

Иркутский государственный медицинский университет
Красноярская государственная медицинская академия
Монгольский государственный медицинский университет
Бурятский государственный университет

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 4

ИЮЛЬ-АВГУСТ

2004

ТОМ 45

Редакционная коллегия:

Главный редактор	А.А. Майборода
Редактор ~	Ц. Лхагвасурэн
Зам. гл. редактора	Т.П. Сизых
Члены редколлегии:	М.Д. Благодатский Г.М. Гайдаров Л.П. Игнатьева В.И. Кулинский И.В. Малов С.Б. Пинский А.А. Решетник Л.А. Усов
Отв. секретари:	Б. Солонго Н.К. Сафроненко С.И. Горшунова

Научно-практический журнал шесть номеров в год

Основан в 1994 г.

Иркутск 2004

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Иркутский государственный медицинский университет с 1994 г. вначале совместно с Алтайским государственным медицинским университетом, Красноярской государственной медицинской академией, Иркутским территориальным фондом обязательного медицинского страхования, а позже Монгольским государственным медицинским университетом и Бурятским государственным университетом издает каждые два месяца научно-практический «Сибирский медицинский журнал». Редакционный совет журнала возглавляет главный редактор – ректор, профессор А.А. Майборода, зам. главного редактора – профессор Т.П. Сизых и редактор – профессор Монгольского государственного медицинского университета Ц. Лхагвасурэн.

Журнал включает в себя научные обзоры, оригинальные исследования, разделы лекарственных растений, клинические лекции, вопросы педагогики, здоровья и практического здравоохранения, случаи из практики, материалы здорового образа жизни и экологии, истории науки и здравоохранения, правовые и нравственные вопросы, реферативные сообщения по защищенным диссертациям, рецензии и аннотации монографических изданий, информацию о состоявшихся симпозиумах, конгрессах, юбилейных датах ученых.

Надеемся, что тематика журнала будет способствовать повышению квалификации врачей и качества оказываемой медицинской помощи.

Публикация статьи платная из расчета до 8 страниц – 250 руб., свыше этого объема производится соответствующая доплата.

Подписная годовичная цена журнала на 2004 год для учреждений – 500 руб., частного лица – 450 руб. Цена одного номера – 80 руб. Расчет по предоплате или по перечислению на расчетный счет:

Отделение Федерального казначейства по г.Иркутску (ИГМУ л/сч 06054437430) ГРКЦ ГУ Банка России по Иркутской области г. Иркутск (ИНН 3811022096 КПП 381101001 ОФК по г. Иркутску ГОУ Иркутский государственный медицинский университет р/сч №40503810900001000003) БИК 042520001.

Рассылка журнала осуществляется наложенным платежом.

Наш адрес:

664003, Иркутск, ул. Кр. Восстания, 1, редакция журнала «Сибирский медицинский журнал».
Телефон редакции: 24-35-97, 39-31-85

Копии квитанций о почтовом переводе за публикацию статьи и за годовую подписку просьба присылать по адресу: 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, а/я 22, зам. гл. редактора Т.П. Сизых.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Говорин А.В.	(Чита)
Нарантуяа С.	(Улан-Батор, Монголия)
Николаев С.М.	(Улан-Удэ)
Прохоренков В.И.	(Красноярск)
Клименков С.Б.	(Красноярск)
Шойко С.В.	(Иркутск)

Рефераты статей «Сибирского медицинского журнала» редколлекцией ВИНТИ РАН публикуются в «Реферативном журнале». Серия Медицина.

«Сибирский медицинский журнал» с 2002 г. включен в перечень периодических научных и научно-практических изданий (Бюллетень ВАК. – 2002. – №498) выпускаемых в Российской Федерации и рекомендуемых для публикаций результатов исследований диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Территория распространения журнала – Российская Федерация, страны СНГ, зарубежные страны.

Содержание

Научные обзоры

<i>Винник Ю.С., Черданцев Д.В., Маркелова Н.М., Титова Н.М., Пердова О.В., Миллер М.С.</i> Роль цитокинов и нитроксидазной системы в развитии иммунологических нарушений при панкреонекрозе	5
<i>Смирнова С.В., Игнатова И.А.</i> Современные аспекты патогенеза аллергического ринита	8
<i>Зимица Л.А., Исаев Ю.С., Явербаум П.М.</i> О возможности использования биохимических диагностических констант в судебно-медицинской экспертизе	15

Оригинальные исследования

<i>Ковалев В.В., Горбачев В.И., Петрова И.Л.</i> Нарушения в звене нитроксидазной регуляции при тяжелой черепно-мозговой травме	20
<i>Барабаш Ю.А., Барабаш А.А.</i> Минеральная плотность костей голени кролика при их удлинении в условиях хронической интоксикации соединениями фтора	24
<i>Плеханов А.Н., Товаршинов А.И., Лепехова С.А., Гольдберг О.А., Ежикеева С.Д., Шотонов С.Б.</i> Морфо-функциональная оценка эффективности ксенотрансплантации гепатоцитов в коррекции пострезекционной печеночной недостаточности в эксперименте	30
<i>Тарских М.М.</i> Промышленный мономер акриламид: взаимосвязь окислительного метаболизма, гепатотоксических эффектов и механизмов их развития	36
<i>Энхжаргал Ц., Цэрэннадмид Ч.</i> Исследование экскреции бета-аминоизомасляной кислоты в монгольской семье	40
<i>Волков Ю.М., Шульмин А.В.</i> Сравнительная оценка эффективности эндоскопического и лапаротомического методов лечения острого аппендицита	42
<i>Ефимова Н.К., Сизых Т.П.</i> Распространенность, структура аллергических заболеваний, псевдоаллергических состояний и, в частности, крапивниц среди жителей города, и села	46
<i>Люттов В.В.</i> Дифференциальный анализ алгоритма системного кровообращения в условиях покоя и его реакция на задержку дыхания у офицеров среднего возраста при мягкой умеренной артериальной гипертензии	50
<i>Абрамович С.Г., Холмогоров Н.А., Бараш Л.И., Запоражан Л.В.</i> Хлоридные натриевые ванны и пелоидотерапия в лечении гипертонической болезни на иркутском курорте "Ангара": вопросы механизма действия	53
<i>Сизых Т.П., Ковалева Л.П.</i> Характеристика показателей УЗС у больных хроническим холециститом до и после лечения на курорте "Аршан" в сравнении с медикаментозным курсом	57
<i>Смекалов В.П., Мельничук Л.Н.</i> Состояние системы "перекисное окисление липидов – антиоксиданты" у белых крыс при остром панкреатите на фоне гипоселеноза и при применении препарата "Неоселен" (экспериментальное исследование)	60

Лекарственные растения

<i>Шантанова Л.Н., Петунова А.Н., Николаев С.М., Алексеева Э.А.</i> Механизмы антистрессорного действия растительного средства "Пентафитон"	65
<i>Дашинамжилов Ж.Б., Диль А.А., Николаев С.М.</i> Гепатопротекторное действие фитосредства "Алкофоб" при алкогольном гепатите	69
<i>Югдурова Е.Д., Николаева Г.Г., Нагаслаева Л.А., Николаев С.М., Маркарян А.А.</i> Методика УФ-спектрофотометрия в количественном определении суммы флавоноидов в чае "Байкальский-6"	71

Образ жизни, экология

<i>Решетник Л.А., Немцева А.А., Петрова А.Г., Гончарова Н.Н., Утенкова Т.Г., Яновский Л.С., Спасич Т.А., Николаева Л.А.</i> Информационные материалы по биокумуляции свинца в организме детей г. Иркутска	75
---	----

Здоровье, вопросы практического здравоохранения

<i>Михайлова Л.А., Вяткина Г.Я.</i> Оценка состояния кардиореспираторной системы у здоровых детей на основе статистического подхода	79
<i>Хантаева Н.С.</i> Медико-социальная характеристика больных туберкулезом органов дыхания ...	82
<i>Шевченко В.В., Упатов В.В., Ямщиков А.С.</i> Совершенствование травматологической помощи в условиях крупного города (на примере г. Красноярск)	84

<i>Шойко С.В., Шевчук Н.А., Минеев Н.М.</i> Организация работы по защите прав граждан в системе обязательного медицинского страхования (по данным Иркутского филиала ГУ ТФОМС граждан Иркутской области)	88
--	----

Случай из практики

<i>Батьянов И.С., Иванова О.А., Земченко О.А., Клевцова О.В.</i> Компенсированный синдром слабости синусового узла у пожилого спортсмена	92
<i>Кривова В.Н., Савватеева В.Г., Цуркан С.В., Ильчук Г.А., Дерягина Т.В., Ерыпалова Л.Я.</i> Анализ опыта ведения детей с врожденными пороками сердца	93

Страницы истории науки и здравоохранения

<i>Скворцов М.Б., Брегель А.И., Трухан Р.Г.</i> Эндоскопическая служба в Иркутске. Развитие, проблемы и перспективы	97
---	----

Основы медицинского права

<i>Воропаева И.В., Тетерина Л.Р., Воропаев А.В., Исаев Ю.С.</i> Права пациентов (Сообщение I)	103
---	-----

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Шойко С.В.	Председатель
Камеников С.Б.	Член
Шевчук Н.А.	Член
Минеев Н.М.	Член
Батьянов И.С.	Член
Иванова О.А.	Член
Земченко О.А.	Член
Клевцова О.В.	Член
Кривова В.Н.	Член
Савватеева В.Г.	Член
Цуркан С.В.	Член
Ильчук Г.А.	Член
Дерягина Т.В.	Член
Ерыпалова Л.Я.	Член
Скворцов М.Б.	Член
Брегель А.И.	Член
Трухан Р.Г.	Член
Воропаева И.В.	Член
Тетерина Л.Р.	Член
Воропаев А.В.	Член
Исаев Ю.С.	Член

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ И НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ

Ю.С. Винник, Д.В. Черданцев, Н.М. Маркелова, Н.М. Титова, О.В. Первова, М.С. Миллер.

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.И. Прохоренков, кафедра общей хирургии, зав. – д.м.н., проф. М.И. Гульман)

Резюме. Статья представляет обзор литературы, в котором освещены вопросы патогенеза развития иммунодепрессии при остром деструктивном панкреатите. Обсуждается роль цитокинов (интерлейкинов 1, 2, 6, TNF- α), системы L-аргинин – оксида азота в иницировании процессов апоптоза иммунокомпетентных клеток на разных стадиях заболевания в условиях гипоксии и окислительного стресса.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, цитокины, нитроксида-содержащая система.

В настоящее время острый панкреатит (ОП) является третьим по частоте встречаемости среди острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, уступая только острому аппендициту и калькулезному холециститу [1,9]. Несмотря на применение современных технологий в диагностике и лечении ОП с использованием консервативных и оперативных методов лечения, летальность остается неизменно высокой, достигая при деструктивных формах 28-80% [2,3, 11]. Прогноз при панкреонекрозе зависит как от объема поражения железы, распространенности гнойно-некротического процесса в самом органе и окружающих тканях, так и от степени иммунных нарушений [1.3.17].

Важная особенность острого деструктивного панкреатита (ОДП) состоит в раннем развитии иммунодефицита [2,8,10]. Массивная токсемия, окислительный стресс, оперативное вмешательство, медикаментозная иммунодепрессия в результате длительного назначения антибиотиков, использования цитостатиков, глюкокортикостероидов, значительные потери белков с экссудатом, токсическое угнетение функций печени, в том числе и белково-синтезирующей, способствуют развитию тяжелых нарушений в иммунной системе с возникновением полифункциональной недостаточности ее важнейших органов и систем [3,4, 18]. Комбинированный индуцированный вторичный иммунодефицит у таких больных имеет в своей основе все основные патологические изменения в системе иммунитета: гибель клеток, функциональную клеточную блокаду (блокаду рецепторов и блокаду передачи сигналов), дисбаланс клеточных субпопуляций – хелперов-Th₁/Th₂, супрессоров/цитотоксических лимфоцитов, хелперов-эффекторов [4,16,19]. По мнению ряда авторов, чрезмерная выраженность иммунных характеристик синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) при ОДП может индуцировать

развитие иммунодепрессии, что приводит к неспособности организма противостоять микробной агрессии, и, как следствие, к развитию гнойно-некротических осложнений [3,4].

Особый интерес в указанной проблеме представляют медиаторы клеточных реакций – цитокины, определяющие в известной степени взаимоотношения в иммунной системе. Цитокины, являясь продуктами активированных мононуклеарных фагоцитов и эндотелиальных клеток, участвуют в развитии эндогенной интоксикации, ССВО, окислительного стресса, а также, активации целого каскада иммунологических реакций [4,21].

В последнее десятилетие появилось большое количество публикаций, посвященных роли свободнорадикального окисления и окислительного стресса (ОС) в патогенезе ОП. Окислительный стресс во многом определяет выраженность ССВО при ОП. Именно этот компонент патогенеза заболевания обуславливает тяжесть больных в ранний период развития ОДП. Патогенетический механизм ОС характеризуется снижением уровня АТФ, гиперпродукцией активных форм кислорода – супероксидных, перекисных и гидроперекисных радикалов, в том числе, оксида азота. Открытая всего несколько лет назад система L-аргинин – оксид азота представляет существенный интерес и в настоящее время интенсивно изучается [3,7,8].

Оксид азота образуется из аминокислоты L-аргинина под влиянием фермента NO-синтазы. NO стимулирует растворимую гуанилатциклазу, что ведет к образованию цГМФ, вызывающего через активацию протеинкиназ и последующие внутриклеточные реакции соответствующие эффекты в клетках-мишенях [12,16].

Для понимания молекулярных основ и особенностей действия окиси азота на различные органы и ткани, необходимо иметь в виду наличие двух главных изоформ NO-синтазы: ингредиент-

ной (конститутивной) - cNOS, т.е. содержащейся постоянно в качестве составной части биологических ресурсов клетки, и индуцибельной – iNOS [20].

Активность cNOS, содержащейся в эндотелиальных, нервных клетках, тромбоцитах в условиях физиологического покоя клетки постоянна и весьма низка.

