гемодез, физиологический раствор, тиосульфат натрия, плазмоферез и др.), применении энтеросорбентов (лигносорб, микроцел), мочегонных средств.

В качестве десенсибилизирующей и гипосенсибилизирующей терапии назначаются препараты кальция (кальция хлорид, кальция глюконат). К методам неспецифической терапии, используемым при лечении микробной экземы, относятся применение антигистаминных препаратов. Рекомендуется терапия в сочетании с приемом блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов II—III поколений, блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов с антисеротониновой активностью или стабилизаторов мембран тучных клеток (лоратадин, ксизал, телфаст, кетотифен). А также назначаются иммунные препараты. Специфическую иммунотерапию больных микробной экземой проводят стафилоанатоксином, антистафилококковым гаммаглобулином, стафилококковой вакциной. Используют антибактериальные средства с предварительным посевом флоры и определением чувствительности к антибиотикам — антибиотики широкого спектра действия (усиленные и антистафилококковые пенициллины, цефалоспорины I—II поколения, аминогликозиды, макролиды, фторхинолоны). Учитывая высокую частоту микотической обсемененности поверхности язв, окружающей кожи, а также наличия у большинства больных микробной экземой микоза стоп и онихомикоза применяется системная и топическая антимикотическая терапия (Баткаев Э. А. и соавт., 2007)

В тяжелых случаях назначается супрессивная терапия кортикостероидными гормонами (преднизолон, дипроспан, кеналог). Проводится коррекция психогенных нарушений, обменных процессов, витаминотерапия.

С целью нормализациии психоэмоциональных состояний назначается седативная терапия, антидепрессанты, транквилизаторы (экстракт корня валерианы, афобазол, новопассит, сибазон, феназепам и т. д.).

Комплексное лечение трофических язв, осложненных микробной экземой, включает сосудистую терапию с использованием ксантинола никотината, трентала, дипрофена. Из средств общего воздействия показано назначение венотоников (троксевазина, флебодии или детралекса внутрь длительным курсом), средств, улучшающих микроциркуляцию (дезагрегантов) — специальных форм аспирина, пентоксифиллина, никотиновой кислоты и ее солей. В общепринятом комплексе лечебных мероприятий

особую роль играет местное лечение язв (В. Я. Васютков, В. Ю. Богачев,1999; В. С. Савельев с соавт., 2000; Ю. М. Стойко с соавт.,2001; F. J. Meyer et al., 2008). При местном лечении раны обязательно проведение хирургического туалета раны (перевязки), во время которых проводят максимальное удаление нежизнеспособных тканей, обработку раны растворами антисептиков, применение антибиотиков в виде специальных присыпок, кремов и мазей. В местном лечении применяются физиотерапия (УФО, ПУВА-терапия, иглорефлексотерапия); примочки и влажновысыхающие повязки с противовоспалительными, антибактериальными, вяжущими растворами, глюкокортикоидные мази, мази с антибиотиками.

Немаловажную роль играют общие принципы нормализации труда и отдыха, соблюдение гипоаллергенной диеты, санация очагов фокальной инфекции.

Пациентам с трофическими язвами показано использование методов немедикаментозной терапии — гипербарической оксигенации в специальной барокамере, плазмаферез и ультрафильтрация крови, внутрисосудистое ультрафиолетовое облучение крови.

Некоторыми авторами отводится особая роль в возможности коррекции патологического венозного кровотока по подкожным и перфорантным венам (Баранов Г. А., 2003, Батрашов В. А., 2009), что существенно затруднено при наличии открытой трофической язвы голени в виду высокого риска послеоперационных гнойных осложнений. В настоящее время нет единой точки зрения в вопросе очередности лечебных мероприятий в отношении трофической язвы и патологических вено-венозных рефлюксов (Лобанков В. М., 2008; Учкин И. Г., 2010; Кузнецов Н. А., 2000; Самохвалов И. М., 2010).

В последнее время в литературе описывается вытяжка хвойных растений, обладающих регенеративными, иммуномодулирующими, антиоксидантными свойствами, в связи с чем является актуальным оптимизация терапии с применением полипренолов в лечении трофических язв. Полипренолы являются предшественниками транспортного липида долихола, без которого невозможна нормальная дифференцировка клеток и регенерация тканей. Задача биомолекул полипренолов — это восстановление архитектоники тканей: восстановление структур клетки (мембран, рецепторов, митохондрий); контроль качества созревания белков в эндоплазматическом ретикулуме; восстановление межклеточных контактов; нормализация нейро-иммуно-эндокринной регуляции процесса регенерации.

В рамках нашего исследования мы проводим местное лечение мазью с полипренолами в совокупности с экзогенным воздействием монооксида азота (NO-плазма). Данный комплекс мероприятий обладает широким спектром воздействия на местные ткани: оказывают бактерицидное действие, улучшают регенерацию тканей, оказывают антиоксидантное, иммуномодулирующее, противовоспалительное действие, улучшают трофику местных тканей.

Литература

1. Баткев Э. А. Экзема Сборник «Избранные лекции по дерматовенерологии», М., 2007. Т. 1. С. 42—53
2. Баткаев Э. А., Аскеров Н. Г., Светухин А. М., Махулаева А. М., Малина В. Н. Комплексное лечение трофических язв голеней с перифокальной варикозной экземой, ассоциированной микотической инфекцией. «Вестник последипломного медобразования», 2007, № 3—4, С. 37—40.
3. Бакулев А. Л., Кравченя С. С., Мурашкин Н. Н., Игонина И. А., Епифанова А. Ю., Слесаренко Н. А. Микробная экзема: новые возможности комбинированной топической терапии // «Вестник дерматологов и венерологов», 2011; № 6. С. 98—104.
4. Баранов Г. А., Дунаев П. Г. Некоторые аспекты этиопатогенеза и диагностики хронической венозной недостаточности. Ярославль: Формат-принт, 2003.
5. Батрашов, В. А. Современные принципы лечения тромбозов глубоких, вен нижних конечностей / В. А. Батрашов, Ю. М. Стойко, О. Г. Сергеев и др. // Материалы 21-й международной конференции. Самара, 2009.
6. Васютков, В .Я., Богачев В. Ю. Венозные трофические язвы нижних конечностей // Русский медицинский журнал. — 1999. № 7.
7. Васютков В. Я., Проценко Н. В. Трофические язвы стопы и голени. М., 1993.
8. Иванов О. Л., Заборова В. А. Современные методы лечения язвенных форм дерматозов. Рос. журн. кожн. и вен. бол. 2005; 2: 7—13.
9. Иванов О. Л., Львов А. Н. Экзема. «Справочник дерматолога» //www.dermatolog4you.ru/
10. Кошелева И. В. Заборова В. А., Иванов О. Л. Оксид азота в современной дерматологии. Теоретические аспекты и опыт практического применения // Российский журнал кожных и венерических болезней 2004. N 5. С. 40—44.
11. Кротовский Г. С., Пекшев А. В., Зудин А. Учкин И. Г., Мосесов А. Г. Терапия экзогенным оксидом азота — новый метод стимуляции заживления трофических дефектов кожи на фоне хронической венозной недостаточности // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2001. № 3. С. 37—42.
12. Кубанова А. А., Васильева Л. Л., Алексеева Л. В., Дмитриева Н. Г. Состояние иммунной системы у больных экземой. Вестн. дерматол. и венерол. 1983; (8): 16—19 А. А. Кубанова, 1986.
13. Кубанова А. А., Клинические рекомендации/ Российское общество дерматовенерологов, четвертое издание переработанное и дополненное. 2010. Экзема — С. 273
14. Лысекно О. В., Лукяньчикова Л. В., Подшивалова Т. В. Применение тилорона при лечении микробной экземы на фоне трофических язв, «Клиническая дерматология и венерология», № 2, 2010. С. 85—89.
15. Маркова О. Н. Микробная экзема: клиника, патогенез и принципы лечения // Военно-мед. журн. 2004. № 7. С. 23—25.
16. Оболенский В. Н., Родоман Г. В., Никитин В. Г., Карев М. А. Трофические язвы нижних конечностей — обзор проблемы // РМЖ. 2009. Т. 17. № 25 (364). С. 1647—1662.

