

наименьшей степени лекарственного патоморфоза (I-II) над наибольшей (III-IV) и составляет 64,3%.

Таким образом, в целях улучшения выживаемости, гемифилтритроцитологическое исследование позволяет с достаточной эффективностью выявлять у онкологических больных, перенесших радикальное оперативное вмешательство карцинемию, что является основанием

для проведения им ПХТ. Данное исследование венозной крови дает возможность качественно оценить полноту завершения и степень проведенной онкологической ПХТ. Простота выполнения и эффективность проведения гемифилтритроцитологического исследования позволяет рекомендовать его для широкого применения в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Франк Г.А., Волченко Н.Н., Борисов В.И. Химиотерапевтический патоморфоз рака молочной железы // Советская мед. – 1990. – №11. – С.14-16.
2. Харченко В.П., Возный Э.К., Галил-оглы Г.А. и др. Корреляция клинического эффекта, патоморфоза опухолевых клеток и отдельных результатов комплексного лечения больных с местнораспространенным раком молочной железы // Вопросы онкологии – 2000. – Т. 46. – С.740-743.

3. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д. Хирургическое и комбинированное лечение больных раком легкого // Вопросы онкологии – 2009. – Т. 55 – С.455-458.
4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году. – М., 2008. – 241 с.
5. Bulbrook R.D. Long term adjuvant therapy for primary breast cancer // Brit. Med. J. – 1996. – Vol. 312. – P.389-390.

Информация об авторах: 670047 г. Улан-Удэ, ул. Пирогова, 32, e-mail: brod_omk@mail.ru, тел. (3012) 43-96-26; Чимитов Анатолий Агванович – к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе; Рязанцева Наталья Владимировна – д.м.н., профессор, проректор по стратегическому развитию и инновационной политике; Дамбаев Георгий Цыренович – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой; Перинов Александр Петрович – к.м.н., главный врач; Ханхашанова Тамара Дмитриевна – врач клинической лабораторной диагностики (цитолог); Медведев Владимир Игоревич – эксперт-физик.

© ВОРОНИНА Л.П. – 2011
УДК 611-018.74:612.015+575.191

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ, БИОХИМИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ СОСТОЯНИЯ ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Людмила Петровна Воронина

(Астраханская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. Х.М. Галимзянов, кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, зав. – д.м.н., проф. О.С. Полунина)

Резюме. Для выявления маркеров состояния вазорегулирующей функции эндотелия нами исследовался полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота, уровень натрийуретического пептида типа С и проводился ионофорез эндотелий – зависимого и независимого вазодилатора у больных бронхиальной астмой (БА). Было обследовано 540 человек, из них 270 больных бронхиальной астмой и 270 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве контрольной группы. Было выявлено, что у больных БА имеет место увеличение частоты встречаемости полиморфного участка гена эндотелиальной синтазы оксида азота, по сравнению с соматически здоровыми лицами. У больных БА имеются гендерные различия частоты встречаемости полиморфного генотипа. У 60,7% больных БА была выявлена дисфункция эндотелия различной степени.

Ключевые слова: бронхиальная астма, лазерная доплеровская флоуметрия, натрийуретический пептид, полиморфизм гена NO-синтазы.

GENETIC, BIOCHEMICAL AND FUNCTIONAL MARKERS OF CONDITION OF VASOREGULATING FUNCTION OF ENDOTHELIUM

L.P. Voronina

(Astrakhan State Medical Academy)

Summary. There were investigated the polymorphism of gene in endothelial NO-synthetase, the level of natrium uretic peptide of type C and usage of iontophoresis of endothelium – dependent and independent of vasodilatator in patients with bronchial asthma (BA) for finding out the markers of condition in vasoregulating function of endothelium. 540 persons have been observed, 270 patients with bronchial asthma, 270 somatically healthy persons of the Astrakhan region formed the control group. There was found out the increase in frequency of occurrence of polymorphic parts of gene in endothelial synthetase oxynitrogen in comparison with somatically healthy persons. The patients with BA had gender differences in quantity of cases of polymorphic genotype. 60,7% of patients with BA showed dysfunction of endothelium in various degree.

Key words: bronchial asthma, lazer Doppler flowmetry, natrium uretic peptide, polymorphism of gene NO-synthetase.