Под влиянием иммуногенных и провоспалительных стимулов [эндотоксины, бактериальные липополисахариды, интерфероны, цитокины, в том числе фактор некроза опухоли (TNF)] происходит экспрессия гена, ответственного за синтез iNOS. При этом соответствующие клетки – макрофаги, нейтрофилы, моноциты, клетки Купфера, гепатоциты, фибробласты продуцируют и выделяют на протяжении многих часов, а иногда дней, NO в тысячи раз большем количестве, чем под влиянием cNOS. Оксид азота в данном случае оказывает мощное повреждающее воздействие на проникающие в организм чужеродные клетки, осуществляя защитную функцию в организме. При микробной инвазии, попадании во внутреннюю среду организма инородных тел, вирусов и т.п. происходит активация макрофагов, их набухание, увеличение содержащихся в них лизосом, активация гидролитических ферментов, пероксидаз, каталаз и др. Эти и другие процессы, составляющие химическую основу фагоцитоза, оказались во многом опосредованы системой L-аргинин – оксид азота. [19,20,21]. Роль макрофагов не ограничивается участием в неспецифических механизмах защиты. Макрофаги участвуют в специфическом иммунологическом реагировании путем процессирования и презентации антигенов Т-лимфоцитам и осуществлении эффекторных реакций иммунитета с помощью пероксинитрита, NO, супероксидных радикалов и прочих цитотоксических субстанций. Запредельные концентрации NO действуют вместе с супероксид-анионом, также выделяемым активированными макрофагами, нейтрофилами и др. образующиеся при этом пероксинитрит, и двуокись азота, гидроксильный анион и др. оказывают сильное цитотоксическое действие. Доказано прямое повреждающее действие пероксинитрита на ткань ПЖ. NO нарушает функции митохондрий, тормозя активность ферментов, осуществляющих электронный транспорт, подавляет рибонуклеотидредуктазу (один из ключевых ферментов в процессе репликации ДНК), разрушает ДНК, расщепляет Fe- и Cu-содержащие белки и освобождением свободных Fe^{2+} и Cu^{2+} и т.п. Все это ведет к гибели бактериальных и инородных клеток. Т.е., образование под влиянием iNOS больших количеств NO участвует в неспецифической защите организма. Однако тесная связь макрофагов с Т- и В-лимфоцитами в процессе “подготовки” (обработки) антигенов к их реакциям с Т-лимфоцитами, антителообразования, позволяет считать их эффекторами специфической иммунной защиты. Очевидна и та роль, которую NO играет в механизмах развития воспали-

тельного процесса любой локализации. Отмечен хемотаксический эффект NO, его влияния на активность нейтрофилов, местных клеток, взаимодействие с другими медиаторами воспаления [6].

Ряд авторов считают, что пусковым фактором активации свободнорадикальных процессов в паренхиме ПЖ при ОП является нарушение микроциркуляции вследствие энзимной токсемии, повышения концентрации биогенных аминов, простагландинов, и других вазоактивных веществ, приводящих к первичной вазоконстрикции, микротромбообразованию, гемореологическим расстройствам. При нарушении микрогемодинамики происходит разобщение дыхательных цепей митохондрий, неполное восстановление растворенного в липидном матриксе клеток мембран кислорода, что и приводит к образованию активных форм кислорода и активации ПОЛ. Доказано, что основным стимулом экспрессии iNOS является активация свободнорадикальных процессов, которая в условиях острой гипоксии связана с активацией синтеза цитокинов, а также с угнетением активности антиоксидантных ферментов. Свободные радикалы, цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (TNF α), как и iNOS активируются общим ключевым фактором активации транскрипции NF-kB [7,8,21]. Гибель клеток при гипоксии может происходить как за счет некроза, при котором происходит быстрая неуправляемая гибель, так и путем апоптоза, при котором в клетке в течение нескольких часов инициируется регулируемая многими факторами программа смерти. Некроз клеток запускается в результате значительного увеличения содержания внутриклеточного кальция, и активации широкого спектра повреждающих путей, включая неспецифические механизмы протеолитического распада. Считается, однако, что при гипоксии гибель клеток преимущественно опосредована механизмами апоптоза [7,14,15]. Апоптоз выражается в деградации ДНК, заканчивается распадом клетки на фрагменты, сохраняющие целостность клеточной мембраны, вследствие чего не сопровождается развитием воспаления и не вызывает поражения других клеток и тканей организма [8,17]. Гипоксическое повреждение и апоптоз в кровеносных сосудах имеют один очень важный аспект. Тканевая гипоксия может развиваться не только на больших участках сосуда, но и в локальных участках. В этих микроучастках гипоксии обнаруживается большое количество макрофагов, которые активно синтезируют как ростовые факторы сосудов, так и апоптотические факторы, регулируя баланс между сосудистым ростом и апоптозом. Тяжелая гипоксия приводит к увеличению популяции макрофагов, синтезирующих в основном проапоптотические факторы, сдвигая процесс в сторону апоптоза. In vitro продемонстрировано, что введение ингибиторов NOS вызывает значительное снижение гибели клеток и основных признаков апоптоза при гипоксии. Это означает, что гиперпродукция NO, вызываемая гипоксией, является фактором индукции апоптоза,

причем, не только в ткани ПЖ, но и в кровеносном русле, оказывая, таким образом, угнетающее действие на иммунокомпетентные клетки [5,18].

Изменение иммунологических параметров заключается в ранней редукции лимфоидных фракций CD3, CD4 и CD8 и угнетением продукции интерлейкина 2. Факт резкого снижения Т-лимфоидных фракций с первых часов заболевания настолько характерен, что считается маркером тяжести ОДП. Интерлейкину-2 принадлежит ведущая роль в регуляции иммунного ответа, благодаря широкому спектру его биологических эффектов. Он продуцируется субпопуляцией Т-лимфоцитов (Т-хелперы) в ответ на антигенную стимуляцию и направленно влияет на пролиферацию тимоцитов, стимулирует активацию, рост и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, потенцирует антигенпрезентирующую и микробицидную функцию макрофагов, способствует активации и пролиферации естественных киллерных клеток, активирует опухоль-инфильтрирующие клетки. Кроме митогенного эффекта, ведущего к клональной экспансии активированных антигеном лимфоцитов, ИЛ-2 потенцирует продукцию ряда лимфокинов, клетками-мишенями для которых являются Т- и В-лимфоциты, НК-клетки и макрофаги, причем все эти медиаторы ведут к усилению иммунного ответа за счет их функциональной активации [7,14].

У больных с ОП ИЛ-1 и TNF α являются первичными систематическими индукторами ИЛ-6 и ИЛ-8. Экспрессия цитокинов не ограничивается только ПЖ, а распространяется на другие органы и системы. ИЛ-1 и TNF α при ОП продуцируются в селезенке, печени, легких от 1 ч. до 1 сут., в зависимости от свойств агентов, вызвавших ОП. Цитокины способствуют накоплению лейкоцитов в месте воспаления, провоспалительные цитокины

также индуцируют экспрессию адгезивных молекул локально и системно. Увеличивая проницаемость, промоцию и экстравазацию адгезированных лейкоцитов, провоспалительные цитокины приводят к секреции в печени белков острой фазы, тем самым, играют важную роль в системной манифестации ОП и ПОН [1,10,14].

P. Curley и соавт. установили, что наряду с изменениями моноцитов/макрофагов уменьшается общее число Т-лимфоцитов и особенно их соотношения с Т-хелперами, что отражает депрессию иммунной системы при ОП. Концентрация CD-4⁺Т-хелперов коррелировала с уровнем ИЛ-6 и уровнем эндотоксинов, отражая тяжесть состояния больных с ОП. В первые сутки госпитализации больных ОП снижается общее количество лимфоцитов. В последующие дни была отмечена достоверная обратная корреляция между нарастающим показателем СРБ и Т-лимфоцитов со снижением содержания Т-хелперов, что указывает на дефект иммунного ответа. Кроме того, при контаминации девитализированной ткани ПЖ уменьшалось содержание CD-4⁺Т-клеток, что ассоциировалось со снижением уровня ИЛ-2. По мнению A. Demols et al., снижение уровня CD4⁺ и/или CD8⁺ у больных с ОП указывает на основную роль Т-лимфоцитов в прогнозе заболевания. Показатель отражает иммуносупрессию как маркера тяжелого течения ОП [1,14,15].

Несмотря на большое количество исследований, механизмы нарушения иммунологических процессов при ОП во многом остаются неясными и требуют дальнейшего изучения. Безусловно, влияние на такие сложные процессы, как синтез NO, регуляция апоптоза, активация того или иного звена иммунитета, дает возможность совершенствования патогенетических методов лечения острого панкреатита.

THE ROLE OF CYTOKINES AND NITROXIDERGIC SYSTEM IN DEVELOPMENT OF IMMUNOLOGICAL DISTURBANCES IN PANCREANECROSIS

Y.S. Vinnik, D.V. Cherdancev, N.M. Markelova, N.M. Titova, O.V. Pervova, M.S. Miller

(Krasnoyarsk State Medical Academy)

The article is the revue of the literature used, in which the problems of the immunosuppression pathogenesis development in case of acute necrotizing pancreatitis are described. The role of cytokines (interleukines 1, 2, 6, TNF- α), system of L-arginine – nitric oxide is discussed in initiating the apoptosis processes of the immunocompetent cells at different stages of the disease in condition of oxidative stress and hypoxia.

Литература

1. Аверкиев В.Л., Аверкиева Л.В. Изменения некоторых иммунологических показателей при панкреонекрозе и их коррекция // Хирургия. – 2003. – №5. – С.31-34.
2. Белушкина Н.Н., Хасан Хамад А., Северин С.Е. Молекулярные основы апоптоза // Вопр. биол., медицинской и фармацевтической химии. – 1998. – №4. – С.15-23.
3. Бескосный А.А., Касумьян С.А. Критерии прогноза тяжелого течения острого панкреатита // Анналы хир. гепатол. – 2003. – Т.8., №1. – С.24-32.
4. Гаин Ю.М., Леонович С.И., Завада Н.В., Алексеев С.А., Руденок В.В., Шахрай С.В., Луневский А.В. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции. – Минск: Юнипресс. – 2001. – 255 с.
5. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Вольский Н.Н., Козлов В.А. Внутриклеточный стресс и апоптоз // Успехи соврем. биол. – 1999. – Т.119, №5. – С.440-450
6. Келина Н.Ю. Иммунобиохимические механизмы интоксикационного синдрома при остром разлитом перитоните // Анест. и реаниматол. – 1996. – №5. – С.25-26.
7. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. – Спб.: Гиппократ, 1992. – 254 с.
8. Малышев И.Ю., Монастырская Е.А., Смирин Б.В., Манухина Е.Б. Гипоксия и оксид азота // Вестн. Рос. АМН. – 2000. – №9. – С.44-48
9. Проскуряков С.Я., Бикетов С.И., Иванников А.И., Скворцов В.Г. Оксид азота в механизмах патоген-

- неза внутриклеточных инфекций // Иммунол. – 2000. – №4. – С.9-18.
10. Робинсон М.В., Труфакин В.А. Апоптоз и цитокины // Успехи соврем. биол. – 1999. – Т.119, №4. – С.359-367.
 11. Утешев Д.Б., Сергеев А.В., Утешев Б.С. Апоптоз: фармакологические аспекты // Эксперимент. и клин. фармакология. – 1998. – Т.61, №4. – С.57-65
 12. Черданцев Д.В., Винник Ю.С., Каспаров Э.В., Титова Н.М., Первова О.В. Диагностика и лечение окислительного стресса при остром панкреатите. Красноярск: – 2002. – 147 с.
 13. Curley P. Endotoxin, cellular immune dysfunction and acute pancreatitis // Ann R Coll Surg Engl. – 1996. – Vol.78, N.4. – P.531-535
 14. Curley P., Nestor M., Collins K., Saporoschetz I., Mendez M., Mannick J., Rodrick M. Decreased interleukin-2 production in murine acute pancreatitis: Potential for immunomodulation // Gastroenterology – 1996. – Vol.110, N.4. – P.583-588
 15. Konturek SJ, Bilski J, Konturek PK, et al. Role of endogenous nitric oxide in the control of canine pancreatic secretion and blood flow // Gastroenterology – 1993. – Vol.104. – P.896-902.
 16. Konturek SJ, Szlachcic A, Dembinski A, et al. Nitric oxide in pancreatic secretion and hormone-induced pancreatitis in rats // Int J Pancreatol. – 1994. – Vol.15. – P.19-28.
 17. Norman JG, Fink G, Franz M, et al. Active interleukin-1 receptor required for maximal progression of acute pancreatitis // Ann Surg – 1996. – Vol.223. – P.163-169.
 18. Sedlacek H.-H., Moroy I. Immune reactions. Springer-Verlag. – 1995. – 581 p.
 19. Tsukahara Y, Horita Y, Anan K, et al. Role of nitric oxide derived from alveolar macrophages in the early phase of acute pancreatitis // J Surg Res. – 1996. – Vol.66. – P.43-50
 20. Thompson A. The Cytokine Handbook / (Ed) – London: Acad Press. – 1992. – 418 p.
 21. Wrenn RW, Currie MG, Herman LE. Nitric oxide participates in the regulation of pancreatic acinar cell secretion // Life Sci. – 1994. – Vol.55. – P.511-518.

© СМирнова С.В., ИГНАТОВА И.А. –

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

С.В. Смирнова, И.А. Игнатова.

(ГУ научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск, директор – проф. В.Т. Манчук; Красноярская государственная медицинская академия, ректор – проф. В.И. Прохоренков, кафедра клинической иммунологии, зав. – проф. Г.В. Булыгин)

Резюме. Аллергическая риносинусопатия (ринит) гетерогенна по патогенезу. Исходя из основных патогенетических механизмов аллергии, аллергический ринит может быть истинный (специфический, иммунологический) и ложный (неиммунологический, псевдоаллергический). Если аллергический ринит иммунологического генеза является самостоятельной нозологической единицей, имеющей свои специфические механизмы развития, то механизмы развития псевдоаллергической риносинусопатии в большинстве случаев остаются неясными. Следовательно, понятие аллергического ринита неоднозначно, а понимание сущности патогенеза его необходимо для целенаправленного патогенетически обоснованного использования существующих и поиска новых методов лечения.

Ключевые слова: аллергический ринит, патогенез, научный обзор.

Полость носа – начальный отдел респираторного тракта, являющийся первым фильтром для вдыхаемого воздуха, содержащего аллергены и/или неиммунологические активаторы, под влиянием которых нередко развивается аллергическое воспаление. Понятие аллергического ринита (риносинусопатии) неоднозначное, поскольку под его маской нередко скрываются заболевания неаллергической природы, когда ринит выступает в роли одного из внеорганных проявлений фоновой патологии. Аллергическая риносинусопатия гетерогенна по своему патогенезу. Исходя из основных патогенетических механизмов аллергии [1,21, 29], аллергический ринит можно разделить на истинный (специфический, иммунологический) и ложный (неиммунологический, псевдоаллергический) и уже с этих позиций рассматривать его патогенез [28].