17. Перламутров Ю. Н., Ольховская К. Б. Переносимость и эффективность сехифенадина (гистафена) в комплексной терапии больных истинной экземойЖурнал «Клиническая дерматология и венерология» № 3, 2009. С. 46—48.
18. Потекаев Н. С. Экзема: аспекты истории и современные представления// Клиническая дерматология и венерология, 2006. № 4. С. 102—107.
19. Потекаев Н. С. Экзема: ремарки к современным представлениям. Клиническая дерматовенерология и дерматология, 2009; 1: 67—73.
20. Савельев В. С., Кириенко А. И. Клиническая хирургия национальное руководство в 3 т. М. ГЭОТАР-Медиа, 2008. Т. I. Серия Национальные руководства.
21. Савельев В. С., Кириенко А. И., Богачев В. Ю. Венозные трофические язвы. Мифы и реальность // Флеболимфология. 2000. № 11. С. 5—10.
22. Савельев В. С., Гологорский В. А., Кириенко А. И. и др. Флебология: Руководство для врачей (под. ред. В. С. Савельева). М.: Медицина, 2001.
23. Салимова Е. В., Куковинец О. С., Касрадзе В. Г., Галин Ф. З., Кучин А. В., Королева А. А. Окислительные превращения полипренолов // ХПС, 2003.
24. Салимова Е. В., Касрадзе В. Г., Куковинец О. С., Галин Ф. З., Кучин А. В., Макара Н. С., Карачурина Л. Т. Синтез эфиров полипренилуксусных кислот на основе полипренолов ели и березы и их биологическая активность // ХПС, 2003. № 3.
25. Санин А. В., Ганшина И. В., Судьина Г. Ф., Санина В. Ю., Кожевникова Т. Н., Пронин А. В., Наровлянский А. Н., Суханова С. А., Проскурина О. В., Митрохин Н. М. Фосфорилированные полипренолы — новый класс соединений с противовоспалительной и бронхолитической активностью // «Инфекция и иммунитет», 2011. С. 355—360.
26. Скрипкин Ю. К., Кубанова А. А. Экзема. В кн.: Кожные и венерические болезни. Под ред. Ю. К. Скрипкина, В. Н. Мордовцева. М., 1999.
27. Соколов А. Л., Лядов К. В., Стойко Ю. М. Монография «Эндовенозная лазерная коагуляция в лечении варикозной болезни». 2001.
28. Файзуллина Е. В. В помощь практическому врачу — Казанский медицинский журнал, 2009, выпуск 3.
29. Charles J., Pan Y., Miller G. Aus Fam Physician. Eczema. 2011 Jul: 40 (7): 467.
30. Lundell A. C., Hesselmar B., Nordström I. et al. High circulating immunoglobulin A levels in infants are associated with intestinal toxigenic Staphylococcus aureus and a lower frequency of eczema. Clin Exp Allergy 2009 May; 39 (5): 662—70.
31. Stollery N. Eczema. Practitioner 2009 Apr; 253 (1717): 33—5.
32. Werfel T. Classification, trigger factors and course of chronic hand eczema. Mmw forrtschr Med 2009 May 7; 151 (19): 31—4.
33. Tanaka T., Saton T, Yokozeki H. Dental infection assotiated with nummular eczema as an over-looked fokal infection. J Dermatol 2009 Aug; 36 (8): 462—5.

НАРУШЕНИЕ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АКТИВНОСТИ АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ И ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ КОРРЕКЦИЕЙ ВЫЯВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЙ

Н. Н. Омельчук, Р. Я. Татаринцева, И. Е. Писаревский, Д. С. Стаситите-Бунявичене, Г. Р. Златинская, А. А. Ухов

Российский Университет Дружбы Народов, г. Москва

Резюме. Неблагоприятные последствия техногенного загрязнения окружающей среды оказывают влияние не только на работающих на конкретном производстве, связанном с работой в сфере тяжелого машиностроения, но и на людей живущих далеко за его пределами.

Под влиянием факторов загрязнения внешней среды повышается интенсивность свободнорадикального окисления, в результате чего нарушается равновесие между процессами пероксидации липидов и защитной активностью антиоксидантной системы клетки.

Наши исследования посвящены изучению последствий воздействия на организм человека патологических факторов, связанных с работой в сфере тяжелого машиностроения.

Исследования показателей крови 90 рабочих тяжелой промышленности, работающих во вредных условиях труда и живущих в 3 городах России с различным фоном экологического загрязнения (г. Боровск Калужской области, г. Подольск Московской области, г. Воскресенск Московской области) показали повышение активности процессов свободно-радикального окисления разной степени. Установлено значительное повышение количества метаболита перекисного окисления липидов малондиальдегида (МД) в плазме крови рабочих г. Боровска Калужской области и г. Подольска Московской области и ослабление активности антиоксидантного фермента каталазы (К) в плазме крови жителей г. Подольска Московской области.

Для уменьшения негативного влияния оксидативного стресса на процессы гомеостаза организму требуется повышенное количество антиоксидантов.

Вторая часть данного исследования посвящена применению природного биомодулятора перги для коррекции выявленных нарушений у лиц, длительно работающих под влиянием вредных производственных факторов на предприятиях тяжелой промышленности.

В результате проведенных научных работ выявлено, что исследования продуктов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы являются информативными и могут быть использованы при обследовании и оценке состояния здоровья людей, подвергающихся воздействию сложных и неблагоприятных факторов окружающей среды.

Применение природного биомодулятора перги с целью коррекции вышеуказанных нарушений оказало положительное влияние на изучаемые нами биохимические процессы у обследованных и улучшение физического и психоэмоционального состояния.

Ключевые слова: антиоксидантная система, вредные условия труда, загрязнение внешней среды, перекисное окисление липидов, факторы эндогенного риска, метаболит, фермент каталаза, антиоксиданты, биомодуляторы, вредные факторы производства, пероксидация липидов, цветочная пыльца, перга, стресс.

Summary. Adverse consequences of technogenic pollution impact not only for working in a particular industry of heavy machine building, but also the people living far beyond its borders.

Under the influence of the factors of environmental pollution increases the intensity of free radical oxidation, resulting in disturbed equilibrium between the processes of lipid peroxidation and the protective activity of the antioxidant system of the cell.

Our research is devoted to the study of the effects on the human body pathological factors associated with work in the field of heavy machine building.

Studies of blood 90 workers from heavy industry, working in hazardous working conditions and living in 3 cities with different background environmental pollution (Borovsk town of Kaluga region, Podolsk town of Moscow region, Voskresensk town of Moscow region) showed increased activity of the processes of free-radical oxidation of various degrees. A significant increase in the number of metabolite of lipid peroxidation of malondialdehyde (MD) in plasma of blood of

workers living in Borovsk town of Kaluga region and Podolsk town of Moscow region and the weakening of the activity of the antioxidant enzyme catalase (K) in blood plasma of workers living in Podolsk town of Moscow region.

To reduce the negative impact of oxidative stress on the processes of homeostasis in the body requires an increased amount of antioxidants.

The second part of this research focuses on the use of natural biomodulator ambrosia for the correction of violations for those long-term operating under the influence of harmful factors on the enterprises of heavy industry.

As a result of research works revealed that the research products of lipid peroxidation and activity of antioxidant system are informative and can be used in the examination and evaluation of the health of people exposed to complex and adverse environmental factors.

The use of natural biomodulator ambrosia (perga) to correct the above violations has also had a positive impact on physical and psycho-emotional condition of patients.

Key words: antioxidant system, harmful, work, conditions, environmental, pollution, lipid peroxidation, factors, endogenous risk, metabolite, the enzyme catalase, antioxidants, biomodulators, industrial, lipid peroxidation, pollen, ambrosia (perga), stress.

Внимание ученых разных стран в течение длительного времени заботит воздействие на организм человека неблагоприятных факторов внешней среды, включая производственные вредности, поскольку неблагоприятные последствия техногенного загрязнения окружающей среды оказывают влияние не только на работающих на конкретном производстве, но и на людей живущих далеко за его пределами [1].