В последние десятилетия, несмотря на существенное расширение выбора высокоэффективных бронхолитических, противовоспалительных и гипосенсибилизирующих препаратов, наблюдается устойчивая тенденция к утяжелению течения бронхиальной астмы (БА) и увеличению числа осложнений. Учитывая значительные социально-экономические потери от БА, весьма важным является ранняя диагностика и своевременное распознавание формирующихся осложнений у данной категории больных. Одной из причин инвалидизации и высокой летальности в этой популяции больных является вовлечение в патологический процесс сердца и со-

судов, что часто определяет тяжесть течения и прогноз при БА [3]. В качестве первичного звена поражения сосудистой стенки в настоящее время рассматривается дисфункция эндотелия – одно из системных проявлений БА, развивающееся в ответ на воздействие ряда патогенетических повреждающих факторов заболевания.

Цель исследования: оптимизация диагностики поражения сосудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой на основе изучения полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота, состояния вазорегулирующей функции эндотелия и уровня натрийуретического пептида типа С.

Материалы и методы

В общей сложности было обследовано 540 человек, из них 270 больных бронхиальной астмой и 270 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве контрольной группы. Динамическое наблюдение за больными БА и их комплексное лабораторное и инструментально – функциональное обследование осуществлялось в условиях терапевтического отделения МУЗ «ГКБ №4 имени В.И. Ленина». Средний возраст обследованных больных с БА составил $42,14 \pm 1,6$ года, среди них мужчин было 132 (48%), женщин – 138 (52%). Средняя длительность заболевания составила $14,4 \pm 1,2$ лет. Диагноз больным выставлялся на основании критериев GINA, с использованием материалов «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» под редакцией А.Г. Чучалина (2006). Все больные, выбранные нами для исследования, имели диагноз смешанной формы бронхиальной астмы (эндо- и экзогенная) среднетяжелого или тяжелого персистирующего течения в фазе обострения. Участники подписывали протокол добровольного информированного согласия на участие в работе.

Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью лазерного анализатора тканевого кровотока «ЛАКК-02». Определение натрийуретического пептида типа С в плазме крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем «NT-proCNP» (каталожный номер BI-20872, фирма «Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG», Австрия). Генотипирование по полиморфному маркеру гена NOS3 проводили на геномной ДНК, выделенной из цельной крови 270 больных БА. Полиморфные участки гена NOS3 амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Аллели полиморфного участка eNOS4b/4a идентифицировали путем ПДРФ анализа [1]. Фрагменты ДНК окрашивали бромистым этидием и визуализировали в УФ-свете на приборе UV-VIS IMAGER-II (США).

Данные представлялись в виде средних величин (М) и ошибок средних (m), а также в виде относительных величин с 95%-ми доверительными интервалами. Расчет доверительных интервалов осуществлялся с помощью методов Katz и Woolf. Дополнительно рассчитывались отношения шансов, относительные и абсолютные риски. Статистическая обработка данных проводилась при помощи критерия χ^2 в статистической программе STATISTICA 7.0, Stat Soft, Inc [2]. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Рассмотрев частоту встречаемости полиморфного участка гена эндотелиальной синтазы оксида азота, а именно минисателлитного повтора 4b/4a в 4 интроне, мы выявили, что среди больных БА полиморфный генотип 4a/4b встречался у 132 больных из 270, против 97 из 270 в группе соматически здоровых лиц. Различия были статистически значимы ($\chi^2 = 9,29$, $df=1$, $p=0,0023$). Рассчитав значение абсолютного риска (АР) в группе больных БА (АР – это относительная частота изучаемого события в определенной группе), мы установили, что АР встречаемости полиморфного генотипа у больных БА составляет 0,489, т.е. 48,9%, а в группе соматически здоровых лиц 35,9%. У больных БА повышение абсолютного риска встречаемости полиморфного генотипа 4a/4b составляет 0,129 [95% ДИ 0,046-0,213] или 12,9%. Вычислив относительный риск частоты встречаемости полиморфных генотипов в группе больных БА и в группе соматически здоровых лиц как отношение абсолютных рисков, установили, что ОР составляет 1,36 [95% ДИ 1,11-1,66], т.е. больные бронхиальной астмой составляют группу риска по носительству полиморфного

варианта 4a/4b гена eNOS3. Отношение шансов встречаемости полиморфного генотипа в группе больных БА к шансам данного события в группе соматически здоровых лиц составило 1,75 [95% ДИ 1,21-2,41], то есть риск является средним.

Изучая распределение генотипов минисателлита 4b/4a гена eNOS у больных бронхиальной астмой в зависимости от пола, мы установили, что полиморфный генотип ab встречался у 89 из 138 женщин и у 43 из 132 мужчин. Гендерные различия частоты встречаемости полиморфного генотипа были статистически значимы ($\chi^2=27,5$, $df=1$, $p=0,00001$). Отношение шансов встречаемости полиморфного генотипа в группе женщин больных БА к шансам данного события в группе мужчин составило 3,76 [95% ДИ 2,26-6,24] или приблизительно 19:5, то есть риск является высоким.