Кроме аллергенспецифической гиперчувствительности, свойственной истинному аллергическому риниту, важным патофизиологическим на-

рушением, является неспецифическая гиперреактивность слизистой носа, наблюдающаяся при всех клинко-патогенетических вариантах аллергического ринита. Гиперреактивность слизистой носа можно определить как повышенный ответ назальной эффекторной системы на тот или иной раздражитель аллергенной либо неаллергенной природы. Назальная гиперреактивность обусловлена следующими факторами: деструкцией и повышенной проницаемостью реснитчатого эпителия, усилением высвобождения медиаторов, повышением чувствительности рецепторных, медиаторных и эффекторных клеток и, как результат всего этого, усилением потока эфферентных импульсов в центральную нервную систему. На таком фоне действие аллергенов на слизистую оболочку носа вызывает более выраженные клинические проявления ринита. Наличие назальной гиперреактивности является весьма существенным фактором, который следует учитывать как при диагностике, так и терапии аллергического рини-

та. Возникает вопрос: назальная гиперреактивность: норма или патология? Большинство людей отмечают симптомы ринита при воздействии больших количеств пыли, высоких концентраций раздражителей (ирритантов) и резких температурных изменений. Такая гиперреактивность не говорит еще о специфической аллергической гиперчувствительности. Она имеет место как при аллергическом рините (истинного или псевдоаллергического генеза), так и при других видах ринитов и нередко наблюдается у практически здоровых лиц. Граница между нормой и патологией зависит в большой степени от силы воздействия фактора и выраженности ответа на него слизистой оболочки носа. Ряд авторов предлагает рассматривать немедленную реакцию на неспецифические раздражители в виде единичных чиханий и небольшой ринорреи как крайний вариант физиологической нормы слизистой оболочки носа человека [3,7,20,49]. По данным Г.А. Гаджимирзаева с соавт. [6], известно, что основные патофизиологические механизмы гиперреактивности слизистой оболочки респираторной системы являются кальций зависимыми процессами. В начале 80-х годов Е. Middleton [46] сформулировал оригинальную гипотезу, согласно которой нарушение внутриклеточного обмена катионов кальция (Ca^{+2}) через плазматическую мембрану внутрь клетки, является патофизиологическим фундаментом гиперреактивности. В свою очередь, аллергическое воспаление характеризуется существенными изменениями на клеточном уровне, которые наступают вследствие увеличения поступления Ca^{+2} в клетку через плазматическую мембрану, что может свидетельствовать об изменении цитоплазматических мембран, способствующих снижению барьерных свойств клеток, участвующих в развитии воспаления [31,32]. Воспалительные изменения слизистой оболочки носа и бронхов имеют много общих черт за счет сходной воспалительной инфильтрации, представленной эозинофилами, тучными клетками, Т-лимфоцитами и клетками моноцитарного ряда [9,22,26,37]. От нормального функционирования верхних дыхательных путей зависит состояние всего респираторного тракта. Практически в 80-90% случаев среди страдающих бронхиальной астмой, отмечается аллергический ринит различной степени тяжести. Общность механизмов воспаления и общий генетический фон дают основание рассматривать бронхиальную астму и аллергический ринит как единую болезнь (one way, one disease, allergic rhinobronchitis) [33].

Возможность изучения морфологии и физиологии иммунного барьера слизистой оболочки появилась благодаря успехам теоретической иммунологии и разработке новых тонких иммуноморфологических методов меченых антител, получения моноклональных антител, усовершенствованию иммуногистохимических методик и использованию их в разных модификациях. Благодаря этому были получены приоритетные данные,

позволившие не только подтвердить правомерность местного иммунитета, но и конкретизировать его новыми фактами [5,35,36,48]. Установлено, что лимфоциты помимо иммунных реакций, осуществляют морфогенетическую функцию, обеспечивающую развитие любого восстановительного процесса [15]. С этих позиций лимфоидная ткань слизистой оболочки носа и синусов – это не только иммунный барьер, но и гарант нормального течения восстановления поврежденной слизистой оболочки, в частности, ее эпителиального покрова. С этих же позиций синдром Картагенера с врожденной недостаточностью двигательной активности ресничек мерцательного эпителия – это не только дефект мукоцилиарной транспортной системы слизистых оболочек, но и проявление недостаточности морфогенетической функции лимфоцитов, своеобразный иммунный дефицит, сопровождающийся мальформацией кровяного эпителия. Синдром Картагенера – это точка соприкосновения специфического и неспецифического барьеров слизистой оболочки.

Гиперреактивность респираторной системы оценивают и с позиции роли адренергических рецепторов слизистой оболочки носа, а также нейромедиаторов (нейротрансмиссеров, нейропептидов) воспаления. Отмечено увеличение количества мускарин-холинергических и уменьшение адренергических рецепторов у больных аллергическим ринитом, то есть гиперфункция парасимпатической и гипофункция симпатической нервной системы [34,42,45,53]. Существуют данные, доказывающие одновременное выделение в слизистой оболочке носа в результате аллергической реакции совместно с брадикинином, гистамином, лейкотриенами, простагландинами и другими биологически активными веществами (БАВ), нейропептидов, являющимися вазоактивными медиаторами и вызывающими отек и гиперсекрецию [43,44,47,54].

Аллергический ринит иммунологического генеза является самостоятельной нозологической единицей, имеющей свои специфические механизмы развития, иммунопатогенез которых определяются одним из четырех типов аллергической реакции по классификации Джелла и Кумбса [40]. Истинный аллергический ринит является результатом соединения специфичности иммунологической реакции и универсальности воспаления. В основе I, II и III типов аллергических реакций лежат гуморальные реакции – взаимодействия аллергена (АГ) с антителами (АТ, Ig). IV тип – клеточные реакции, которые зависят от присутствия сенсibilизированных лимфоцитов, несущих на своей поверхности структуры, специфически распознающие аллерген.

Основной иммунологический механизм истинного аллергического ринита – I тип повреждения тканей (реагиновый, немедленный, анафилактический, ГНТ) [13]. Этот механизм опосредован гомоцитотропными АТ, относящимися к иммуноглобулинам классов IgE, реже IgG, имеющих

сродство к определенным клеткам. Клетками-фиксаторами АТ являются клетки первого порядка – мастоциты (тучные клетки) и тканевые базофилы, а также клетки второго порядка – эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги, тромбоциты. В результате чего развивается состояние сенсibilизации. Клетки-предшественники тучных клеток, так же как и базофилов, находятся в костном мозге. Рост тучных клеток регулируется особыми цитокинами или регуляторными пептидами, прежде всего ИЛ-3, который выделяют Т-лимфоцитами под влиянием специфического антигена. АГ вступает во взаимодействие с фиксированными на клетках-фиксаторах гомоцитотропными АТ, что приводит к активации клеток и секреции из них разнообразных предсуществующих и вновь образуемых медиаторов аллергии [8,21,29]. Воздействуя на периферические ткани, медиаторы аллергии вызывают их повреждение, что приводит к клиническим проявлениям аллергии, одним из которых является ринит. Состояние, при котором формируется чрезмерное количество IgE-антител в ответ на антигенную стимуляцию с развитием гиперчувствительности I типа определяют как атопию. В связи с чем возможно употребление термина “атопический ринит”, либо “аллергический ринит, atopического генеза”. Факторами, способствующими реализации атопии, являются: гиперпродукция IgE, нарушения в системе циклических нуклеотидов. Гиперпродукция IgE возможна при недостаточном супрессорном влиянии Т-лимфоцитов на В-клетки. Поскольку продуцентами IgE являются дифференцированные В-лимфоциты, а регуляторами синтеза – Т-клетки, возникновение атопии возможно при преобладании активности Т-хелперов и при недостаточности функций Т-супрессоров.

Гуморальный иммунный ответ обеспечивают взаимодействия трех основных типов клеток: Т-лимфоцита, В-лимфоцита и макрофага. АГ встречается с макрофагом, под влиянием его лизосомальных ферментов приобретает более выраженные иммунологические свойства [11]. Макрофаг секретирует ИЛ-1, который стимулирует Th-лимфоциты. Последние выделяют лимфокины, из которых большое значение имеют ИЛ-2 (из Th-1), ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 (из Th-2). ИЛ-2 играет роль пускового фактора иммунного ответа: влияет на дифференцировку Т-клеток, образование В-лимфоцитов – предшественников плазматических клеток, продуцентов IgE. ИЛ-4 – с одной стороны, повышает распознавание взаимодействующих Т- и В-клеток и активирует покоящиеся В-клетки, а с другой – переключает продукцию иммуноглобулинов В-клеток в направлении изотипа IgE. ИЛ-5 – обеспечивает рост и дифференцировку активных В-клеток. ИЛ-6 – довершает дифференцировку в полноценные IgE-секретирующие В-клетки [21,29].

При атопии происходят нарушения в системе циклических нуклеотидов, принимающих участие в энергетическом обеспечении секреции медиаторов аллергии [29]. При взаимодействии норадреналина с β -адренорецепторами (лимфоцитов и

нейтрофилов) из аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) образуется циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), а при взаимодействии ацетилхолина с М-холинорецепторами из гуанозинмонофосфата (ГМФ) – циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Катализируют процессы превращения циклических нуклеотидов активированные аденилатциклаза (АЦ) – АТФ в цАМФ и гуанилатциклаза (ГЦ) – ГМФ в цГМФ, в присутствии ионов магния (Mg^{+2}) и марганца (Mg^{+2}). Циклические нуклеотиды разрушаются ферментами – фосфодиэстеразами (ФДЭ). Инактивация цАМФ осуществляется ФДЭцАМФ, гидролизующей цАМФ до АМФ, а инактивация цГМФ – ФДЭцГМФ, гидролизующей цГМФ до ГМФ. Атопия сопровождается снижением активности АЦ, как исходной, так и стимулированной гистамином. При атопии уровень цАМФ в лимфоцитах снижен (повышается активность ФДЭцАМФ в лимфоцитах), а цГМФ повышен. В результате взаимодействия гистамина с H_1 -рецепторами (относятся к кальциймобилизующим) стимулируется активность мембранной фосфолипазы С, которая катализирует гидролиз инозитол-фосфолипидов. Модуляция гистамином обмена инозитол-фосфолипидов и уровня ионов кальция (Ca^{+2}) сопровождается увеличением содержания цГМФ. Таким образом, повышение уровня цГМФ, ИФЗ (инозитол-1,4,5-трифосфат) и ионов Ca^{+2} играют ключевую роль в обеспечении метаболических процессов, противоположных реакциям, опосредованным цАМФ [14]. В лимфоцитах цАМФ ингибирует: индукцию пролиферации Т- и В-лимфоцитов, функцию Т-супрессоров, цитотоксичность всех типов, продукцию лимфокинов и антител, подвижность и активное розеткообразование. В нейтрофилах цАМФ приводит к: уменьшению хемотаксиса, стабилизации мембран лизосом, уменьшению выхода протеаз. Кроме того, цАМФ ингибирует высвобождение веществ, принимающих участие в аллергических реакциях, тогда как цГМФ активированной макрофагами стимулирует выработку медиаторов воспаления. Эффекты цГМФ противоположны эффектам цАМФ [4].

Продукция гистамин-релизинг фактора (ГРФ), относящегося к группе цитокинов и происходящего из разнообразных клеточных источников (моноциты, макрофаги, Т- и В-клетки и другие), зависит от IgE. IgE-содержащие базофилы отвечают на ГРФ, тогда как клетки, не содержащие IgE, не обладают такой функцией [41].

Для атопии характерна наследственная предрасположенность. Только в развитии атопии принимают участие около 20 генов, которые обнаружены на 4, 5, 6, 7, 11, 13, 14 хромосомах. W. Cookson разделил гены, участвующие в развитии аллергии на четыре класса: I класс – гены, предрасполагающие к развитию атопии (IgE-опосредованного воспаления); II класс – гены, влияющие на специфический IgE ответ; III класс – гены, влияющие на бронхиальную гиперреактивность; IV класс – гены, определяющие не-IgE-ответ [38].

Развитие аллергического ринита возможно и по II типу аллергической реакции (цитотоксический, цитолитический, антителозависимая цитотоксическая гиперчувствительность). При этом в виде реакции, образовавшиеся АТ взаимодействуют с АГ, вторично сорбированными на клетке. Повреждение и лизис клеток возникает вследствие: 1) активации образующимся комплексом АГ-АТ системы комплемента; 2) действия на них клеток-киллеров, через молекулу АТ, которая антиген связывающим участком соединена с поверхностью клетки-мишени, а Fc-фрагментом с рецептором клетки-киллера; 3) активации фагоцитоза клеток, покрытых АТ через активацию антителозависимой клеточной цитотоксичности [21,29].

В развитии аллергического ринита возможно участие и III типа аллергической реакции (иммунокомплексный, артусоподобная реакция), но в клинике будут наблюдаться системные проявления аллергии (параллельное поражение других органов и систем). Механизм развития данного типа реакции следующий: при попадании в организм АГ идёт образование АТ (преципитирующие АТ), относящихся к разным классам иммуноглобулинов (чаще к IgG и IgM, реже – IgA и IgE). При этом типе реакции растворимые АГ взаимодействуют с АТ не на клеточных поверхностях, а в жидкостных системах, в результате чего образуются циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), приводящие к активации комплемента и к агрегации тромбоцитов. В норме уровень ЦИК в крови контролируется системой мононуклеарных фагоцитирующих клеток. Если же образование ЦИК выходит из-под контроля (при снижении активности моноцитарных фагоцитов), то такой комплекс приобретает повреждающие свойства. Агрессивное проявление ЦИК обусловлено их способностью оседать на базальных мембранах клеток, оказывая цитотоксическое или литическое действие. Под влиянием комплекса АГ+АТ и в процессе его формирования образуется ряд медиаторов (компоненты комплемента – C3_б и C5_б-C9, лизосомальные ферменты, кинины, моноамины, супероксидный анион-радикал и другие), приводящих к повреждению тканей [8,21,24,25,29].

И, наконец, аллергический ринит может быть результатом клеточно-опосредованной гиперчувствительности (IV тип аллергии, замедленный или туберкулиновый, ГЗТ). Механизм развития ГЗТ следующий: в ответ на попадание в организм АГ образуются сенсibilизированные лимфоциты, относящиеся к Т-субпопуляции. При повторном попадании АГ (представленном на макрофаге), происходит соединение его с сенсibilизированными лимфоцитами, несущими на своей поверхности специфические рецепторы, что приводит к ряду изменений в лимфоцитах: 1) бластной трансформации и пролиферации, 2) усилению синтеза ДНК, РНК и белков, 3) к секреции различных медиаторов – лимфокинов (фактор угнетающий миграцию макрофагов, фактор стимулирующий образование эндогенных пирогенов, ми-

тогенные факторы, хемотаксические факторы, лимфотоксины, интерферон, фактор переноса и другие). С помощью лимфокинов происходит мобилизация различных клеток. Кроме того, сенсibilизированные лимфоциты могут оказывать прямое цитотоксическое действие на клетки-мишени [8,21,29]. В свою очередь Th-лимфоциты играют важную роль в индукции и поддержании воспаления при аллергических заболеваниях [17,55].

Общим для всех иммунологических механизмов развития аллергического ринита является наличие трёх основных стадий: I – иммунологической (сенсibilизация), II – патохимической (образование и высвобождение БАВ), III – патофизиологической (повреждение тканей – клиника аллергии). Иммунологическая стадия является основным пусковым механизмом истинной аллергии, после которой развивается ряд изменений, связанных с высвобождением медиаторов аллергии (патохимическая стадия) и их действием на различные периферические ткани и клетки, приводящих к их повреждению и развитию клинических проявлений аллергии (патофизиологическая стадия) [1,21,29].

Отдельно взятые виды аллергических реакций при развитии аллергического ринита встречаются редко [2,7]. Довольно часто происходит одновременный запуск реакций I и III типов, а также сочетание немедленной и замедленной реакций.