Этот вопрос сегодня остается актуальным, как и двадцать-тридцать лет назад, так как экологические вредности не улучшаются. Ученые пытаются найти защитные механизмы, чтобы предотвратить патологическое воздействие или скорректировать его с помощью доступных средств.

Нами проведены исследования, посвященные изучению последствий воздействия на организм человека патологических факторов, связанных с работой в сфере тяжелого машиностроения, с последующей коррекцией выявленных нарушений.

Неблагоприятные экологические и производственные факторы внешней среды неоспоримо влияют на состояние здоровья населения. Эпидемиологи установили, что два процента всех злокачественных опухолей возникают непосредственно под влиянием факторов загрязнения внешней среды и 4% — под влиянием профессиональных вредностей [2,3]. Однако, многие патологические процессы развиваются вне зависимости от качественных и количественных параметров действующих факторов и длительности периода их действия [4]. Нарушения разных звеньев гомеостаза организма человека, существующего под влиянием сложных и неблагоприятных условий внешней среды, в т. ч. иммунодефициты, цитопении, нарушения баланса между интенсивностью процессов перекисного окисления липидов и активностью антиоксидантной системы, чаше всего не указывают на развитие конкретного заболевания, но являются факторами эндогенного риска многих хронических неинфекционных заболеваний — атеросклероза, рака, сахарного диабета, ожирения и др. [5, 8, 9, 10, 11]. Целенаправленные многолетние исследования показали, что различные промышленные химикаты, действующие на родителей как вредные факторы производства, увеличивают риск заболевания раком и другими тяжелыми болезнями их детям [4, 7]. Вследствие долговременного действия химических факторов внешней среды, повышается интенсивность пероксидации липидов, развивается местная и системная иммуносупресия, повышается риск генетического повреждения клетки [8]. Перечисленные патологические изменения отягощаются хроническими воспалительными процессами. Вследствие повышенного образования свободных радикалов кислорода, возникающие нарушения тесно связаны не только с изменениями реактивности иммунной системы, процессами старения, развитием атеросклероза и рака, но и с другими эндогенными и экзогенными факторами — токсинами, продуктами метаболизма клеток, ионизирующим излучением, травмами, стрессом, табакокурением, несбалансированным и нерациональным питанием, обильным потреблением спиртных напитков. Поэтому, модифицируя многие факторы риска хронических неинфекционных заболеваний, необходимо производить коррекцию равновесия между процессами свободнорадикального окисления и активностью антиоксидантной системы [2, 3].

При исследовании патогенеза хронических неинфекционных заболеваний, задачей особой важности является изучение колебаний процессов гомеостаза еще здорового человека, обитающего под влиянием факторов загрязнения внешней среды. Под действием физических и химических факторов окружающей среды и производства, образование свободных радикалов кислорода становится более интенсивным [6, 20]. При физиологических условиях, от повреждающего действия свободных радикалов клетки защищаются с помощью внутриклеточной антиоксидантной системы, активность которой регулируется биоантиоксидантами — витаминами А, С, Е, каротиноидами, фенольными, серу и селен содержащими соединениями [6, 8, 20]. Активность антиоксидантной системы зависит от многих причин, среди которых, наряду с загрязнением биосферы, важное место занимает постоянный стресс, уменьшение поступления антиоксидантов

с пищей, табакокурение и злоупотребление алкоголем [2, 3]. Опубликовано немало данных об изменениях процессов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы при ишемической болезни сердца, инсультах, сахарном диабете, гипертиреозе и других заболевания [2, 8, 12]. Однако литературные данные об особенностях этих процессов у людей, живущих и работающих под влиянием факторов загрязнения окружающей среды, являются скудными.

Здоровью людей, работающих на предприятиях с неблагоприятными экологическими условиями производства (воздействие тяжелых металлов, шума, повышенного психоэмоционального напряжения), должно быть уделено особое внимание. Первостепенной задачей профилактической медицины является сохранение и укрепление здоровья людей, подвергающихся постоянному действию неблагоприятных экологических и производственных факторов внешней среды, характерных для современного общества. Неизбежным спутником современного индустриального общества является оксидативный или окислительный стресс [8, 16]. Все формы жизни сохраняют восстанавливающую среду внутри своих клеток. Клеточный «редокс-статус» поддерживается специализированными ферментами в результате постоянного притока энергии. Нарушение этого статуса вызывает повышенный уровень токсичных реактивных форм кислорода, таких как пероксиды и свободные радикалы [15]. В результате действия реактивных форм кислорода такие важные компоненты клетки как липиды и ДНК окисляются.

У человека оксидативный стресс является причиной или важной составляющей многих серьёзных заболеваний, таких как атеросклероз, болезнь Альцгеймера, а также старение [11, 12, 14].

В условиях оксидативного стресса появляется потребность обеспечить оптимальное состояние антиоксидантной системы [2, 3, 8]. Одним из возможных реальных путей решения этой проблемы является повышение поступления в организм полноценных антиоксидантов [8, 13, 17, 18].

Наибольшего внимания ученых и врачей в последние годы заслуживают биоантиоксиданты, количество которых в организме человека можно пополнить с помощью продуктов питания и пищевых добавок [3, 13, 18]. Физиологическая значимость биоантиоксидантов обусловливается их присутствием в составе антиоксидантной системы и участием в ее действии. Снижение активности антиоксидантной системы при различных физиологических и патологических состояниях сопровождается повышением интенсивности процессов пероксидации липидов [6, 14, 20]. Среди причин нарушений равновесия указанных процессов важными являются факторы загрязнения природной и производственной среды, облучения, стрессы, уменьшение поступления антиоксидантов с пищей, изменения активности антиоксидантных ферментов, вредные привычки, в особенности табакокурение и злоупотребление спиртными напитками [1, 4, 6, 12]. Целенаправленное применение антиоксидантов при таких условиях имеет теоретическое обоснование [8, 9, 19]. Некоторые антиоксиданты успешно применяются в клинической практике [9, 10, 11].

В последние годы много внимания уделяется исследованиям оздоровительного действия природных биомодуляторов, в том числе лекарственных растений и продуктов пчеловодства [13, 17, 18]. В отличие от синтетических витаминных препаратов, обнаруживающиеся в них природные изомеры молекул более близки человеческому организму, поэтому они лучше усваиваются и не вызывают прооксидативных реакций [9, 16]. Некоторые авторы среди незаменимых пищевых веществ выделяют особую группу микронутриентов — облигатных факторов питания, куда приписываются и все биомодуляторы. Среди них особенного внимания заслуживает цветочная пыльца [13, 18, 19], но более эффективным средством является перга [17, 18].

Для наших исследований мы использовали пергу, собранную пчелами с площади более 20 га, засеянной медоносными растениями в Можайском районе Московской области и обладающей повышенной эффективностью и усвояемостью. Применяли только чистую сухую стерильную пергу, запечатанную пчелами в специальные соты [18].

Цели и задачи настоящей работы

1. Изучить и оценить особенности перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы у лиц, живущих и работающих во вредных условиях труда на промышленных предприятиях тяжелого машиностроения.
2. Оценить биомодуляторные свойства перги (до и после ее применения), путем изучения изменения процессов пероксидации липидов, антиоксидантной системы у рабочих, длительно работающих под влиянием вредных факторов производства тяжелой промышленности.

Объект исследования и методы

Обследованию подверглись 90 рабочих предприятий тяжелой промышленности, работающих во вредных условиях труда не менее 10 лет в 3 городах России с различным фоном экологического загрязнения — г. Боровск Калужской области, г. Подольск Московской области и г. Воскресенск Московской области (табл. 1). На рабочих местах обследуемых постоянно обнаруживались превышающие высшие допустимые показатели концентрации вредных здоровью химических веществ — трихлорэтилена, триэтаноламина, нитрита натрия, окисей азота, окиси углерода, металлической пыли, сопровождаемые высокими показателями производственного шума и вибрации. Обследованию подвергались рабочие в возрасте от 35 до 49 лет (38,4±1,2 лет), не состоящие на диспансерном учете. Из них: 37 женщин и 53 мужчины. Контрольную группу составили 30 лиц той же возрастной группы, проживающие в относительно чистой среде и работающие в невред-

ных условиях труда г. Москвы. Кровь для исследований брали утром, натощак, из локтевой вены по 5 мл.