Для осуществления сравнительного анализа эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации нами вычислялся показатель вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия – КЭФ, как отношение РКК AX/ РКК НН (%) [степени прироста показателя микроциркуляции при ионофорезе ацетилхолина к степени увеличения ПМ при ионофорезе нитропруссид натрия]. При анализе КЭФ у больных бронхиальной астмой мы выявили, что количество больных, имеющих значение КЭФ меньше единицы, т.е. имеющих эндотелиальную дисфункцию, было сопоставимо с количеством больных, имеющих КЭФ больше единицы, и составило 136 против 134 больных. Среди больных, имеющих КЭФ меньше единицы, в 87 случаях значение КЭФ было менее единицы, но больше или равно 0,8, что было расценено нами как умеренная эндотелиальная дисфункция. У 49 больных значение КЭФ было менее 0,8, что мы трактовали как эндотелиальную дисфункцию тяжелой степени.

Значение медианы натрийуретического пептида типа С (НУПС) у больных с КЭФ больше единицы составило 6,68 пг/мл. Отсутствие статистически значимых различий уровней НУПС между группой больных БА с КЭФ больше 1 и группой контроля, указывает на отсутствие гиперпродукции НУПС у больных без эндотелиальной дисфункции. У больных с КЭФ $<1 \geq 0,8$ значение медианы НУПС составило 9,64 пг/мл, что статистически отличалось от показателей группы контроля и группы больных БА с КЭФ больше единицы ($p=0,03$ и $p=0,02$ соответственно). У больных с КЭФ менее 0,8 значение медианы уровня НУПС составило 18,05 пг/мл, что статистически значимо ($p=0,001$) отличалось от показателей во всех исследуемых группах. Таким образом, у больных с тяжелой эндотелиальной дисфункцией имела место избыточная продукция НУПС, превышающая показатели в группе контроля в несколько десятков и сотен раз и указывающая на патогенетическую роль НУПС при эндотелиальной дисфункции. Связь между эндотелиальной дисфункцией и гиперпродукцией НУПС у больных БА подтверждалась наличием корреляционной зависимости высокой силы ($r=0,87$; $p=0,000$) между индексом КЭФ и уровнем НУПС.

Разделив больных БА на 2 группы (имеющие полиморфный генотип 4a/4b и имеющие нормальный генотип 4b/4b), мы предприняли попытку оценить частоту развития дисфункции эндотелия в указанных группах. Мы установили, что эндотелиальная дисфункция встречалась у 103 из 132 больных БА носителей полиморфного генотипа 4a/4b и у 33 из 138 больных БА – носителей нормального генотипа 4b/4b. Различия были статистически значимы ($\chi^2=79,04$, $df=1$, $p=0,0001$). Рассчитав значение абсолютного риска развития дисфункции эндотелия, мы установили, что АР дисфункции эндотелия (ДЭ) в группе больных БА с полиморфным генотипом 4a/4b составляет 0,78 или 78,03%, а в группе больных БА с нормальным генотипом 4b/4b 0,239 или 23,9%. У больных БА, имеющих полиморфный генотип 4a/4b, повышение абсолютного риска развития дисфункции эндотелия составляет 0,541 [95% ДИ 0,441-0,542] или

54,12%. Вычислив относительный риск частоты встречаемости дисфункции эндотелия в группе больных БА с генотипом 4a/4b и в группе больных БА с генотипом 4b/4b, установили, что ОР составляет 3,26 [95% ДИ 2,38-4,46], т.е. носительство больным БА полиморфного гена можно рассматривать как значимый фактор риска развития у этого больного эндотелиальной дисфункции. Отношение шансов встречаемости эндотелиальной дисфункции в группе больных БА с полиморфным генотипом 4a/4b к шансам данного события в группе больных БА с нормальным генотипом 4b/4b составило 11,3 [95% ДИ 6,39-20,04] или приблизительно 11 к 1, т.е. риск является высоким.

Далее мы предприняли попытку оценить влияние полиморфного генотипа 4a/4b на степень выраженности дисфункции эндотелия. Разделив больных БА на 2 группы (имеющие полиморфный генотип 4a/4b и имеющие нормальный генотип 4b/4b) и 2 подгруппы с тяжелой и умеренной ДЭ мы выявили, что у носителей полиморфного генотипа тяжелая ДЭ встречалась в 42 случаях из 103, а у больных БА с нормальным генотипом – в 6 случаях из 23.