Запуск аллергической реакции, проявляющейся ринитом, возможен и неиммунным путем. Тогда мы имеем дело с псевдоаллергией, которая в отличие от истинной аллергии, имеет только две стадии развития – патохимическую и патофизиологическую. Механизмы развития псевдоаллергической формы риносинусопатии разнообразны и в большинстве случаев остаются неясными. Проведённые ранее исследования по изучению некоторых неиммунологических механизмов развития псевдоаллергии показали, что ведущим патогенетическим звеном последней становятся нарушения функции гепатобилиарной системы, через которую реализуются патогенные действия разнообразных факторов окружающей среды [27]. При псевдоаллергии влияние этиологических факторов (псевдоаллергенов) приводит к: 1) непосредственному высвобождению медиаторов аллергии из клеток-мишеней, 2) активации комплемента, 3) ингибированию синтеза простагландинов.

Псевдоаллергическая риносинусопатия чаще всего является фенокопией атопии, в основе которой лежит “феномен свободного высвобождения гистамина”. Гистамин – биогенный амин, образующийся из аминокислоты гистидина (декарбоксилирование гистидина катализируемое специфической гистидиндекарбоксилазой), входящей в состав большинства белков организма. Основные запасы гистамина сосредоточены в тучных клетках, базофилах, тромбоцитах и в клетках слизистой желудка. Существует три подтипа рецепторов для гистамина – H₁, H₂ и H₃, через которые он действует. В развитии аллергических реакций

принимают участие два подтипа рецепторов – H_1 и H_2 . Инактивация гистамина опосредуется гистаминазой (дезаминирование) и гистаминметилтрансферазой (метилирование) до метилгистамина и имидазолуксусной кислоты, которые выводятся с мочой [21,29]. В процессе формирования ринита через H_1 -рецепторы гистамин вызывает: сокращение гладкой мускулатуры респираторного тракта; повышает проницаемость сосудов – расширение мелких и сужение крупных сосудов; усиливает секрецию слизи слизистыми железами дыхательных путей; вызывает хемотаксис эозинофилов и нейтрофилов; усиливает образование простаноидов ($PGF_{2\alpha}$, F_2 , D_2 , тромбоксана, простаглицина). Стимуляция H_2 -рецепторов гистамина приводит к: стимуляции образования слизи в воздухоносных путях; повышению проницаемости и расширению сосудов; повышению супрессорного действия Т-лимфоцитов; торможению миграции эозинофилов; повышению числа $C3b$ -рецепторов на эозинофилах человека. H_2 -рецепторы присутствуют на цитотоксических Т-лимфоцитах и базофилах, связываясь с которыми гистамин тормозит дегрануляцию клеток. Сочетанная стимуляция H_1 - и H_2 -рецепторов вызывает расширение периферических сосудов. Широкий спектр фармакологического действия гистамина определяет разнообразие клинических проявлений, в том числе со стороны респираторного тракта – отек слизистой носа, гиперсекреция слизи в носу, бронхоспазм и гиперпродукция слизи бронхиальными железами. Нарушение метаболизма гистамина может быть обусловлено: 1) избыточным образованием гистамина, 2) усиленной реакцией на него, 3) нарушением со стороны ферментов инактивирующих гистамин. В механизме развития псевдоаллергической риносинусопатии источниками гистамина могут быть: I – гистаминолибераторы (лекарства, пища, некоторые физические факторы); II – поступление его в большом количестве извне. Наибольшее значение имеют гистаминолибераторы – вещества, обладающие гистаминоосвобождающим действием в результате непосредственного действия на клетки мишени. Ими могут быть многие вещества небелковой природы (параметоксифенилэтилметиламин, декстраны, поливинилпирролидон, пептон, рентгеноконтрастные вещества и другие), чужеродные белки, физические факторы (высокая температура, ультрафиолетовое облучение, ионизирующая радиация). Источниками гистамина могут быть пищевые продукты, содержащие его в большом количестве, либо пищевые продукты действующие как либераторы эндогенного гистамина. Продукты богатые гистамином: рыба, квашеная капуста, ферментированные сыры, некоторые виды мяса, сухие колбасы, свиная печень, пиво, вина, томаты, шпинат, бананы и т.д. Либераторы эндогенного гистамина: клубника, шоколад, бананы, лимоны, яичный белок и другие [30].

Другим патогенетическим механизмом псевдоаллергии может быть активация системы ком-

племента (С), являющейся одним из гуморальных факторов естественной резистентности организма [10,29]. Комплемент – это система белковых и гликопротеиновых факторов нормальной сыворотки крови, состоящая из 9 компонентов, включающая около 30 белков (от общего количества сывороточных белков – 5-10%). Компоненты С биологически инертны, но при определенных условиях активируются, приобретая чаще функции ферментов. В настоящее время известно два основных пути активации С: классический и альтернативный. Ряд этапов активации С зависит от ионов Ca^{+2} и Mg^{+2} . Классический или иммунный путь активируется комплексом АГ-АТ и в него вовлекаются все компоненты С. Он наблюдается при истинной аллергии (II и III типы АР) и в результате образуются $C3b$ и $C5b-C9$. По классическому пути систему С активируют только IgM и IgG (наиболее эффективны IgG1 и IgG3). Альтернативный или пропердиновый путь, активируемый множеством веществ: IgA, IgE и агрегированным IgG (при истинной аллергии), а при отсутствии антител – сывороточными белками: пропердином в присутствии факторов В и D, а также терминальными компонентами, образующимися при классическом пути ($C3$ и $C5-C9$). В ходе активации С образуются фрагменты его компонентов с различной биологической активностью. Наибольшее значение имеет мембраноатакующий комплекс ($C5b-C9$), погружающийся в липидный бислой мембраны и образующий мембранный канал. Вследствие эффекта Доннана по каналам в клетки поступает вода, они набухают и лопаются [21,25,29]. В ряде случаев имеют значение различные формы врожденной или приобретенной (на фоне патологии гепатобилиарной системы) недостаточности компонентов С. Например, отсутствие или недостаточность $C1$ -ингибитора приводит к активации С по классическому пути, без участия иммунных механизмов, со всеми вытекающими отсюда патологическими последствиями. Поскольку, в норме ингибитор $C1$ -эстеразы блокирует классический путь активации С. В патогенезе ринита значительную роль играют продукты начального пути активации С- $C2b$ и $C4a$. Из них $C2b$ обладает кининовой активностью, а $C4a$ – свойствами анафилатоксина. Компоненты $C3a$ и $C5a$, кроме свойств анафилатоксина, обладают и хемотаксической активностью. Образовавшиеся в ходе активации С компоненты усиливают проницаемость кровеносных и лимфотических сосудов без предварительного высвобождения гистамина, а также могут привести к освобождению медиаторов воспаления и развитию повреждения.

В последнее время всё большее внимание уделяют метаболитам полиненасыщенных жирных кислот, как медиаторам аллергических реакций [29]. Ненасыщенные жирные кислоты являются составной частью фосфоглицеридов, образующих клеточные мембраны. При различных повреждающих воздействиях активируется фосфолипаза A_2 , отщепляющая в фосфоглицериде жирную ки-

слоту у второго углеродного атома – арахидоновую (C_{20} – углеродное соединение с четырьмя двойными связями в положениях 5, 8, 11, 14 – тетраеновая кислоты, незаменимая ЖК), которая входит в состав фосфолипидов, триглицеридов, эстерифицированного холестерина [12,52]. Арахидоновая кислота и другие 20-углеродные эйкозановые кислоты участвуют в образовании эйкозаноидов (простаноиды – простагландины, простациклины, тромбоксаны, лейкотриены), метаболизируясь по двум путям: циклооксигеназному (циклооксигеназа) и липоксигеназному (липоксигеназа). В первом случае из арахидоновой кислоты образуются простагландины (PGG_2 , PGH_2 , PGD_2 , PGE_2 , PGF_2), простациклины (PGI_2), тромбоксаны (TXA_2 , TXB_2). Тромбоксаны образуются в тромбоцитах и влияют на агрегацию тромбоцитов и свертывание крови, а простациклины образуются в сосудистой стенке и тормозят эти процессы. Простагландины PGD_2 и PGF_2 – в 30 раз более сильные бронхоконстрикторы, чем гистамин. Во втором случае идет образование лейкотриенов (группа биологически активных медиаторов 6 типов – А, В, С, D, Е, F) – в результате метаболизма в лейкоцитах, моноцитах, макрофагах арахидоновой кислоты 5-липоксигеназным путём (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4). Лейкотриены в 200-1000 раз более активные бронхоконстрикторы, чем гистамин [18,52]. Фермент инактивирующий LT – арилсульфатаза, выделяемая эозинофилами. У человека PGE_2 продуцируется в основном макрофагами и подавляет синтез IL-1, IL-2, тогда как LTB_4 стимулирует продукцию IL-1 и IL-2. Таким образом, у многих метаболитов арахидоновой кислоты выявлено выраженное биологическое действие. Они обладают: бронхоконстрикторным или бронходилаторным эффектом, проявляют вазоактивное действие, изменяют проницаемость сосудов, имеют хемотаксическую активность. Ингибиторы циклооксигеназы и липоксигеназы при введении в организм меняют баланс между циклооксигеназным и липоксигеназным путями метаболизма арахидоновой кислоты. Так, общим механизмом действия аспирина, других нестероидных противовоспалительных препаратов, ненаркотических анальгетиков и искусственных пищевых добавок является ингибирование активности циклооксигеназы и тем самым, блокируя синтез простагландинов, усиливают образование лейкотриенов [51]. Этот механизм лежит в основе развития одного из классических проявлений псевдоаллергического ринита – полипозного синусита, как составной части астматической триады. Определенную роль в патогенезе полипозного синусита играют биологические дефекты респираторной системы, которые могут длительное время компенсироваться активной функцией других органов и систем. При исчерпании компенсаторных возможностей, биологические дефекты начинают играть роль патогенетических механизмов заболевания [23,39].

Псевдоаллергическая форма ринита может развиваться по любому из неиммунологических механизмов, которые нередко сочетаются с иммунными. При запуске аллергических реакций (иммунологических и неиммунологических), проявляющихся ринитом главным плацдармом являются клеточные мембраны. Установлено, что свойства клеточных мембран могут изменяться и в зависимости от температуры окружающей среды: при высокой температуре они могут приобретать свойства β -рецепторов, а при более низкой – α -рецепторов. Обсуждается роль оксидантной и антиоксидантной систем в патогенезе аллергических риносинусопатий [16]. Подчеркивается, что у больных аллергическим ринитом, имеет место сдвиг в соотношении интенсивности перекисного окисления липидов, продукты которого оказывают деструктивное действие на мембранные структуры клеток, нарушая их проницаемость.

Рассматривая патогенез аллергического воспаления, в частности аллергического ринита, нельзя обойти вниманием эозинофилы, которые привлекаются в место реакции с помощью эозинофильных хемотаксических факторов [21,29,50]. Придя в инфильтрат, эозинофилы переходят в “боеготовое” состояние. В результате взаимодействия эозинофилов с IgE-содержащими иммунными комплексами из эозинофилов высвобождаются вещества, выполняющие защитную функцию. В частности, вещества, инактивирующие некоторые медиаторы аллергии, высвобождающиеся из тучных клеток и базофилов. Наибольшее значение имеют: эозинофильная гистаминаза (инактивирует гистамин), арилсульфатаза (инактивирует лейкотриены), фосфолипаза (фактор активирующий тромбоциты). Эозинофилы оказывают и повреждающее действие, высвобождая воспалительные белки: главный основной белок эозинофилов (major basic protein), катионные белки, нейротоксины, пероксидазу. Помимо основных белков эозинофилы вырабатывают и другие медиаторы воспаления. Высвобожденные эозинофилами лейкотриены и фактор активации тромбоцитов потенцируют аллергическое воспаление, привлекая в место аллергической реакции другие клетки воспаления – макрофаги, гранулоциты, лимфоциты, тромбоциты [19]. Аллергическое воспаление с участием эозинофилов играет ведущую роль в патогенезе поздних аллергических реакций (развиваются через 3-4 часа после контакта с аллергеном, максимум развития через 4-8 часов и сохраняются 12 часов), часто наблюдающихся при респираторной аллергии.

Таким образом, аллергическая риносинусопатия (ринит) весьма гетерогенна по своему патогенезу. Это необходимо учитывать при проведении диагностики, дифференциальной диагностики и обосновании целенаправленной, патогенетической терапии.

SOME ASPECTS OF THE CLASSIFICATION OF ALLERGIC RHINITIS

S.V. Smirnova, I.A. Ignatova.

(State Medical Research Institute for Northern Problems of Russian Academy of Medical Sciences (RAMS), Krasnoyarsk, Russia)

While studying any pathology the researcher faces immediately the problem of definition and classification of the disease. At the present time there is no common definition of rhinitis, which could match all its forms. There is discrepancy both in terminology and in classification of rhinitis. The present research is devoted to the existing differences between the classifications of rhinitis. But these classifications are either too complicated or too primitive. Besides they can not be applied practically in all the cases. We offer our view of this problem, i.e. our definition and classification of allergic rhinosinusopathy. They were tested by the 11th National Congress for pulmonary diseases (Moscow, 2001).