Показатели перекисного окисления липидов: диеновых конъюгатов (ДК) и малондиальдегида (МД), а так же антиоксидантного фермента каталазы (К), исследовали на анализаторе Olimpus 2700 (Japan). Достоверными считались различия между группами при $p<0,05$.

Из обследованных 90 человек рабочих после анализа полученных результатов была сформирована группа из 30 человек, которые изъявили желание пройти курс коррекции выявленных у них нарушений с помощью перги.

Полученные после проведенного курса коррекции данные показывают, что улучшились показатели перекисного окисления липидов: уровень диеновых конъюгатов (ДК) и малондиальдегида (МД) уменьшились на 41% и 26% соответственно (при $p<0,05$), а уровень антиоксидантного фермента каталазы (К) увеличился на 21% (при $p<0,05$). После коррекции показатели уровня МД и К практически не отличались от показателей контрольной группы. Показатели перекисного окисления липидов: диеновых конъюгатов (ДК) и малондиальдегида (МД), а так же антиоксидантного фермента каталазы (К), исследовали на том же анализаторе Olimpus 2700 (Japan). При статистическом анализе пользовались критерием Стьюдента. Достоверными считались различия между группами при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследований крови представлены в табл. 1.

Наивысшие показатели первичных метаболитов перекисного окисления липидов — диеновых конъюгатов (ДК) — обнаружены у рабочих г. Боровска Калужской области — 8,4±0,49 нмоль/мл, наименьшие — у рабочих г. Подольска Московской области — 6,4±0,57 нмоль/мл. Показатели контрольной группы заняли среднее место — 7,4±0,45 нмоль/мл. Оценивая количество диеновых конъюгатов (ДК) в крови по полу исследуемых, наивысший показатель установлен у женщин г. Боровска Калужской области (8,35±0,65 нмоль/мл), а также у мужчин г. Боровска Калужской области (8,4±0,79 нмоль/мл). Достоверных различий между тремя исследуемыми группами по сравнению с показателями контрольной группы не было обнаружено.

Концентрации вторичного метаболита перекисного окисления липидов — малондиальдегида (МД), в сравнении с показателем контрольной группы были достоверно выше во всех трех обследованных группах рабочих всех трех городов, при этом наивысшие показатели малондиальдегида (МД) установлены у рабочих г. Боровска Калужской области — 9,2±0,55 нмоль/мл.

Сравнивая показатели малондиальдегида (МД) по полу обследованных, они были достоверно выше у мужчин также в группах г. Боровска Калужской области и г. Подольска Московской области, а показатель малондиальдегида (МД) среди мужчин г. Воскресенска Московской области только указывал на такую тенденцию.

Активность антиоксидантного фермента каталазы (К) была достоверно снижена в крови рабочих г. Подольска МО, составляя 31,1±2,5 нмоль/мл, при этом также достоверные отличия отмечались у мужской части рабочих г. Подольска Московской области. Однако у рабочих г. Боровска Калужской области и г. Воскресенска Московской области достоверных различий активности этого фермента не было обнаружено по сравнению с показателями контрольной группы.

После 30 дневного курса приема перги у всех 30 лиц исследуемой группы (100%) улучшилось физическое и психоэмоциональное состояние, а также достоверно улучшились все исследуемые показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы.

Таблица 1. Показатели перекисного окисления липидов (ДК и МД) и активности антиоксидантного фермента каталазы (К) в крови рабочих

№ п/п	Группа (город)	Пол	Число	Показатели (M±м)		
				ДК нмоль/мл	МД нмоль/мл	К нмоль/л/мин
1	г. Боровск Калужской области	Ж	16	8,35±0,65	8,4±0,75	35,3±2,39
		М	14	8,4±0,79	9,7±0,67*	41,8±2,92
		Всего	30	8,4±0,49	9,1±0,59*	38,5±:2,05
2	г. Воскресенск Московской области	Ж	10	7,8±0,83	7,5±0,68	39,6±2,43
		М	20	7,2±0,91	8,2±0,91	40,8±3,56
		Всего	30	7,5±0,60	7,9±0,51*	40,2±2,12
3	г. Подольск Московской области	Ж	11	6,5±1,14	8,0±0,50	31,3±3,94
		М	19	6,3±0,59	8,4±0,63*	30,8±2,31*
		Всего	30	6,4±0,57	8,2±0,45*	31,1±2,5*
4	Контроль — г. Москва	Ж	15	7,2±0,68	6,5±0,79	38,5±3,17
		М	15	7,6±0,72	6,3±0,58	43,2±2,59
		Всего	30	7,4±0,45	6,4±0,41	40,85±2,16

* $p < 0,05$, достоверно с показателями контрольной группы

При исследовании показателей, отражающих процессы пероксидации липидов, выявлено достоверное уменьшение количества диеновых конъюгатов (ДК) и малондиальдегида (МД) на 41,5 и 24,8% соответственно. Изучение характера изменения активности антиоксидантного фермента каталазы (К) у обследуемых лиц выявило достоверное повышение ее после применения биомодулятора на 22,6%. После коррекции показатели уровня МД и К практически не отличались от показателей контрольной группы.

Обнаруженое у рабочих достоверное снижение количества диеновых конъюгатов (ДК) и малондиальдегида (МД), а также повышение активности фермента каталаза (К) свидетельствует о положительных сдвигах в антиоксидантной системе.

Под влиянием перги происшедшие позитивные сдвиги процессов пероксидации липидов и повышение активности антиоксидантного фермента каталазы (К) указывают на проявление ее биомодуляторных свойств, обосновывая более широкое применение перги в профилактических и лечебных целях.

Выводы

1. Исследования продуктов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы являются информативными и могут быть использованы при обследовании и оценке состояния здоровья людей, подвергающихся воздействию сложных и неблагоприятных факторов окружающей среды.
2. При исследовании показателей гомеостаза лиц в возрасте от 35 до 49 лет, постоянно подвергающихся вредным факторам окружающей среды и производства, установлена повышенная активность процессов перекисного окисления липидов, проявившаяся существенным увеличением количества малондиальдегида (МД) в крови рабочих г. Боровска Калужской области и г. Подольска Московской области, а также ослаблением активности антиоксидантного фермента каталазы (К) в плазме крови рабочих г. Подольска Московской области. При этом наибольшая активность процессов перекисного окисления липидов наблюдалась в крови мужской части рабочих.
3. После 30-дневного применения средних доз сушеной перги установлены положительные сдвиги процессов пероксидации липидов и активности антиоксидантной системы, улучшая физическое и психоэмоциональное состояние, что указывает на ее биомодуляторную эффективность и заслуживает более широкого ее применения в лечебных и профилактических целях.
4. Полученные данные являются актуальными и могут быть использованы для укрепления здоровья населения РФ, поскольку неблагоприятные последствия техногенного загрязнения окружающей среды оказывают влияние не только на работающих на конкретном производстве, но и на людей живущих далеко за его пределами.