Абсолютный риск (то есть относительная частота встречаемости) тяжелой ДЭ в группе больных БА с полиморфным генотипом 4a/4b составляет 0,408 или 40,8%, а в группе больных БА с нормальным генотипом 4b/4b 0,1935 или 19,35%. Повышение абсолютного риска развития тяжелой ДЭ у больных БА, имеющих полиморфный генотип 4a/4b, составляет 0,214 [95% ДИ 0,213-0,343] или 21,4%. Относительный риск развития тяжелой ДЭ в группе больных БА с генотипом 4a/4b и в группе больных БА с генотипом 4b/4b составляет 6,32 [95% ДИ 2,79-14,32], т.е. носительство больным БА полиморфного гена можно рассматривать как значимый фактор риска развития у этого больного тяжелой эндо-

телиальной дисфункции. Отношение шансов развития тяжелой ДЭ в группе больных БА с полиморфным генотипом к шансам данного события в группе больных с нормальным генотипом составило 9,98 [95% ДИ 3,96-25,23] или приблизительно 10 к 1. То есть риск развития у больных БА, носителей полиморфного гена тяжелой эндотелиальной дисфункции, является высоким.

Таким образом, у больных БА имеет место статистически значимое ($\chi^2 = 9,29$, $df=1$, $p=0,0023$) увеличение частоты встречаемости полиморфного участка гена эндотелиальной синтазы оксида азота: минисателлитного повтора в интроне 4 (eNOS 4a/4b) по сравнению с соматически здоровыми лицами. У больных БА имеются гендерные различия частоты встречаемости полиморфного генотипа ab: женский пол статистически значимо ($\chi^2=27,5$, $df=1$, $p=0,00001$) увеличивает частоту встречаемости данного генотипа. У 50,7% больных БА была выявлена дисфункция эндотелия различной степени, что выражалось в снижении КЭФ менее 1 и увеличении уровня НУПС выше 10,82 пг/мл. При этом 32% больных БА имели умеренные проявления дисфункции эндотелия, а 18% – выраженную дисфункцию. Частота встречаемости эндотелиальной дисфункции у больных БА с полиморфным генотипом 4b/4b статистически значимо ($\chi^2=79,04$, $df=1$, $p=0,0001$) выше, по сравнению с группой больных БА с нормальным генотипом 4b/4b. У больных БА с полиморфизмом участка гена эндотелиальной синтазы оксида азота: минисателлитного повтора в интроне 4 (eNOS 4a/4b) статистически значимо повышены абсолютный (на 49,6%) и относительный (в 1,32 раза) риски развития дисфункции эндотелия, в том числе тяжелой. Отношение шансов развития эндотелиальной дисфункции у больных БА с наличием полиморфизма 4a/4b составляет 10:1, тяжелой эндотелиальной дисфункции 3:1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских дан-

ных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

3. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. – СПб., 2006. – 308 с.

Информация об авторе: e-mail: voroninaluda74@mail.ru, Воронина Людмила Петровна – к.м.н., доцент

© ЛЕЛЯВИН К.Б., ДВОРНИЧЕНКО В.В., ЛАЛЕТИН В.Г. – 2011
УДК 616.65-006.6-08

ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Кирилл Борисович Леявин¹, Виктория Владимировна Дворниченко¹, Владимир Григорьевич Лалетин²
(¹Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной хирургии с курсом онкологии, зав. – чл.-корр. РАМН, проф. Е.Г. Григорьев)

Резюме. Рак предстательной железы – это одно из наиболее часто встречающихся новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. Радикальная позадилонная простатэктомия является золотым стандартом хирургического лечения локализованного рака простаты. Проведен сравнительный анализ непосредственных результатов позадилонной радикальной простатэктомии. Было установлено, что выполнение позадилонной радикальной простатэктомии без аппарата LigaSure значимо увеличивает продолжительность операции и объем интраоперационной кровопотери. Однако изменение этих параметров не приводит к удлинению пребывания больного после операции как в палате интенсивной терапии, так и в стационаре в целом.

Ключевые слова: локализованный рак предстательной железы, хирургическое лечение, радикальная позадилонная простатэктомия, интра- послеоперационные осложнения.

LOCALIZED PROSTATE CANCER: RESULTS OF SURGICAL TREATMENT

K.B. Lelyavin¹, V.V. Dvornichenko¹, V.G. Laletin²
(¹Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education, ²Irkutsk State Medical University)

Summary. Cancer of prostate is one of the most often observed new growth in men of an average and advanced age. Radical retropubic prostatectomy is the gold standard for the surgical treatment of localized prostate cancer. The comparative analysis of short-term results of radical retropubic prostatectomy has been conducted. It has been established that the