Литература

1. Адо А.Д. Общая аллергология: Рук-во для врачей. – 2-ое изд. – М.: Медицина, 1978. – 464 с.
2. Аллергический ринит у детей: Пособие для врачей / Сост. Н.А. Арефьева, И.И. Балаболкин, М.Р. Богомильский, В.П. Быкова, Т.И. Гаращенко, Т.Н. Елкина, М.К. Ермакова, Е.Г. Кондюрина, Д.С. Коростовцев, Л.В. Лусс, В.А. Ревякина. – М., 2002. – С.79.
3. Арефьева Н.А. Иммунология, иммунопатология и проблемы иммунотерапии. – Уфа: Издание БГМУ, 1997. – С.120.
4. Бойченко М.Н., Жилина И.Л. Регуляция процесса фагоцитоза системой циклических нуклеотидов // Журн. микробиологии, эмбриологии и иммунологии. – 1983. – №5. – С.9-12.
5. Быкова В.П. Слизистая оболочка носа и околоносовых пазух как иммунный барьер верхних дыхательных путей // Российская ринология. – 1993. – №1. – С.40-46.
6. Гаджимирзаев Г.А., Гамзатова А.А., Гаджимирзаева Р.Г. Аллергические риниты у детей и взрослых. – Махачкала: Юпитер, 2002. – С.311.
7. Гущин И.С., Ильина Н.И., Польнер С.А. Аллергический ринит: Пособие для врачей. – М., 2002. – С.72.
8. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. – М.: Фармарус Принт, 1998. – 252 с.
9. Гущин И.С. Патогенез аллергического воспаления // Росс. ринология. – 1999. – №1. – С.12-13.
10. Иванов А.А. Система комплемента. Структура, функция и средства угнетения // Успехи современной биологии. – 1977. – №2. – С.251-264.
11. Иванов Л.Н., Николаева П.А., Ялунова С.Л. Аллергия и фагоцитоз моноцитарных полиморфноядерных лейкоцитов / Ред. журн. "Иммунология". – М., 1993. – 19 с. – Деп. в ВИНТИ 25.02.93, №473-В93.
12. Климов А.Н. и Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Рук-во для врачей. – СПб.: Питер Ком, 1999. – 512 с. (Серия "Практическая медицина").
13. Клиническая аллергология: Рук-во для практических врачей / Под ред. Р.М. Хаитова. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 624 с.
14. Котова С.Л., Бережная Н.М. Внутриклеточная регуляция взаимодействия гистамина с рецепторами в норме и при атопии // Иммунология. – 1992. – №5. – С.4-7.
15. Лиознер Л.Д., Бабаева А.Г., Маркелова И.В. Регенерационные процессы и их изучение в СССР. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1990.
16. Лупырь А.В., Негипа А.С. Динамика показателей оксидантной и антиоксидантной систем у больных аллергическим ринитом в ходе лечения методом лазерного облучения крови // Журн. ушн., нос. и горл. бол. – 2000. – №2. – С.47-48.
17. Митерев Г.Ю. Дифференцировка и функционирование клеток Т-лимфоидной системы // Гематология и трансфузиология. – 1993. – №4. – С.22-25.
18. Мокроносорова М.А., Адо В.А., Перламутров Ю.Н. Роль лейкотриенов в патогенезе аллергических заболеваний // Иммунология. – 1996. – №1. – С.17-20.
19. Нишева Е.С., Потихонова Н.А., Попова Р.Д. Способ диагностики аллергии с помощью изучения морфологии эозинофилов // Клинич. лаб. диагностика. – 1995. – №2. – С.29-32.
20. Пискунов С.З., Пискунов Г.З. Вопросы физиологии и патофизиологии носа и околоносовых пазух // Журн. ушн., нос. и горл. бол. – 1989. – №4. – С.84-87.
21. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Триада-Х, 1999. – 470 с.
22. Ревякина В.А. Бронхиальная астма и её связь с аллергическим ринитом: подходы к терапии // Педиатрия. Consilium medicum. – 2002. – приложение №1. – С.14-16.
23. Рязанцев С.В. Многофакторная теория этиологии и патогенеза полипоза носа и околоносовых пазух // Журн. ушн., нос. и горл. бол. – 1990. – №6. – С.19-22.
24. Самойлова Р.С., Манько В.М. В-клеточный иммунитет // Гематология и трансфузиология. – 1993. – №4. – С.15-18.
25. Санин А.В., Манько В.М. Неспецифический иммунитет // Гематология и трансфузиология. – 1993. – №4. – С.11-15.
26. Святкина О.Б. Современные аспекты патогенеза аллергического воспаления при бронхиальной астме // Бронхиальная астма у детей / Под ред. С.Ю. Каганова. – М.: Медицина, 1999. – С.52-72.
27. Смирнова С.В. Аллергия и псевдоаллергия (к вопросам распространенности, этиологии, патогенеза, дифференциальной диагностики и терапии). – Красноярск: Гротеск, 1997. – 220 с.
28. Смирнова С.В. Клинико-патогенетические варианты аллергической риносинусопатии // 11 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – М., 2001. – С.223.
29. Смирнова С.В., Пыцкий В.И. Патогенез истинной аллергии и псевдоаллергии: Учебно-методическое пособие. – Красноярск-Москва, 2002. – 21 с.
30. Смирнова С.В., Пыцкий В.И. Этиология истинной аллергии и псевдоаллергии: Учебно-методическое пособие. – Красноярск-Москва, 2002. – 18 с.
31. Чернова О.И. Роль ионов кальция в развитии аллергического воспаления при бронхиальной аст-

- ме // Бронхиальная астма у детей / Под ред. С.Ю. Каганова. – М.: Медицина, 1999. – С.73-89.
32. Чучалин А.Г., Баранова И.А. Функциональное состояние кальций – регулирующей системы у больных бронхиальной астмой и его коррекция кальцитонином // Бронхиальная астма / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Агар, 1997. – Т.1. – С.68-81.
 33. Bousquet J.C.P., Khaltaev N. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) // *Poscet Guide.* – 2001. – N.23. – P.5.
 34. Audo H., Terada N., Tajawa K. et al. The relationship between the number of the autonomic nerve receptors and degree of hyperreactive nasal symptoms in patients with "hyperesthetic" rhinitis // *J. Otolaryngol. Gap.* – 1989. – Vol.92, N.2. – P.183-189.
 35. Brandtzaeg P. Immune functions of the human nasal mucosa and tonsil in health and disease // *Immunology of the lung and upper respiratory tract / Ed. S. Bienenstock.* – New-York: McGraw Hill, 1984. – P.28-95.
 36. Brandtzaeg P. Immunobarrieren der schleimhaut der oberen luft- und speisewege // *Laryng. Rhinos. Otol.* – 1987. – Bd.66. – S.225-236.
 37. Brandtzaeg P. The human secretory immune system: general review // *Mucosal immunity: IgA and polymorponuclear neutrophils surensnes / Ed. Revillard J.P., Voisin S., Wierzbicki N. Fondation Franco-Allemande.* – 1985. – P.11-43.
 38. Cookson W.O.C.M. Genetics, atopy and asthma // *Allergol. Intern.* – 1996. – Vol.45, N.1. – P.3.
 39. Djukawovic R., Roche W.L., Wilson W. et al. Mucosal inflammation in asthma. // *Am. Rev. Resp. Dis.* – 1990. – Vol.142, N.2. – P.432-457.
 40. Gell P.G.H., Coombs R.R.A. Clinical aspects of Immunology. – 2nd ed. – Oxford: Blackwell Sci. Publ., 1968.
 41. Hogan M.B., Patterson R. Heterogeneity of histamine releasing factors and IgE // *Allergy Proc.* – 1993. – Vol.14, N.5. – P.351-355.
 42. Ishibe T., Gamashita T., Kumazawa T., Tanaka C. Adrenergic and cholinergic receptors in human nasal mucose in cases of nasal allergy // *Arch. Oto-Rhino-Laryng.* – 1983. – Vol.238, N.2. – P.167-173.
 43. Jackson R.T., Burson J.M. Effect of inflammatory Mediators on Nasal Mucosa // *Arch. otolaryng.* – 1977. – Vol.107, N.8. – P.441-444.
 44. Jung T.T., Juhn S.K., Hwang D., Stewart R. Prostaglandins, leukotrienes and others arachidonic acid metabolites in nasal polyps and nasal mucose // *Laryngoscops.* – 1987. – Vol.97, N.2. – P.184-189.
 45. Konno A., Terada N., Okomoto J. Changes of adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in nasal mucosa in nasal allergy // *ORZ.* – 1987. – Vol.49, N.2. – P.103-111.
 46. Middleton E. Airway smooth muscle, asthma and calcium ions // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1984. – Vol.73. – P.643-650.
 47. Mosimann B.L., White M.V., Hohman R.G. et al. Substance P, calcitonin generelated peptide, and vasoactive intestinal peptide increase in nasal secretions after allergen challenge in atopic patients // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1993. – Vol.92. – P.95-104.
 48. Mygind N. Winter B. Immunological barriers in the nose and paranasal sinuses // *Acta Otolaryngol.* – 1987. – Vol.103. – P.363-368.
 49. Neijens H.J. Determinants and regulating processes in bronchial hyperreactivity // *Lung.* – 1990. – Vol.168. – Suppl. – P.268-277.
 50. Reed Ch.E. Asthma, otherwise known as chronic desquamating eosinophilic bronchitis // *Triangle.* – 1988. – Vol.27, N.3. – P.61-65.
 51. Schror K. Pharmakologische Beeinflussung der allergischer Entzündung. Neuere pharmacologische Ansätze durch selektive Beeinflussung der Eikosanoidbildung und wirkung // *Allergologie.* – 1992. – Bd.15, N.10. – S.330-335.
 52. Sperber K. Asthma: an inflammatory disease // *Mount Sinai J. Med.* – 1993. – Vol.60, N.3. – P.218-226.
 53. Van Megen I.I., Klaasen A.B., Rodgers de Miranda I.F. Neuroceptors in nasal allergy // *Rhinology.* – 1989. – N.9. – P.45-49.
 54. Wolf G. Neue Aspekte zur pathogenese und Therapie der hyperreflektorischen Rhinopathie // *Laryngol. rhinol, otol.* – 1988. – Bd.67, N.9. – S.439-445.
 55. Yeo A., Lamn J. Manipulating the immune response in allergic disease: targeting CD4+T cells // *Trends Biotechnol.* – 1995. – Vol.13, N.5. – P.186-190.

© ЗИМИНА Л.А., ИСАЕВ Ю.С., ЯВЕРБАУМ П.М. –

О ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КОНСТАНТ В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЕ

Л.А. Зими́на, Ю.С. Исаев, П.М. Явербаум.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.б.н., проф. А.А. Майборода, кафедра судебной медицины, зав. – д.м.н., проф. Ю.С. Исаев, кафедра биохимии, зав. – проф. И.В. Кулинский)

Резюме. Общеизвестно, что существует тесная связь между биохимическими параметрами и процессами метаболизма, что позволяет выявить ранние и скрытые формы некоторых патологических состояний. Следует констатировать факт попыток внедрения биохимических методов в судебно-медицинскую практику, а также появление у экспертов потенциальной потребности в обосновании судебно-медицинского диагноза результатами таких исследований. Однако с учётом специфического биологического материала в танатологии следует осознавать и специфичность клинических, морфологических и, в частности, биохимических проявлений в условиях постепенного прекращения жизнедеятельности организма. Следовательно, когда патоморфологические признаки ещё чётко не выражены, а прозектором установлена лишь секционная картина острой смерти, постмортальная биохимия становится необходимой для целей танатологии. Представлен обзор сравнительно новых исследований в области зарождающегося

ся направления судебной медицины – судебной биохимии и сделана попытка анализа изучения маркёров некроза миокарда, их скрининговой оценки и выявления новых диагностикумов, что, несомненно, значительно укрепит доказательную базу экспертных выводов.

Ключевые слова: Судебно-медицинская экспертиза, танатогенез, биохимия в судебной диагностике.

По данным ВОЗ смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инфаркта миокарда (ИМ), по-прежнему является ведущей причиной общей смертности населения. Однако проспективное исследование, проведенное в США, показало, что диагноз ИМ без исследования кардиоспецифичных ферментов миоцитов можно поставить только в 25% случаев [7]. Данный вопрос затрагивает не только кардиологов. Актуальность проблемы дифференциальной диагностики острой ишемической болезни сердца (ОИБС), включая и острый инфаркт миокарда (ОИМ), очевидна для каждого судебно-медицинского эксперта. Особенно, когда речь идет о внезапной смерти без видимых причин лиц молодого и среднего возраста. Довольно часто данные катмнеза не могут помочь эксперту, т.к. до 25% случаев ОИМ не вызывают никаких изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), от 20% до 30% всех случаев – протекают без болевого приступа, особенно у пожилых, больных диабетом и гипертонической болезнью. Микроморфологические признаки развиваются через 12-24 часа после начала приступа, поэтому, если смерть наступила до истечения этого срока, гистологические методы не всегда могут дать убедительные критерии для диагностики острых ишемических нарушений миокарда.

Таким образом, вышеизложенное убедительно показывает актуальность использования в судебно-медицинской практике биохимических исследований, позволяющих сделать выводы о возможном поражении миокарда на ранних сроках развития приступа. В большинстве случаев скоропостижной смерти от ИБС макроскопически определяют лишь признаки острой смерти. Морфологические проявления в миокарде выражены минимально, ишемия кардиомиоцитов может сопровождаться лишь только высвобождением из клеток сердечных маркёров – кардиоспецифических белков и ферментов [2].

Судебными медиками Санкт-Петербурга Н.В. Дзик и В.С. Берестовской [3] был проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, который показал, что сравнительной оценке активности сердечных ферментов в перикардиальной жидкости для посмертной диагностики ишемического повреждения миокарда уделяется недостаточное внимание. Однако в ряде работ была установлена высокая активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы (КК) и его изофермента КК-МВ (А. Luna et al., 1983, 1987; М.Д. Pettez-Carceles et al., 1995, цит. по [3]). В тоже время нет ясности относительно того, могут ли быть использованы сердечные маркеры для посмертной диагностики скоропостижной смерти от ИБС.

Практически значимыми маркёрами гибели миоцитов являются – активность в крови КК

(R. Roberts, Codwa, P. Ludbruk, 1975; A. Jaffe, H. Scrota, A. Grace, 1986, – цит. по [13]), ЛДГ (G. Vasudevan, D. Mercer, M. Varat, 1978, – цит. по [10]), АсАТ, АлАТ (А. Wu, F. Apple, B. Fieber, 1998, – цит. по [10]), гликогенфосфорилазы (ГФ), повышение в крови содержания миоглобина, цепей миозина, тропонинов Т и I (L. Coudrey, 1998; P. Collinson, 1998; Y. Feng, 1998; G. Jablonsky, F. Leung, A. Henderson, 1985, – цит. по [9,13]). Известно, что активность всех указанных ферментов в крови во много раз ниже, чем в миокарде. Между внеклеточной жидкостью и органами существует значительный градиент концентрации, поэтому любое значимое повреждение ткани сопровождается нарастанием в крови ферментов, присутствующих в этой ткани. Поскольку перикардиальная жидкость представляет собой своеобразный ультрафильтрат крови и межклеточной жидкости, справедливо предположить, что изменения обменных процессов в сердечной мышце должны отразиться на её составе. Кроме того, непосредственный контакт перикардиальной жидкости с сердечной мышцей позволяет обнаружить повреждение кардиомиоцитов немедленно после нарушения целостности их мембраны значительно раньше, чем в сыворотке [4]. Только 25% высвободившихся молекул попадают непосредственно в кровь, остальные из межклеточной жидкости идут с током лимфы. При развитии ишемии в миокарде происходят выраженные нарушения структуры и функции его лимфатической системы. Застой лимфы и интерстициальный отёк приводит к обратному току лимфы, прекращению дренажной функции и повышению концентрации ферментов в перикардиальной жидкости.

Локализация в клетке и размер молекулы оказывают существенное влияние на скорость выхода фермента-маркёра. Молекулы АсАТ, ЛДГ и КК являются крупномолекулярными белками, в связи с чем они способны покидать клетку только при более выраженном дефекте клеточной мембраны. Таким образом, это должно трактоваться с позиции клинической ферментологии как факт их кардиального происхождения [3].

Для характеристики биохимических маркеров некроза миокарда логически следует предположить, что идеальный биохимический маркёр должен обладать наивысшей специфичностью и чувствительностью, при этом в течение короткого времени после начала симптомов ИМ достигать в крови диагностически значимых показателей, а уровень маркера должен сохраняться в течение многих дней [11]. В настоящее время маркёра, полностью отвечающего всем этим требованиям, пока не установлено, поэтому для диагностики ИМ научные сотрудники Лаборатории клинической кардиологии и Центра атеросклероза НИИ физико-химической медицины Минздрава РФ ре-

комендуют параллельно использовать два типа маркеров – ранний и поздний [10,11].