Литература

1. Основные положения Стратегии охраны здоровья населения РФ на период 2013—2020 гг. Дополненный и измененный вариант по состоянию на 15 марта 2013 г., 4 стр. http://www.diacatalog.ru/dev/editorPics/img514785ea517b3.pdf Ссылка на электронный ресурс.
2. Choranzy H. // J Clin One Suppl. 15-th International Cancer Congress. Hamburg, 1990.
3. Doll K., Peto A. R. The causes of cancer. Oxford, New York, 1981.
4. Odumn E. P. Fundamentals of Ecology. Philadelfphia-London-Toronto. Saunders W. B. Comp. 1997.
5. Harrison K. I. // Occupational Medicine. San Francisco 1990; 327—358.
6. Маршалл В., Бангерт С. Клиническая биохимия. 6-е издание. Изд-во Бином, 2013, 408 с.
7. Rugo H. S., Damon L. E. // Occupation Medicine, San Francisco 1990. 155—169.
8. Matsunami T, Sato Y, Sato T, Ariga S, Shimomura T, Yukawa M. Oxidative stress and gene expression of antioxidant enzymes in the streptozotocin-induced diabetic rats under hyperbaric oxygen exposure. Int J Clin Exp Pathol. 2009 Nov 30; 3 (2):177—88.;
9. Holguin F, Fitzpatrick A. Obesity, asthma, and oxidative stress. J Appl Physiol. 2010 Mar; 108 (3):754—9. Epub 2009 Nov 19.;
10. Hopps E, Noto D, Caimi G, Averna MR. A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative stress. Nutr Metab Cardiovasc.Dis. 2010 Jan; 20 (1):72—7.;
11. Bausenwein J, Serke H, Eberle K, Hirrlinger J, Jogschies P, Hmeidan FA, Blumenauer V, Spanel-Borowski K. Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein and of catalase activity in follicular fluid of obese women. Mol Hum Reprod. 2010 Feb; 16 (2):117—24.].
12. Выборова В. С. Содержание продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови беременных женщин. Сибирский Федеральный Университет, кафедра биохимии и физиологии человека и животных. г. Красноярск, 2008 г.
13. А. Ф. Синяков «Большой медовый лечебник», 2006 год
14. Bendick A. Physiological role of antioxidants in the immune system. J Dairy Sci 1993; 76 [9].2789—2794.
15. Odumn E. P. Fundamentals of Ecology. Philadelfphia-London-Toronto. Saunders W. B. Comp. 1997.
16. Sies H. Oxidative Stress. From Basic Research to Clinical Application. Am J Med 1991; 91 [3C].31—37.
17. Хисматуллина Н. З. Апитерапия. Пермь: Мобиле, 2005. 43 с.
18. Татаринцева Р. Я., Омельчук Н. Н., Стаситите-Бунявичене Д. С., Шелек Т. Е., Ухов А. А. Влияние природных биомодуляторов перги на восстановление процессов пероксидации липидов и активности антиоксидантной системы / «Вестник последипломного медицинского образования», № 2, 2014. С. 40—43.
19. А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных и др. Применение пыльцы цветочной в медицинской практике. Министерство здравоохранения Украины, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков. Ссылка на электронный ресурс http://www.apimax.com.ua/primenenie_pilca.html
20. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. — Мн.: Беларусь, 2000. — 495 с.

СИСТЕМНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ЛЕЙКОЦИТАРНОГО ОТВЕТА КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ СТРЕССОВЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

Н. Н. Омельчук[1], Л. В. Волкова[2]

[1]Российский университет дружбы народов, кафедра клинической лабораторной диагностики,
[2]Балтийский федеральный университет им. И. Канта, медицинский институт, Калининград

Резюме. Исследованы изменения количества клеток различных видов, входящих в лейкоцито- и лимфоцитограмму крови, у мышей после двухнедельных стрессовых воздействий с помощью системных методов анализа. Результаты информационного и корреляционного анализа свидетельствуют о синхронных [противоположных изменениях структуры лейкоцитарного и лимфоцитарного профилей периферической крови. Для оценки стрессогенных влияний рекомендуется использование информативного показателя — относительного содержания больших, средних и малых лимфоцитов периферической крови.

Ключевые слова: стресс, периферическая кровь, системный анализ

Summary. Alterations of the quantities of different cell types of leucocytogram and lymphocytogram were investigated by mean of systemic method analysis in mice after 2-weeks stress factor actions. Results of information and correlation analysis demonstrate the synchronic controversial alterations of leucocyte and lymphocyte population structures of the peripheral blood. For evaluation of the stress influences the informative index - relative quantity of the large, middle and small lymphocytes of the peripheral blood, is recommended.

Key words: stress, peripheral blood, system analysis

Введение

Впервые пострессовая перестройка иммунной системы описана Г. Селье (1936), который назвал ее «инволюцией тимико-лимфатического аппарата». При стрессе имеет место уменьшение массы тимуса и селезенки, которое, как установлено, в основном связано с резким усилением процессов эмиграции лимфоцитов из этих лимфоидных органов и, в значительно меньшей мере, с клеточной деструкцией (Горизонтов П. Д., и соавт., 1983), изменяются показатели периферической крови, иммунологические параметры (Шилова Ю. А. и соавт., 2010; Walsh N. P. et. al., 2011; Kim K., 2014; Krüger K., Mooren F. C., 2014; Xiang L., 2014). В настоящее время исследованы различные аспекты морфологических изменений в лимфоидных органах при стрессе, тем не менее, в клиническом аспекте важное практическое значение имеет оценка изменений периферической крови при стрессе и правильная ее интерпретация. Периферическая кровь включает в себя пул нейтрофильных, эозинофильных и базофильных гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов различной степени зрелости и функциональной направленности. Клеточный состав популяции лейкоцитов и лимфоцитов крови (соотношение более и менее дифференцированных форм клеток) отражает состояние миэлопоэтической функции костного мозга, и, соответственно — лимфоцитопоэза в лимфоидных органах. Несмотря на значительное число исследований периферической крови при стрессе системная оценка закономерностей лейкоцитарного ответа периферической крови и взаимосвязей с изменениями лимфоидных органов до настоящего времени не проводились. В связи с этим целью настоящей работы было изучение закономерностей изменения количества клеток различных видов, входящих в лейкоцито- и лимфоцитограмму крови, у мышей после двухнедельных стрессовых воздействий различной природы и интенсивности с помощью системных методов анализа.

Материалы и методы исследования

В работе использовали самок мышей линии BALB/c. В качестве моделей хронических стрессовых воздействий применяли многократные повторяющиеся физические нагрузки в виде плавания (усиленные и умеренные), иммобилизационный стресс (ограничение движения) в течение 2-х недель (Волкова Л. В., 1985). Определение веса тимуса и селезенки, исследования мазков периферической крови, окрашенных по Май-Грюнвальду, проводили в следующих группах животных: К — интактный контроль, С1 — усиленная физическая нагрузка в виде плавания, С2 — ограничение движения, С3 — умеренная физическая нагрузка в виде плавания. 1) группа С1 — мыши плавали 3 раза в день по 20 мин. в течение первых 4-х дней каждой недели в воде с t = 38 °С; 2) группа С2 — мышей помещали в пластиковые трубки в первые 4 дня каждой не-

дели (с 9 до 16 часов) по 6 часов в день без ограничения в пище и воде; 3) группа С3 — мыши плавали в течение первых 4-х дней каждой недели (с 9 до 16 часов) по 6 мин. 3 раза в день, из них — 3 мин в воде с t = 28 °С, затем их быстро переносили в воду с с t = 38°С, также на 3 мин. Для характеристики влияния стресса на гранулоцитопоэз и лимфоцитопоэз подсчитывали и анализировали цитологические профили периферической крови — лейкоцито- и лимфоцитограмму (процентное содержание больших, средних, малых лимфоцитов), определяли содержание больших гранулярных лимфоцитов. Закономерности изменения клеточного состава периферической крови в условиях стрессовых воздействий изучали с помощью многомерного корреляционного анализа, методов системного подхода, информационного анализа (Автандилов Г. Г., 1990). При информационном анализе определяли следующие показатели: структурная энтропия (H); Hmax — максимальная энтропия, S — информационная организация; h — относительная энтропия H/Hmax, R — коэффициент относительной организации системы или коэффициент избыточности, D — величина ненадежности (эквивокации) функционирования системы, ИПВ — информационный показатель силы влияния. Использовали статистические методы сравнения средних величин с помощью параметрических и непараметрических критериев, методы корреляционного анализа и многомерной статистики. Обработку данных проводили с использованием прикладных программ BMDP, CSS, Statgraf.