Одним из диагностически значимых ранних маркеров является белок миоглобин (Мг) – хромопротеид, транспортирующий в цитозоле кислород к митохондриям [7]. Мг постоянно присутствует в плазме крови ниже 80 нг/мл, увеличение его концентрации начинается через 3-4 ч после приступа стенокардии, однако столь малая молекула (молекулярная масса 18 кД) свободно проходит через почечный барьер и быстро оказывается в моче [7]. Судя по данным Т.А. Берестовской и Н.В. Дзик [3], содержание Мг в перикардиальной жидкости сравниваемых групп практически не различается между собой. В основную группу были включены умершие скоропостижно от ИБС (26 наблюдений), группу контроля составили умершие от острой кровопотери, черепно-мозговой травмы и др. (26 наблюдений). Это скорее связано с высоким содержанием Мг в перикардиальной жидкости в группе умерших от иных причин смерти, которые сопровождались множественными повреждениями тела [3]. В то же время Н. Нонген и соавт. (цит. по [3]) обнаружили, что Мг является мышечным белком и его наибольшая концентрация была у умерших от ИМ. Таким образом, становится понятным факт обнаружения этого белка в перикардиальной жидкости не только в случаях скоропостижной смерти от ИМ, но и в случаях смерти, которые сопровождаются разрушением мышечной массы [3,5,14].

Основной структурной сократительной единицей кардиомиоцита является саркомер, который образуют упорядоченно расположенные толстые и тонкие волокна. Тонкие содержат волокна актина и тропонин-тропомиозиновый комплекс. Тропомиозиновый комплекс состоит из 3 субъединиц Т, I и С. Сердечные тропонины имеют характерную аминокислотную последовательность, что позволяет создавать высокоспецифичные диагностикумы для определения концентрации сердечных тропонинов I и Т, которые относятся к поздним маркерам некроза миокарда [9,15]. Диагностически значимого уровня в крови они достигают через 6 ч (появляется уже через 2,5 ч), а повышенный их уровень сохраняется в течение 7-14 сут [7]. При судебно-медицинской экспертизе результаты биохимического анализа получают через 20 мин, при этом используемая методика не требует дополнительного оборудования, т.к. анализ проводится на специальных тест-полосках. Проведено изучение возможности применения ИФА-теста на тропонин Т в трупной крови для диагностики смерти от сердечной недостаточности [3]. Были проанализированы 24 случая острой смерти от ИМ и других причин. Выводы, сделанные на основании биохимических тестов, сравнивали с окончательным судебно-медицинским диагнозом и данными гистологического исследования. В 16 случаях предварительный диагноз полностью совпал с окончательным, в 5 – не смотря на то, что биохимические исследования указывали на признаки поражения миокарда, судебно-медицин-

ские эксперты поставили по морфологическим признакам другой диагноз. Тем не менее, заключения гистологов подтвердили правомочность выводов биохимических исследований: в каждом из этих случаев отмечены признаки острого поражения сердечной мышцы (дистрофия, фрагментация кардиомиоцитов и др.). Из 3 наблюдений, где имело место расхождение данных биохимического исследования (тропонин Т отсутствовал) с морфологическими признаками ишемических нарушений миокарда, в двух случаях – прошел длительный срок с момента смерти и 1 случай был связан со смертью от врожденного порока сердца, что тоже условно не противоречило отрицательному биохимическому результату. В качестве контроля автор исследовал 10 случаев мгновенной смерти в результате обширных травматических повреждений жизненно важных органов, сопровождающихся разрушением скелетной мышцы (транспортная травма). Тропонин Т отсутствовал во всех случаях. Диагностическая доказательность метода для трупной крови оказалась равной 87,5%. Сердечные тропонины практически целиком связаны с миофибриллами клетки и повышение уровня этого белка в перикардиальной жидкости, обладающего высокой кардиоспецифичностью, характеризует глубокое повреждение миокарда, т.е. его некроз, что указывает на сердечное происхождение этого фермента, характеризующее поражение контрактильного аппарата кардиомиоцитов, поскольку при изменении проницаемости мембраны клетку могут покидать свободные цитоплазматические белки [2]. Данные, полученные Т.А. Берестовской и Н.В. Дзик [3] в отношении этого маркера, свидетельствуют о достоверном увеличении его содержания в группе скоропостижно умерших от ИБС, по сравнению с группой сравнения (острая смерть от кровопотери, механической асфиксии, пневмонии, черепно-мозговой травмы).

К ранним маркерам некроза миокарда многие исследователи относят и сердечную форму креатинфосфокиназы МВ-КФК креатин-N-фосфотрансфераза (КФ 2.7.3.2.) цитозольный и митохондриальный фермент, широко представленный в мышечной ткани, катализирует обратимый перенос фосфатного остатка между аденозинтрифосфатом (АТФ) и креатином с образованием аденозиндифосфата (АДФ) и креатинфосфата – макроэргического соединения, обеспечивающего энергией сокращение мышцы, ее расслабление и транспорт метаболитов в миоцит [1,7]. Белок представлен 2 субъединицами – пептидами с молекулярной массой 41 кД с активным центром в каждой субъединице. КК-МВ – вариант димерной формы молекулы КК, гибридный димер, характерный для миокарда (86 кД). В кардиомиоцитах активность КК-МВ составляет 15-42% от общей активности КК, у здоровых людей – 20-75 МЕ/л (у женщин) и 20-150 МЕ/л (у мужчин) в сыворотке крови. Дискриминантный уровень, выше которого активность КК может свидетельствовать о наличии ИМ, составляет в сыворотке крови 200 МЕ/л. Принято считать, что активность КК-МВ, превы-

шающая 6% активности КК в крови свидетельствует о наличии ИМ [1,5,6].

Согласно исследованиям Н.В. Дзик и В.С. Берестовской [3], достоверных различий в активности фермента КК-МВ при исследовании между сравниваемыми группами не выявлено (табл. 1). Отсутствие различий активности КК-МВ в основной группе по сравнению с группой сравнения (контрольной), на первый взгляд может показаться неожиданным, т.к. повышение его активности считается достоверным признаком повреждения кардиомиоцитов. Однако такое явление может быть объяснено тем, что ишемия миокарда, являющаяся причиной смерти большинства больных с ИБС активирует прижизненные протеолитические процессы в ишемизированных кардиомиоцитах, тем самым способствуя ускоренной деградации в них отдельных ферментов в посмертном периоде. Также на это указывают данные, полученные Ю.З. Зиминной (цит. по [3]), которая не выявила статистически значимых различий по величине общей активности КК.

Кроме исследования эффективности ИФА-теста на тропонин Т для скрининговой оценки трупной крови при подозрении на поражение миокарда, Т.А. Дежиновой [2] были проведены исследования целесообразности определения активности трансаминаз АсАТ и АлАТ, являющихся поздними маркерами ИМ, и коэффициента де Ритиса (АсАТ:АлАТ) для диагностики поражения кардиомиоцитов. Активность трансаминаз автор определяет унифицированным методом Райтмана-Френкеля с помощью диагностических наборов Био-Тест, Лахема. АсАТ-катализирует реакцию переаминирования между аспаратом и α -кетоглутаратом, после чего получается оксалоацетат и α -глутарат, АлАТ-катализирует реакцию трансаминирования между α -аланином и α -кетоглутаратом, в результате чего образуется пируват и α -глутамат [7]. В сыворотке здоровых людей активность данных ферментов невысокая: 30-420 нмоль/(с.л.) сыворотки или 2-25 Е/л [1]. Известно, что в типичных случаях острого ИМ активность АсАТ повышается через 4-6 ч, достигая максимума через 18-36ч. В тоже время степень увеличения активности не может однозначно характеризовать тяжесть поражения миокарда, т.к. порой активность АсАТ связана с сопутствующими патологическими процессами (поражение печени, отравления, травмы) [7]. Поэтому Т.А. Дежинова [2] считает целесообразным при ИМ оценивать коэффи-

циент де Ритиса – соотношение АсАТ/АлАТ. Для выяснения возможности использования этих показателей в судебно-медицинской практике с целью скрининговой оценки возможного поражения миоцитов ей были проанализированы 25 наблюдений, где в результате биохимического исследования выявлено повышение активности АсАТ и соотношение АсАТ/АлАТ более 1,5 [2].

Еще одним из поздних маркеров некроза миокарда является цитозольный белок лактатдегидрогеназа ЛДГ (L-лактат-НАД-оксидоредуктаза), цинкосодержащий фермент, обратимо катализирующий окисление лактата в пируват, тетрамер, 2 локуса генов кодируют синтез 2 олигомеров-субъединиц М и Н, М синтезируется в тканях с анаэробным метаболизмом, а Н – с аэробным, имеет 5 изоэнзимов с молекулярной массой 140 кД, из которых в миокарде содержится преимущественно лизоформа ЛДГ-1 (НННН), в условиях гипертрофии миокарда и хронической гипоксии ее синтез начинает увеличиваться. Общая активность ЛДГ в сыворотке здоровых лиц равна 100-225 МЕ/л, а содержание ЛДГ-1 составляет 4-26%. При ИМ концентрация начинает превышать нормальный уровень через 14-48 ч после начала симптомов, достигает максимального значения на 3-6 сутки и возвращается к норме на 7-14 сутки. ЛДГ-1 была обнаружена в эритроцитах, мозге, желудке, при этом повышение концентрации данного белка в плазме крови больных далеко не всегда связана с некрозом миокарда. В тоже время, отношение ЛДГ₁/ЛДГ₂ больше 0,76 характеризует 90% специфичностью при выявлении некроза миокарда. Как было сказано выше, молекула ЛДГ является крупномолекулярным белком, в связи с чем они способны покидать клетку только при более выраженном дефекте клеточной мембраны. Таким образом, высокий уровень ее в перикардиальной жидкости говорит о кардиогенном происхождении [7,10].

Полученные данные указывают на значимость определения низкомолекулярных белков сердечного тропонина I (сТп I) и миоглобина, АсАТ, ЛДГ, КК и ее изофермента КК-МВ в перикардиальной жидкости скоростно умерших в качестве дополнительных критериев при верификации причины смерти. Особенно информативным является определение сТп I в тех случаях, когда морфологическое исследование сердечной мышцы не выявляет изменений, характерных для острого ишемического повреждения.

Таблица 1.

Активность АсАТ, ЛДГ, КК, изофермента КК-МВ, миоглобина и сердечного тропонина I в перикардиальной жидкости основной и контрольной групп (цит. по Н.В. Дзик и В.С. Берестовской [3])

Группы наблюдений	Средние величины активности ферментов					
	АсАТ, Ед/л	ЛДГ, Ед/л	КК, Ед/л	КК-МВ, (%)	Миоглобин, мкг/л	сТп I, мкг/л
Основная	2961±412*	13064±1729**	5660±12724	10,8±1,4	5453±1376	431±67*
Контрольная	1119±117	8162±1516	48111±14779	10,9±1,2	3884±1208	136±40

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с контрольной группой $p < 0,001$; ** – достоверные различия по сравнению с контрольной группой $p < 0,05$

Таким образом, установлена возможность смертного выявления данного патологического процесса миокарда при скоростной смерти от ИБС по уровню сердечных маркеров. Анализ полученных результатов показал, что данные биохимических исследований совпали с данными последующего гистологического исследования. При этом очень важно подчеркнуть, что результаты биохимических исследований судебно-медицинские эксперты могут получить в среднем на 2 недели раньше, чем данные гистологического анализа морфологического материала. Проведенные изыскания констатируют тот факт, что биохимическое исследование трупной крови с целью диагностики поражения миокарда позволяют сформулировать достоверные выводы о причине смерти и рекомендовать их в качестве предварительного экспресс-анализа для дифференциальной диагностики ИМ. Биохимическая экспресс-диагностика создает условия для проведения последующих целенаправленных и углубленных судебно-гистологических исследований, что должно не

только сокращать время проведения экспертизы, но и позволит выбирать оптимальные пути последующих исследований.

Однако не следует делать преждевременный вывод о том, что неупомянутые в данной работе другие маркеры ИМ, такие как K^+/Na^+ соотношение, определяемое методом плазменной фотометрии, сердечный белок, связывающий жирные кислоты, миозин, гликогенфосфоорилаза ВВ и белок, связывающий Ca^{2+} S100a и др. остаются в стороне событий от изучаемой проблемы объективной диагностики ИМ [12,14,15]. Данные маркеры некроза миокарда не находят пока широкого применения ни в клинической практике, ни тем более в судебной биохимии, что может быть обусловлено трудоемким взятием материала, дорогостоящими методиками их определения, низкой чувствительностью и специфичностью, либо недостаточно накопленными знаниями взаимосвязи динамики изменения их показателей с патогенетическими механизмами ИМ.

ON THE POSSIBILITY OF USING BIOCHEMICAL DIAGNOSTIC CONSTANTS IN FORENSIC MEDICAL EXPERTISE

L. A. Zimina, U.S. Isayev, P.M. Javerbaum

(Irkutsk State Medical University)

It's well-known, biochemical parameters have a lot of to do with metabolism. So, it makes diagnosing of early and latent forms of some pathologic conditions possible. We should state the fact that trials of an intrusion biochemical methods in a forensic medical practice and also there is a potential requirement of the experts for the basing forensic medical diagnosis by such kind of researches. However, taking into consideration a specific biological material in thanatology, we should realize specific clinical, morphological and, in particular, biochemical manifestations of the gradual stopping organism activity. Therefore, when pathomorphologic symptoms aren't expressed exactly still and only signs of the acute deaths are absent, then postmortal biochemistry becomes necessary for thanatology. This article reviews comparatively new researches in the field of new trend of forensic medicine – forensic biochemistry and also trial has been done to analyse studying myocardial necrosis markers, their screening estimation and new diagnostic markers. Without doubt, it will make a conclusive base for the expert inferences more strong.

Литература

1. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. – Екатеринбург, 1994. – С.337-345.
2. Дежинова Т.А. Посмертные биохимические исследования при диагностике поражения миокарда в практике судебно-медицинской экспертизы // Акт. вопросы судебной биохимии. – 2003. – С.47-50.
3. Дзик Н.В., Берестовская В.С. Сердечные маркеры перикардиальной жидкости при скоростной смерти от ИБС // Акт. вопросы судебной биохимии. – 2003. – С.50-54.
4. Литвицкий П.Ф. Патопфизиология. – М., 1997. – С.438-453.
5. Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д. Патопфизиология. – М., 2001.
6. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. – М., 2003. – С.276-285.
7. Ткачук В.А. Клиническая биохимия. – М., 2002.
8. Трифонов И.Р. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, у больных острым коронарным синдромом с подъемами сегмента ST, госпитализированные в первые 6 ч заболевания. // Кардиология – 2002. – №6. – С.18-23. <http://www.mediasphera.ru/cardio/card-mn.htm>.
9. Трифонов И.Р. Сравнительное изучение прогностической значимости сердечного тропонина I и белка, связывающего жирные кислоты // Кардиология. – 2002. – №6. – С.23-30. <http://www.mediasphera.ru/cardio/card-mn.htm>.
10. Трифонов И.Р. Значение определения биомаркеров у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST // Кардиология. – 2001. – №11. – С.93-98. <http://www.mediasphera.ru/cardio/card-mn.htm>.
11. Трифонов И.Р. Общая характеристика биомаркеров. Их применение для диагностики инфаркта миокарда, обзор современных рекомендаций. <http://www.athero.ru>
12. Шестакова Н.В., Шестаков В.А. Методы диагностики переходящей ишемии миокарда у больных ИБС. <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=63>
13. Hamm C, Goldmann B, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I // New England Journal of Medicine. – 1997. – December 4. – P.53. <http://www.journalclub.org>.
14. Prierre F. Cardiological problems. <http://www.medlib.ru/english/index.shtml>.
15. Schreiber D. Use of cardiac markers. <http://www.emedicine.com>.