Результаты исследования

Усиленные и умеренные физические нагрузки и ограничение движения в течение двух недель (рис. 1) приводили к достоверному снижению массы тимуса (на 30—50%) и селезенки (на 20—30%), увеличению количества нейтрофильных лейкоцитов в периферической крови за счет возрастания числа палочкоядерных нейтрофилов. Относительная лимфоцитопения (уменьшение процентного числа лимфоцитов на 20% по сравнению с контролем) выявлена только в группе мышей после ограничения движения. Количество больших гранулярных лимфоцитов (БГЛ) в группах после ограничения движения и умеренной физической нагрузки достоверно возросло в 2,2 и 1,76 раза, соответственно. Относительная нейтрофилия со сдвигом влево указывает на активацию гранулоцитопоэза, а увеличение числа БГЛ свидетельствует о стимулирующем влиянии стресса на популяцию естественных киллерных лимфоцитов.

После подсчета относительного количества клеток периферической крови на мазках крови мышей

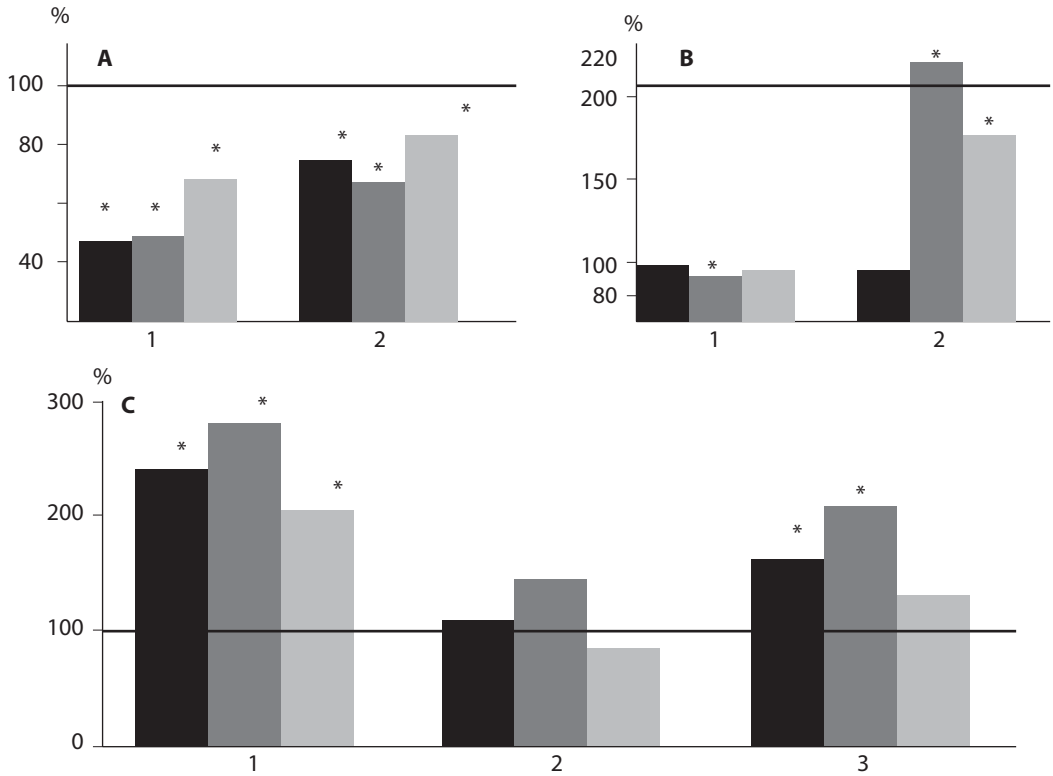


Рис. 1. Изменение веса лимфоидных органов и лейкоцитарного профиля периферической крови самок мышей линии BALB/c после двухнедельных стрессовых воздействий различной природы и интенсивности.
По оси абсцисс — группы мышей: ■ — усиленная физическая нагрузка, ■ — ограничение движения, ■ — умеренная физическая нагрузка.
По оси ординат — показатели в % по отношению к контролю, принятому за 100% и обозначенному прямой линией. A: 1 — вес тимуса, 2 — вес селезенки; B: 1 — суммарное количество лимфоцитов, 2 — большие гранулярные лимфоциты; C: 1 — палочкоядерные нейтрофилы/, 2 — сегментоядерные нейтрофилы 3 — суммарное число нейтрофилов. * — $P < 0,05$

после 2-х недель стресса определяли традиционные показатели лейкоцитограммы (рис.1) и, дополнительно, для оценки лимфоцитопоэза подсчитывали лимфоцитограмму периферической крови (табл. 1).

Таблица 1. Лимфоцитограмма периферической крови мышей после двухнедельных стрессовых воздействий различной природы и интенсивности

Группы мышей лимфоциты	К (7)	С1 (5)	С2 (6)	С3 (5)
ЛБ	44,7+9,80	41,1+2,90	60,8+5,84	72,1+3,83*
ЛС	44,9+7,17	53,6+2,25	37,9+5,72	26,5+3,42
ЛМ	10,4+3,10	54,3+1,07	1,3+0,36*	1,4+0,63*

Примечание: Группы мышей: К- — интактный контроль, С1 — усиленная физическая нагрузка в виде плавания, С2 — ограничение движения, С3 — умеренная физическая нагрузка в виде плавания; в скобках — число животных в группе. Показатели (X=m) представлены в % по отношению к числу всех лимфоцитов в периферической крови, принятых за 100%. * — P<0,05.
Лимфоциты дифференцировали по размерам: лимфоциты большие (ЛБ) — клетки с диаметром большие 8,8 мкм; лимфоциты средние (ЛС) — клетки с диаметром 6,5—8,4 мкм; лимфоциты малые (ЛМ) — клетки с диаметром менее 6,5 мкм.

Установили, что все виды стрессовых воздействий приводили к сдвигу распределения лимфоцитов крови по размерам в сторону увеличения количества больших, малодифференцированных форм клеток. При этом число зрелых, дифференцированных малых лимфоцитов достоверно снизилось у мышей после ограничения движения и умеренной физической нагрузки более чем на 80% по сравнению с контролем. Максимальные изменения лимфоцитограммы периферической крови были характерны для мышей после умеренной физической нагрузки, менее выраженные сдвиги имелись после ограничения движения, тогда как в группе животных после усиленной физической нагрузки выявлена только некоторая тенденция к снижению содержания малых лимфоцитов.

Системные изменения цитологических профилей лейкоцитарного и лимфоцитарного ростка крови (лейкоцито- и лимфоцитограммы) мышей после двухнедельных стрессовых воздействий изучили с помощью информационного анализа (табл. 2).

Информационные показатели силы влияния (ИПВ) на лейкоцитограмму периферической крови во всех стрессированных группах являлись отрицательными при значительном возрастании их по абсолютной величине (табл. 2). Это свидетельствует о том, что при стрессе наблюдается усиление дезорганизации структуры популяции клеток, составляющих лейкоцитограмму крови. Выявленное повышение лабильности указанной клеточной популяции в ущерб надежности системы, вероятно, это отвечает требованиям к функциональной организации лейкоцитарного ростка крови при стрессе. При исследовании структуры лейкоцитограммы периферической крови установили, что все применявшиеся стрессовые воздействия приводили к повышению энтропии, к снижению коэффициента избыточности. Эквивокация и информационные показатели силы влияния (ИПВ) во всех стрессированных группах являлись отрицательными и значительно возрастали по абсолютной величине. Это свидетельствует о том, что при стрессе наблюдается усиление дезорганизации структуры популяции клеток, составляющих лейкоцитограмму крови. Выявленное повышение лабильности указанной клеточной популяции в ущерб надежности системы, вероятно, отвечает требованиям к функциональной организации лейкоцитарного ростка крови при стрессе.

Информационные показатели лимфоцитограммы указывают на противоположный (по сравнению с лейкоцитарным профилем) характер изменения структуры лимфоцитарного ростка крови мышей после двухнедельных стрессовых воздействий различной природы и интенсивности. Все применявшиеся виды воздействий вызывали понижение энтропии системы и значительное увеличение надежности. Информационные показатели силы влияния были положительными. Это свидетельствует об усилении процессов структурной организации лимфоцитарного ростка крови, уменьшении его лабильности, что, по-видимому, отражает усиление регулирующих влия-

Таблица 2. Информационные показатели структуры лейкоцитограммы (I) и лимфоцитограммы (II) периферической крови самок мышей BALB/c после двухнедельных стрессовых воздействий различной природы и интенсивности

	Группы мышей	H (бит)	Hmax (бит)	S (бит)	h (%)	R (%)	D (бит)	ИПВ (%)
I	К	0,9472	2,58	1,6328	36,71	63,29	0	0
	С1	1,2893	2,58	1,2907	49,97	50,03	–0,3420	–36,11
	С2	1,5014	2,58	1,0786	58,19	41,81	–0,5542	–58,51
	С3	1,1927	2,58	1,3873	46,23	53,77	–0,2455	–25,92
II	К	1,3773	1,58	0,2027	87,17	12,83	0	0
	С1	1,2337	1,58	0,3463	78,08	21,92	+0,1436	+10,43
	С2	1,0472	1,58	0,5328	66,28	33,72	+0,3301	+23,97
	С3	0,9329	1,58	0,6471	59,04	40,96	+0,4444	+32,27

Примечание: информационные показатели — структурная энтропия (H); Hmax — максимальная энтропия, S — информационная организация; h — относительная энтропия H/Hmax, R — коэффициент относительной организации системы или коэффициент избыточности, D — величина ненадежности (эквивокации) функционирования системы, ИПВ — информационный показатель силы влияния. Группы мышей — К-интактный контроль, С1 — усиленная физическая нагрузка в виде плавания, С2 — ограничение движения, С3 — умеренная физическая нагрузка в виде плавания.

ний на лимфоцитопоэз при стрессовых воздействиях и является проявлением функциональных особенностей популяции лимфоцитов при стрессе.

Таким образом, эффективность информационного анализа, продемонстрированная при характеристике ряде биологических и морфологических систем (Леонтюк А. С. и соавт, 1981; Автандилов Г. Г., 1990; Исаева Н. М. и соавт., 2013), очевидна при оценке влияния стрессовых воздействий на цитологические профили периферической крови.

У мышей после двухнедельных стрессовых воздействий наблюдалась неоднородность в пределах каждой группы по степени изменения лейкоцитарного и лимфоцитарного профилей периферической крови. Наряду с сильнореагирующими особями выявлены животные с незначительными отклонениями от контроля. В связи с этим изучали изменения коррелируемости исследованных показателей у мышей после двух недель стрессовых воздействий. Многомерный корреляционный анализ, оценка коррелируемости признаков и сопряженности в системе применялись для анализа различных физиологических систем, иммунологических показателей периферической крови (Дмитриева Н. В., 1986; Ушаков И. Б., 1993; Лебедев К. А., Понякина И. Д., 1990). С целью анализа коррелируемости органометрических показателей стресс-реакции и признаков, характеризующий цитологический профиль периферической крови впервые применили аналогичный подход. Корреляционный анализ проводили на объединенной выборке мышей, включающей как контрольную группу, так и всех животных, подвергавшихся действию стресса (табл. 3).

Установили, что имеется высокая синхронность в изменении ряда исследованных показателей при двухнедельных стрессовых воздействиях (табл. 3). Это позволило выделить следующие типы корреляционных взаимосвязей: 1) зависимости, включающие органометрические показатели; 2) связи, включающие различные виды клеток, входящих в лейкоцитограмму периферической крови.

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о том, что после двухнедельных стрессовых воздействий наблюдалась высокая синхронность в изменении органометрических показателей — веса тимуса и селезенки. У мышей с уменьшенным весом тимуса в 64% случаев был снижен вес селезенки. Выявили положительную связь между массой тимуса (или селезенки) и суммарным количеством лимфоци-

Таблица 3. Корреляционные зависимости, характеризующие изменение органометрических и цитологических показателей периферической крови мышей после двухнедельных стрессовых воздействий различной природы и интенсивности

№	Пары показателей, входящих в корреляционные связи	r	P
1	Вес тимуса — вес селезенки	+0,85	0,0010
2	Вес тимуса — СЛ	+0,58	0,0040
3	Вес тимуса — СН	–0,60	0,0030
4	Вес тимуса — НП	–0,60	0,0020
5	Вес селезенки — СЛ	+0,51	0,0100
6	Вес селезенки — СН	–0,52	0,0100
7	Вес селезенки — НП	–0,54	0,0800
8	СЛ — ЛС	+0,50	0,0100
9	СЛ — ЛМ	+0,55	0,0060
10	СЛ — СН	–0,94	0,0000
11	СЛ — НП	–0,82	0,0000
12	СЛ — НС	–0,68	0,0004
13	СЛ — ЭП	–0,60	0,0020
14	ЛБ — ЛБГ	+0,57	0,0040
15	ЛБ — ЛС	–0,85	0,0000
16	ЛБ — ЛМ	–0,66	0,0006
17	ЛБ — М	+0,44	0,0400
18	ЛБГ — ЛС	–0,67	0,0005
19	ЛБГ — ЛМ	–0,54	0,0080
20	ЛС — ЛМ	+0,73	0,0010
21	ЛС — М	–0,58	0,0040
22	ЛМ — СН	–0,48	0,0200
23	ЛМ — НП	–0,46	0,0300
24	ЛМ — М	–0,45	0,0300
25	СН — НП	+0,86	0,0000
26	СН — НС	+0,74	0,0000
27	ЭП — ЭС	+0,45	0,0300

Примечание: r — коэффициент линейной корреляции, P — уровень значимости. Обозначения клеток крови: СЛ и СН — суммарное число лимфоцитов и нейтрофилов, соответственно; ЛБ, ЛБГ, ЛС и ЛМ — лимфоциты большие, большие гранулярные, средние и малые; НП и НС — нейтрофилы палочкоядерные и сегментоядерные; ЭП и ЭС — эозинофилы палочкоядерные и сегментоядерные; М — моноциты.

тов периферической крови, а также отрицательную зависимость между массой указанных лимфоидных органов и суммарным числом нейтрофилов (или палочкоядерных нейтрофилов). Эти корреляционные взаимосвязи указывают на то, что при стресс-реакции процессы, приводящие к инволюции тимуса и селезенки, синхронизированы с механизмами поддержания определенного клеточного состава лейкоцитарного ростка периферической крови.

При оценке коррелируемости показателей, характеризующих изменение клеточного состава периферической крови, выявили следующие закономерности. Между клетками лейкоцитограммы периферической крови мышей после двухнедельных стрессовых воздействий имелись положительные и отрицательные корреляционные зависимости. Отрицательные связи наблюдались между клетками, принадлежащими к различным росткам крови, а также между числом малодифференцированных лимфоцитов (больших или больших гранулярных) и содержанием более зрелых форм (средних и малых лимфоцитов). Они свидетельствуют о противофазных изменениях количества клеток, входящих в корреляционные пары, в результате двухнедельных стрессовых воздействий. Положительные связи выявлены, в основном, между клетками, принадлежащими к одному ростку крови. На основе определения ранга связей впервые установили, что максимальная синхронизация была характерна для процессов, обеспечивающих поддержание определенного соотношения лимфоцитов различной степени зрелости в периферической крови, а также суммарного числа нейтрофильных лейкоцитов.

Выводы

1. При исследовании цитологических профилей периферической крови выявлены постстрессовая активация гранулоцитопоэза и увеличение числа больших гранулярных лимфоцитов, что свидетельствует о стимуляции системы естественных киллерных лимфоцитов при стрессе и возможности применения данного показателя для оценки влияния стресса в клинической практике.

2. Результаты информационного анализа указывают на противоположные изменения структуры лейкоцитарного и лимфоцитарного профилей периферической крови: возрастание лабильности лейкоцитарного ростка крови сопровождается усилением регулирующих влияний на структуру лимфоцитарной популяции крови. Показатель относительного содержания больших, средних и малых лимфоцитов периферической крови является информативным и полезным при оценке стрессогенных влияний в эксперименте, и может быть рекомендован к применению в клинике.

3. С помощью корреляционного анализа выявили синхронность процессов, приводящих к инволюции тимуса и селезенки и механизмов поддержания определенного клеточного состава периферической крови при стресс-реакции. Это свидетельствует о потенциальной возможности использования показателей изменения цитологического профиля периферической крови для оценки степени акцидентальной инволюции при стрессе у человека.