Оригинальные исследования

© КОВАЛЕВ В.В., ГОРБАЧЕВ В.И., ПЕТРОВА И.Л. –

НАРУШЕНИЯ В ЗВЕНЕ НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

В.В. Ковалев, В.И. Горбачев, И.Л. Петрова

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. А.А. Дзинский, кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. – д.м.н., проф. В.И. Горбачев)

Резюме. Проведено исследование нитрита крови, показателей системной гемодинамики и транскапиллярного обмена при тяжелой черепно-мозговой травме. Показано, что нарушения в звене нитроксидазной регуляции наблюдаются практически у всех больных, зависят от обширности поражения мозговой ткани, степени угнетения сознания, а также сроков посттравматического периода и определяют течение и исход лечения травматической патологии головного мозга.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, системная гемодинамика, нитрит крови, нитроксидазная регуляция.

Состояние системной гемодинамики, мозгового кровотока и транскапиллярного обмена при черепно-мозговой травме (ЧМТ) определяется уровнем внутрисосудистого давления, показателями кислотно-щелочного равновесия и напряжением газов крови, содержанием метаболитов и биологически активных веществ, а также нейрогенными влияниями [1,2,8,10]. Являясь одним из основных эндотелий зависимых факторов, оксид азота принимает участие в регуляции местного сосудистого тонуса, системных гемодинамических реакций и определяет баланс вазоактивных метаболитов [3, 4,6,7]. В основе церебрального вазоспазма при ЧМТ лежит недостаточность нитроксидазной вазорелаксации и преобладание на этом фоне констрикторного влияния. Снижение продукции оксида азота и последующее изменение регуляции кровотока приводят к ухудшению течения и прогноза острой нейрохирургической патологии [3,4, 9]. Благодаря сложной системе ауторегуляции, мозговой кровотока в определенной мере независим от системной гемодинамики, страдая только при значительных колебаниях артериального давления, однако общность механизмов на клеточном и медиаторном уровне определяет единые патогенетические аспекты их нарушений.

Целью исследования явилась оценка состояния нитроксидазной системы, показателей системной гемодинамики и транскапиллярного обмена при тяжелой черепно-мозговой травме.

Материалы и методы

Обследовано 56 больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, которые были разделены на группы в соответствии с типом повреждения (ушиб или компрессия головного мозга), уровнем сознания при поступлении, интенсивностью субарахноидальной геморрагии, а также в зависимости от исходов травмы. Контрольную группу для исследования нитрита крови составили здоровые доноры.

Все больные получали стандартную терапию, включавшую нормализацию газообмена, гемодинамики и водно-электролитного обмена (инфузионно-корректирующая терапия), улучшающую микроциркуляцию (трентал, гепарин), а также антиоксиданты, антибактериальные средства, по показаниям (с 5-7 суток) – ноотропные и метаболические препараты.

Для уточнения характера и тяжести травмы, а также диагностики отека мозга использовали компьютерную томографию головного мозга.

Оценку состояния нитроксидазной системы проводили путем определения уровня ближайшего метаболита оксида азота – нитрита в крови больных на протяжении 14 суток посттравматического периода. Забор крови производили натощак из центральной вены, уровень нитрита определяли фотоэлектроколориметрическим методом [3].

Всем больным рассчитывали показатели системной гемодинамики (сердечный и ударный индексы, индекс общего периферического сосудистого сопротивления) и транскапиллярного обмена (коллоидно-онкотическое и среднее капиллярное давление). Уровень сознания оценивали по шкале ком Глазго (Teasdale G., Jennet B., 1974), неврологический статус – по очаговой симптоматике, при этом учитывали стволовые (зрачковые и корнеальные рефлексы, нистагм, патологические знаки) и полушарные (двигательные, речевые, краниобазальные) симптомы [12].

При статистической обработке применяли непараметрические критерии, данные представляли в виде медианы с верхним и нижним квартилями (25-й и 75-й процентиля). Определение значимости различий полученных данных (p) в сравниваемых выборках проводили по критерию Манна-Уитни (U). Для анализа данных использовали пакет программ "Statistica for Windows v.6.0".

Результаты и обсуждение

Исследования показали, что изменения в звене нитроксидергической регуляции при тяжелой черепно-мозговой травме наблюдаются практически у всех больных и зависят от обширности поражения мозговой ткани, глубины угнетения сознания, интенсивности субарахноидальной геморрагии, а также сроков и течения посттравматического периода.

Так, у больных с исходным уровнем сознания по ШКГ менее 8 баллов отмечено снижение нитрита крови в 1-2-е сутки после травмы до 1,9 (1,2-2,25) мкМоль/л, что было ниже в 2,1 раза показателей контрольной группы – 4,02 (3,8-4,4) мкМоль/л. В процессе лечения нормализации уровня нитрита не происходило даже к концу второй недели. Более того, на 3-5-е сутки посттравматического периода отмечалось дальнейшее снижение уровня нитрита крови до 1,65 (1,45-2,56) мкМоль/л, что совпадало с нарастанием явлений отека головного мозга и дальнейшим угнетением сознания. На 11-14 сутки уровень нитрита увеличивался до 2,2 (2,1-2,8) мкМоль/л, но так и не достигал нормальных показателей. У больных с исходной оценкой по Глазго 8-11 баллов (сопор – глубокое оглушение) наблюдались менее выраженные сдвиги в нитроксидергической системе: в 1-2-е сутки после травмы уровень нитрита крови составил 2,3 (1,9-2,4) мкМоль/л, к концу второй недели постепенно повышаясь в ходе проводимого лечения до 2,67 (2,2-2,84) мкМоль/л, но все-таки оставался низким по сравнению с показателями контрольной группы. При этом не происходило снижение этого показателя на 3-5 сутки, в отличие от больных с угнетением сознания до комы и выраженным отеком головного мозга ($p_u=0,0298$).

При наличии интенсивной субарахноидальной геморрагии (САГ) по данным компьютерной томографии и лабораторного исследования ликвора сдвиги в нитроксидергической системе были более выражены и продолжительны (рис. 1). У больных с массивной САГ при поступлении и в первые сутки наблюдения отмечался достоверно более низкий уровень нитрита – 1,8 (1,2-2,22) мкМоль/л, чем у больных с отсутствием таковой – 2,31 (2,24-2,87) мкМоль/л ($p_u=0,004$). Наибольшее снижение наблюдалось на 6-7-е сутки после ЧМТ в группе больных с массивной субарахноидальной геморрагией – 1,6 (1,33-2,3) мкМоль/л, тогда как у больных с отсутствием признаков субарахноидального кровоизлияния по данным компьютерной томографии и лабораторного анализа ликвора уровень нитрита составил 2,7 (2,1-2,8) мкМоль/л ($p_u=0,0002$). К концу второй недели лечения происходила постепенная нормализация показателей, характеризующих состояние эндотелиального звена регуляции местного сосудистого тонуса, однако у больных с САГ уровень нитрита крови оставался существенно более низким – 2,13 (2-2,64) мкМоль/л, чем в группе без кровоизлияния – 2,88 (2,44-3,3) мкМоль/л ($p_u=0,001$). Снижение уровня нитрита, отмеченное с 3-5-х суток, проис-

ходит параллельно с углублением комы и нарастанием очаговой неврологической симптоматики, обусловленными развитием посттравматического вазоспазма или отека головного мозга, и соответствует высокому индексу общего периферического сосудистого сопротивления. Это отражает недостаточность в звене эндотелийзависимой регуляции не только церебрального сосудистого тонуса, но и системных гемодинамических реакций и свидетельствует о периферическом сосудистом спазме и микроциркуляторных нарушениях, развивающихся в организме в ответ на воздействие травматического фактора.

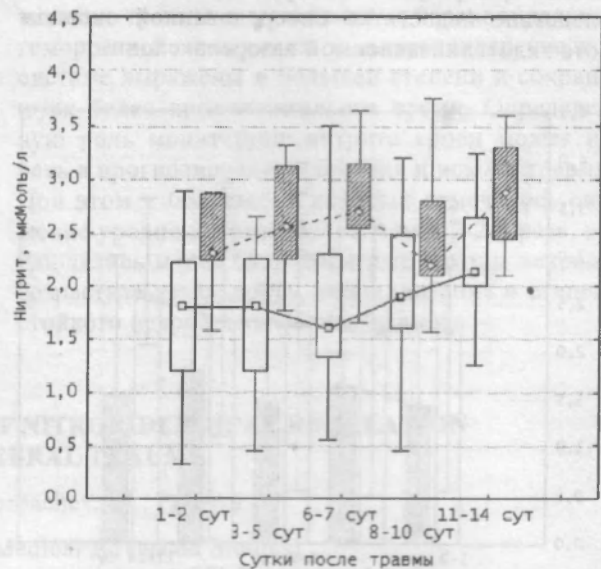


Рис. 1. Уровень нитрита крови в зависимости от интенсивности субарахноидальной геморрагии (по данным компьютерной томографии) у больных с черепно-мозговой травмой

Изменения в нитроксидергической системе отмечались и в зависимости от характера полученной травмы. У больных со сдавлением головного мозга внутричерепными гематомами (ВЧГ) различных локализаций (эпи- и субдуральные, внутримозговые) уже при поступлении наблюдались более низкие показатели нитрита крови – 1,89 (1,29-2,25) мкМоль/л, чем с ушибами головного мозга тяжелой степени (УГМ) без внутричерепных объемных образований – 2,23 (1,5-2,47) мкМоль/л. В дальнейшем уровень нитрита у больных с УГМ восстанавливался быстрее, достигая к 8-10-м суткам 2,4 (2,15-2,6) мкМоль/л, в то время как у больных с ВЧГ он составил 1,85 (1,6-2,48) мкМоль/л ($p_u=0,034$). Вполне возможно, что подобные различия объясняются более тяжелой травмой в группе больных с внутричерепными гематомами и сдавлением головного мозга, а также фактом оперативного вмешательства и интенсивным субарахноидальным кровоизлиянием. Таким образом, может иметь место механизм активного связывания оксида азота, обладающего сво-

боднорадикальными свойствами с молекулами гемоглобина, что подтверждается рядом авторов при субарахноидальных нетравматических кровоизлияниях аневризматической этиологии [3,4]. Отличие состоит в том, что при нетравматических САГ источником кровотечения чаще служат более или менее крупные артериальные сосуды, в то время как при травматических чаще повреждаются венозные коллекторы. Как известно, артериальная кровь содержит большее количество окисленного железа, активно связывающего NO, чем объясняется большая частота возникновения и продолжительность церебрального сосудистого спазма при разрыве аневризмы, возникающего вследствие недостатка опосредованной оксидом азота эндотелийзависимой вазорелаксации.

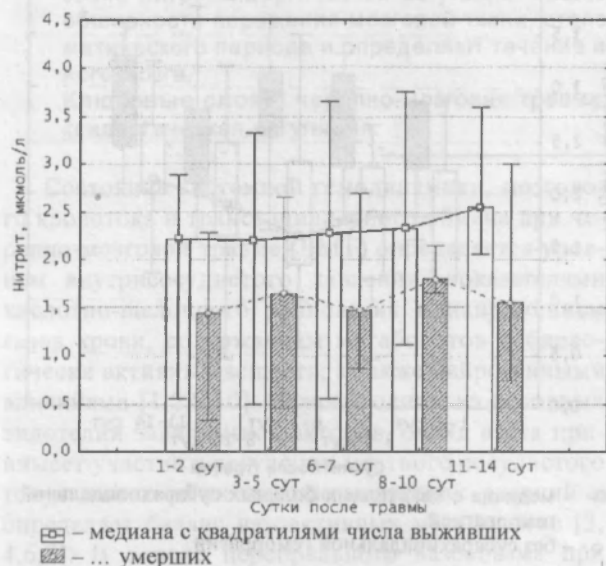


Рис.2. Уровень нитрита крови в зависимости от исхода лечения больных с черепно-мозговой травмой

У больных, находившихся при поступлении в коме, уровень нитрита крови зависел от ее глубины, при этом различия отмечались уже в первые сутки после травмы, а в дальнейшем становились еще более существенными. Так, при угнетении сознания до умеренной комы (6-7 баллов ШКГ) уровень нитрита при поступлении составил 2,22 (1,38-2,55) мкмоль/л, в то время как в группе с глубокой и запредельной комой (3-5 баллов ШКГ) наблюдалось его снижение до 1,75 (0,85-2,12) мкмоль/л. На 3-5-е сутки различия в показателях становились достоверными – 2,26 (1,7-2,56) и 1,76 (0,9-1,95) мкмоль/л ($p_u=0,04$), а на 6-7-е – в обеих группах наблюдалось дальнейшее снижение нитрита, совпадающее с нарастанием неврологического дефицита на фоне выраженного отека головного мозга, подтвержденного данными повторных КТ-исследований. После купирования симптомов отека мозга и частичного регресса очаговой неврологической симптоматики, у больных, поступивших в состоянии умеренной комы, появлялись элементы сознания, восстанавливалось адекватное самостоятельное дыхание и ста-

билизировались системные гемодинамические показатели, на 8-10-е сутки постепенно нормализовался уровень нитрита крови. У больных в глубокой коме концентрация нитрита была существенно ниже, лишь незначительно повышаясь к концу второй недели посттравматического периода, при этом наблюдались длительное коматозное состояние и выраженный очаговый неврологический дефицит, ухудшалось течение посттравматического периода.