Литература

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. Руководство. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.
2. Волкова Л. В. Повышение устойчивости к плазмацитоме Р3-Х63-Ag8.653-МОРС после многократных повторяющихся стрессовых воздействий. Бюлл. эксп. биол. мед.,1994, № 2. С. 161—163.
3. Горизонтов П. Д., Белоусова О. И., Федотова М. И. Стресс и система крови. — М.: Медицина, 1983. — 240 с.
4. Дмитриева Н. В. Корреляционная матрица связей гемодинамических показателей как характеристика вегетативного гомеостаза. — Изв. АН СССР, Сер. Биол., 1986, № 6. С. 943—946.
5. Исаева Н. М., Савин Е. И., Субботина Т. И., Яшин А. А. Биоинформационный анализ биохимических и иммунологических показателей крови при хроническом вирусном поражении печени. — Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2013. — № 10. — С. 505—507.
6. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Иммунограмма в клинической практике. — М.: Наука, 1990. — 224 с.
7. Леонтюк А. С., Леонтюк Л. А., Сыкало А. И. Информационный анализ в морфологических исследованиях. — Минск: Наука и техника, 1981. — 159 с.
8. Ушаков И. Б. Паттерны корреляций между показателями гидратационно-электролитного профиля мозга. — Физиол. ж-л им. И. М. Сеченова, 1993, т. 79, № 3. С. 27—33.
9. Шилова Ю. А., Шилов Д. Ю., Шилов Ю. И. Влияние стресса на активность лейкоцитов периферической крови. — Успехи современного естествознания. — 2010. — № 7 — С. 54—55.
10. Kim K., Suzuki K., Peake J., Ahn N., Ogawa K., Hong Ch., Kim S., Lee I., Park J. Physiological and leukocyte subset responses to exercise and cold exposure in cold-acclimatized skaters. — Biol. Sport., 2014, pp. 39—48.
11. Krüger K, Mooren FC. Exercise-induced leukocyte apoptosis. — Exerc. Immunol. Rev., 2014, Vol. 20, pp. 117—34.
12. Walsh N. P., Gleeson M., Shephard R. J., Gleeson M., Woods J. A., Bishop N. C., Fleshner M., Green C., Pedersen B. K., Hoffman-Goetz L., Rogers C. J., Northoff H., Abbasi A., Simon P. Position statement. Part one: Immune function and exercise. — Exerc. Immunol. Rev., 2011, Vol. 17, pp. 6—63.
13. Walsh N. P., Gleeson M., Pyne D. B., Nieman D. C., Dhabhar F. S., Shephard R. J., Oliver S. J., Bermon. S., Kajeniene. A. Position statement. Part two: Maintaining immune health. — Exerc. Immunol. Rev,. 2011, Vol.17, pp. 64—103.
14. Xiang L., Rehm K. E., Marshall G. D. Jr. Effects of strenuous exercise on Th1/Th2 gene expression from human peripheral blood mononuclear cells of marathon participants. — Mol. Immunol., 2014, Vol. 60 (2), pp. 129—34.

Российский университет дружбы народов
Факультет повышения квалификации медицинских работников
Кафедра клинической микологии и дерматовенерологии

ПЛАН РАБОТЫ КАФЕДРЫ НА ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ 2014 ГОДА

Интернатура «Дерматовенерология» — 1 год с момента зачисления

Ординатура «Дерматовенерология» — 2 года с момента зачисления

Сертификационные циклы «Дерматовенерология» (144 часа)
20.10.2014—18.11.2014
24.11.2014—20.12.2014

Сертификационные циклы «Клиническая микология» (144 часа)
27.10.2014—25.11.2014

Профессиональная переподготовка «Дерматовенерология» (576 часов) (для врачей дерматовенерологов, не работающих по специальности более 5 лет — утеря стажа)
01.09.2014—30.12.2014

Профессиональная переподготовка «Клиническая микология» (576 часов)
01.09.2014—30.12.2014

Профессиональная переподготовка «Косметология» (576 часов)
13.10.2014—11.04.2015

Тематическое усовершенствование «Деструктивные методы в дерматовенерологии» (72 часа)

Тематическое усовершенствование «Дерматомикозы» (72 часа)

Телефоны для записи: 8-915-023-09-87, 8-915-023-07-61, 8-495-964-46-55,
8-495-964-31-46,
e-mail: dermrudn-fpk@yandex.ru
адрес: 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, к. 2, кафедра, проф. Баткаеву Э. А.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Подготовка рукописи

Рукопись должна быть представлена в 2 экземплярах и напечатана с одной стороны стандартного листа белой бумаги формата А4 (210×297 мм).

Если используется компьютер:

1. Текст набирайте в программе Microsoft Word под Windows, Times New Roman – 14, через 1,5 интервала.

2. Абзацный отступ НИКОГДА НЕ делайте табуляцией или пробелами.

3. Текст не форматируйте и не делайте переносов вручную.

Не используйте автоматического форматирования заголовков, нумерации (нумерация должна быть сделана вручную).

4. Текст должен иметь поля следующих размеров: верхнее и нижнее — 20 мм, левое — 30 мм, правое — 10 мм

5. Страницы должны быть пронумерованы последовательно, начиная с титульной.

6. Для таблиц используйте только табличный редактор Winword'a, для диаграмм и графиков — Exel.

7. Таблицы, графики, диаграммы не нужно встраивать в текст, а приложить их отдельными файлами и распечатать на отдельных страницах. В тексте необходимо указать, где они должны располагаться (табл. 1, рис. 1 и т. д.).

8. Тщательно проверьте последнюю версию файла и ее соответствие распечатке.

Титульная страница

Титульная страница должна содержать название статьи, фамилию и инициалы каждого автора, название учреждения (института, где сделана работа) на русском и английском языках.

Должны быть указаны имя, отчество, фамилия, телефон, почтовый адрес (факс, электронный адрес) автора, ответственного за ведение переписки. Необходимо наличие подписей всех соавторов и печати лечебного учреждения. Подпись руководителя учреждения желательна.

Резюме и ключевые слова

Вторая страница должна содержать резюме объемом не более чем в 150 слов. Под резюме после обозначения «Ключевые слова» помещается от 3 до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме.

Резюме и ключевые слова представляются на русском и английском языках.

Текст

Текст статьи обычно, но не обязательно, делится на разделы с заголовками «Введение», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение» или «Выводы». Статьи типа описания случаев (клинические наблюдения), обзоры и редакционные статьи, могут быть оформлены иначе.

Таблицы и иллюстрации

Ограничьтесь теми таблицами и рисунками, которые необходимы для объяснения основных аргументов статьи и оценки степени их обоснованности.

Используйте графики как альтернативу таблицам с большим числом данных; не дублируйте материал в графиках и таблицах. Ответственность за точность данных, в том числе математических, несут авторы.

Иллюстрации (рисунки) должны быть нарисованы и сфотографированы профессионально. Иллюстрации могут быть представлены в виде цветных слайдов.

Ссылки и список литературы

Ссылки в тексте, таблицах и подрисуночных подписях должны быть пронумерованы арабскими цифрами в квадратных скобках.

В списке литературы ставятся точки между инициалами авторов и стандартными сокращениями названий и журналов.

Если цитируется книга, указывается количество страниц в ней. Если цитируется глава из книги, сначала приводится название главы, указываются ее первая и последняя страницы.

Предоставление рукописи

Рукопись должна быть отправлена в адрес редакции с сопроводительным письмом из учреждения. Направление в редакцию работ, опубликованных в других изданиях или посланных в другие редакции, не допускается. Рукопись принимаются на электронных носителях в редакции или на электронную почту dermrudn-fpk@yandex.ru.

Если возможно, формат текста и форму представления материала согласуйте с редакцией.

Адрес редакции: 107076, г. Москва, ул. Короленко, д.3, корп. 2, кафедра клинической микологии и дерматовенерологии ФПКМР РУДН, главный редактор — зав. кафедрой профессор Баткаев Э. А., зам. главного редактора — Надежда Владимировна. Тел.: 8 (495) 964-46-55, 8-915-023-07-61, 8-915-023-0987, e-mail: dermrudn-fpk@yandex.ru