На динамику показателей, характеризующих состояние нитроксидергической системы, влияет также обширность поражения мозговой ткани, что отражается на течение и исходах лечения ЧМТ у данной категории больных (рис.2). Отмечено, что в группе умерших больных уже при поступлении отмечался достоверно более низкий уровень нитрита крови – 1,44 (0,85-2,1) мкмоль/л, чем в группе выживших – 2,22 (1,67-2,44) мкмоль/л ($p_u=0,005$). На 3-5-е сутки эти показатели составляли соответственно 1,64 (0,65-2,16) и 2,2 (1,73-2,56) мкмоль/л ($p_u=0,009$). К 10-14-м суткам у умерших больных уровень нитрита крови оставался низким – 1,55 (1,33-2) мкмоль/л, в то время как у выживших, наблюдалось постепенное его повышение до 2,55 (2,13-2,84) мкмоль/л ($p_u<0,001$). Выявленные различия, вероятно, связаны с тяжестью полученной травмы и определяют гибелью большого количества нейронов, в том числе и продуцирующих NO, у больных с летальным исходом. Одним из возможных механизмов может являться также недостаток энергетического обеспечения клеток мозга, осуществляющих синтез оксида азота в условиях нарушенного церебрального кровообращения и системной гемодинамики [4,11]. Возникающий дефицит оксида азота в мозговой ткани и общем кровотоке может приводить к нарушению механизмов ауторегуляции и развитию посттравматического церебрального и периферического вазоспазма за счет избыточного влияния констрикторных субстанций. Низкие цифры нитрита крови отражают не только степень и глубину возникающих изменений в мозговой ткани, но и нарушения регулирующего влияния на системные гемодинамические показатели и периферический кровоток. Так, у больных с неблагоприятными исходами на фоне снижения нитрита крови отмечается повышение индекса общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС) в 1,5-2 раза от нормальных показателей, сохраняющееся до 8-10-х суток посттравматического периода, в то время, как аналогичный показатель в группе с более благоприятными исходами лишь незначительно отличается от нормы. Сходная динамика уровня среднего капиллярного давления, отражающего транскапиллярный обмен, характеризует, наряду с ИОПСС, состояние микроциркуляторного русла и периферического кровотока. Эти изменения свидетельствуют об общности механизмов регуляции церебральной и системной гемодинамики на клеточном и медиаторном уровне, а также единых патофизиологических

нарушениях, развивающихся в ответ на эндотелиальную дисфункцию, вызванную травматическим фактором.

Таким образом, выявленная патология в звене нитроксидергической регуляции определяет не только течение тяжелой ЧМТ, но и отчасти прогноз для лечения данной категории больных. Возникающие нарушения ауторегуляции церебрального сосудистого тонуса и системной гемодинамики обуславливают вторичное ишемическое повреждение ткани головного мозга, которая становится более чувствительной к недостатку кислорода за счет активации процессов перекисного окисления, нейротоксичности и апоптоза, опосредованных действием свободных радикалов, возбуждающих аминокислот и дисбалансом в нитроксидергической системе. Хотя NO-продуцирующие клетки филогенетически являются более устойчивыми к гипоксическим воздействиям [1,7], однако одновременная гибель большого их количества приводит к недостатку оксида азота и развитию вазоспазма, росту периферического сосудистого сопротивления, нарушению агрегантного состояния крови и, как следствие, дальнейшему углублению гипоксии и ишемии мозговой ткани.

Таким образом, в ходе проведенного исследования выяснено, что изменения в нитроксидерги-

ческой системе при черепно-мозговой травме сочетаются с нарушениями церебральной и системной гемодинамики, микроциркуляции и транскапиллярного обмена. С увеличением тяжести травмы эти нарушения усугубляются: происходит снижение уровня нитрита крови, возрастает общее сосудистое сопротивление и среднее капиллярное давление, что свидетельствует о периферическом вазоспазме и микроциркуляторных расстройствах в организме. Изменение уровня нитрита отмечается и в зависимости от характера полученной травмы: при сдавлении головного мозга внутричерепными гематомами регистрируются более низкие цифры, чем при его ушибах. При сочетании травмы с массивной субарахноидальной геморрагией изменения в нитроксидергической системе выражены в большей степени и сохраняются более продолжительное время. Определенную роль мониторинг нитрита крови может играть в прогнозировании течения и исхода травмы. При этом у больных, у которых отмечалось снижение уровня нитрита более, чем в 2-2,5 раза, наблюдались менее благоприятные исходы лечения, возрастала летальность, инвалидизация и степень стойкого неврологического дефицита.

THE DISTURBANCES IN THE LINK OF NITROXIDERGICAL REGULATION IN SEVERE CEREBRAL TRAUMA

V.V. Kovalev, V.I. Gorbachev, I.L. Petrova

(Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies)

It was conducted the research of blood nitrite, indices of systematic haemodynamic and transcapillary exchange in severe cerebral damage. It has been established that the disturbance in the link of nitroxidergical regulation is observed practically in all the patients, it depends on the spreading the brain tissue's damage, on degree of oppression of consciousness and also on the terms of post-traumatal period and determines the course and the results of therapy.

Литература

1. Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2000. – №4. – С.3-10.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Коваленко А.В., Соколов М.А. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии // Журнал неврологии и психиатрии. – 1999. – №2. – С.65-70.
3. Карпюк В.Б., Черняк Ю.С., Шубич М.Г. Лабораторный мониторинг состояния нитроксидергической вазорелаксации при субарахноидальном кровоизлиянии // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – №5. – С.16-18.
4. Карпюк В.Б., Черняк Ю.С., Шубич М.Г. Постгеморрагический церебральный вазоспазм в свете современных представлений о регуляции мозгового кровообращения // Вопросы нейрохирургии. – 2001. – №1. – С.30-33.
5. Розанов В.А., Цепколенко В.А., Клаупик Л.Э. Современные представления о патогенезе необратимых повреждений нервных клеток при черепно-мозговой травме // Вопросы нейрохирургии. – 1998. – №2. – С.37-41.
6. Charbrier P.-E., Demerle-Pallardy C., Braquet P. Potential physiological and pathophysiological roles of nitric oxide in the brain // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1992. – N.4. – С.31-33.
7. Garthwaite J., Boulton C.L. Nitric oxide signalling in the central nervous system // Ann.Rev.Physiol. – 1995. – Vol.57. – P.683-706.
8. Kordestani R.K., Martin N.A., McBride D.Q. Cerebral hemodynamic disturbances following penetrating craniocerebral injury and their influence on outcome // Neurosurg. Clin. Am. – 1995. – Vol.6 – P.657-667.
9. Martin N.A., Doberstein C., Alexander M. et al. Post-traumatic cerebral arterial spasm // J. Neurotrauma. – 1995. – Vol.12. – P.897-901.
10. Taneda M., Kataoka K., Akai F. et al. Traumatic subarachnoid hemorrhage as a predictable indicator of delayed ischemic symptoms // J. Neurosurg. – 1996. – Vol.84. – P.762-768.
11. Zhang J., Snyder S.H. Nitric oxide in the nervous system // Ann.Rev.Pharmacol.Toxicol. – 1995. – Vol.35. – P.213-233.
12. Zubkov A.Y., Lewis A.I., Raila F.A. et al. Risk factors for the development of post-traumatic cerebral vasospasm // Surg. Neurol. – 2000. – Vol.53. – P.126-130.

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ КРОЛИКА ПРИ ИХ УДЛИНЕНИИ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ СОЕДИНЕНИЯМИ ФТОРА

Ю.А. Барабаш, А.А. Барабаш.

(Ставропольская государственная медицинская академия, Военно-медицинская служба УФСБ России по Саратовской области)

Резюме. В экспериментальной работе на кроликах после четырехмесячной хронической интоксикации фтором, методом денситометрии определялась минеральная плотность костей голени до- и после операции по их удлинению. В результате установлены закономерности формирования дистракционного регенерата и участия отдельных зон и всей кости в этом процессе.

Ключевые слова:

Удлинение кости путем выращивания во времени новой костной ткани сопряжено с напряжением и изменением метаболических процессов организма, повышением кровоснабжения в сегменте конечности и требует адекватного поступления минеральных веществ в зону формирования новой кости в короткий промежуток времени (период дистракции и фиксации) [2,3,4,6,8,10]. Ряд авторов [5,10,11,12] с помощью компьютерных приставок для обработки рентгенограмм (гистогаммы), радионуклидных методов исследований определили изменения минерального обмена в зоне образования и кальцификации дистракционного регенерата. Однако остается не решенным вопрос о нахождении депо минералов, за счет которых идет перераспределение содержания некоторых макроэлементов, влияющих на прочность костной ткани, на этапе интенсивного прироста кости (дистракционного регенерата). Наряду с возможностью морфологического изучения костной ткани в эксперименте [1,7,9], самым современным методом исследования минеральной плотности кости является денситометрия. Остается не изученным вопрос остеогенеза в компрометированных условиях (хронической интоксикации). Нам представляется необходимым оценить влияние длительного воздействия соединений фтора, которые вызывают структурные изменения костного матрикса за счет химического сродства с кальцием, на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) в эксперименте для последующей разработки оптимальной программы лечения больных в условиях хронической интоксикации фторидами.

Цель настоящего исследования – по минеральной плотности костной ткани выявить закономерности формирования дистракционного регенерата, а так же участие отдельных зон или всей кости в этом процессе (при хронической интоксикации соединениями фтора).

Материалы и методы

Определение показателей минеральной плотности на протяжении голени выполнялось опытным животным (кроликам) в предоперационном периоде после четырехмесячной хронической интоксикации NaF через питьевую воду в дозе 0,02 г

в сутки и в процессе монолокального дистракционного остеосинтеза голени (темп дистракции составлял 1 мм в сутки за 4 приема, а величина удлинения – 10 мм – 8% от величины сегмента. Контрольные денситометрические исследования оперированного сегмента выполнены через 10 дней дистракции (начало периода фиксации), на 10, 20, 30, 40 сутки периода фиксации в аппарате (по 5 особей в каждой серии). Через 40 дней фиксации в чрескостном аппарате производили его демонтаж, а через 1 месяц наблюдения за животным выполняли контрольное исследование у 4 особей (табл. 1).

Денситометрия проводилась на рентгеновском костном денситометре PIXI (LUNAR Corporation, США), с обработкой полученных данных в интегрированной системе с персональным компьютером Pentium 166. В работе аппарата используется техника DEXA (двух энергетическая рентгеновская абсорбциометрия), что дает возможность для прижизненной количественной оценки минеральной плотности костной ткани. Голень кролика укладывали на зону сканирования прибора и проводили включение режима записи. Для обработки полученных денситограмм предварительно определяли длину голени кролика. В среднем ее величина составила $117 \pm 0,6$ мм. До операции на протяжении сегмента произведено по 36 измерений, а после удлинения – 39 с интервалом в 3,25 мм, что давало возможность определения плотности в трех зонах дистракционного регенерата. Измерение плотности кости участками необходимой величины на протяжении сегмента осуществляли позиционированием зоны интереса курсором ручной центровкой. Неизменными точками регистрации являлись проксимальный конец большеберцовой кости, места проведения спиц, дистальный конец проксимального отломка, проксимальная зона регенерата, срединная зона регенерата, дистальная зона регенерата, проксимальный конец дистального отломка и дистальный конец большеберцовой кости.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась по двум направлениям. Во-первых, проверялась гипотеза о равенстве выбо-

Таблица 1.

Абсолютные значения минеральной плотности (g/cm^2) на протяжении большеберцовой кости кролика в процессе монолокального дистракционного остеосинтеза при хронической интоксикации NaF (интервал исследований 3,25 мм)

Ориентиры	до операции (n=14)	10 сут. дистракции (n=5)	10 сут. фиксации (n=5)	20 сут. фиксации (n=5)	30 сут. фиксации (n=5)	40 сут. фиксации (n=5)	1 месяц без АВФ (n=4)
Проксимальная эпифизарная область	0,43392	0,390667	0,41625	0,5018	0,425667*	0,4494	0,45575
	0,36035	0,390667	0,3555	0,4482	0,377333*	0,4496	0,429*
Проксимальная метафизарная область	0,2775	0,231667*	0,29025	0,3592	0,328333*	0,406	0,371
	0,26692	0,206333*	0,2885	0,3812	0,349333*	0,368	0,3135
	0,27771	0,196333*	0,25975	0,3554*	0,322333*	0,325*	0,29475*
	0,28328	0,196333*	0,26125	0,3168	0,334333*	0,2848	0,28525
	0,29392	0,203333*	0,2618	0,2838	0,3*	0,29	0,28425
	0,30221	0,208667*	0,279	0,2858	0,289333*	0,305	0,2955
Проксимальная переходная область	0,31128	0,221667*	0,3068	0,2976	0,298667	0,3288	0,3135
	0,32685	0,235*	0,3226	0,3308	0,305	0,3494	0,34445
	0,33471	0,269333*	0,3504	0,3236	0,341*	0,3734	0,38375
	0,33642	0,298667*	0,3522	0,2986	0,331*	0,4076	0,40075
	0,33371	0,319667*	0,341	0,297	0,27*	0,392	0,3885
	0,33357	0,344*	0,3474	0,2884	0,302*	0,362	0,34575
	0,343	0,363333*	0,3696	0,3136	0,338*	0,377	0,3265
	0,34914	0,382	0,406	0,3534	0,386333*	0,4102	0,3545
Дистракционный регенерат	0,3725	0,393	0,4426	0,3904	0,402333*	0,4248	0,3715
	прокс. средняя	0,260667*	0,2696	0,3598	0,369333*	0,382	0,32075*
	дистал.	0,166*	0,1854	0,2796	0,355333*	0,32	0,30925*
Центральная область	0,258667*	0,2394*	0,3308	0,414667*	0,3762	0,317*	
	0,36729	0,393	0,429	0,4164	0,410667	0,4608	0,33625
	0,3755	0,392333	0,4594	0,4114	0,389	0,46675	0,335
	0,38435	0,387667	0,4398	0,3882	0,369	0,43075	0,346
	0,39785	0,376667	0,421	0,3716	0,343667	0,41375	0,35825
	0,40035	0,358333	0,4162	0,3548	0,319333	0,39825	0,366
	0,39028	0,343	0,416	0,3436	0,314667	0,37075	0,37275
Дистальная переходная область	0,38378	0,327667	0,4104	0,3346	0,309333	0,37375	0,37287
	0,36357	0,309	0,3886	0,3156	0,311667	0,3775	0,402
	0,35457	0,279667	0,3694	0,3228	0,302667	0,37275	0,38725
	0,33871	0,255333	0,3444	0,309	0,311667*	0,33375	0,36175
Дистальная метафизарная область	0,32171	0,247333	0,3264	0,3016	0,313	0,30575	0,341
	0,30692	0,247333	0,3182	0,3014	0,309333	0,30475	0,33475
	0,29278	0,243333	0,3016	0,3214	0,307333	0,31475	0,3425
	0,28271	0,242333	0,2914	0,3238	0,306667	0,31575	0,3495
	0,26121	0,242667	0,2886	0,33	0,303	0,3235	0,3575
	0,24685	0,227667*	0,287	0,3328	0,301*	0,32475	0,36025
	0,24792	0,219667	0,2558	0,2842	0,256	0,33575*	0,40325
Дистальный эпифиз	0,29357	0,26066*	0,2698	0,2608	0,268333	0,308	0,32
	0,35864	0,352*	0,246	0,2478	0,314667	0,335	0,24925

Примечание: * – $P < 0,001$

рок анализируемых признаков на основе равенства средних значений (критерий Стьюдента) и дисперсий (критерий Фишера). Второе направление исследований включало изучение связи различных параметров между собой на основе корреляционного анализа, который оценивает степень близости корреляционной (вероятностной) зависимости к функциональной. При коэффициенте корреляции меньше 0,3 зависимость считали слабой; 0,3-0,5 – умеренной; 0,5-0,7 – средней; больше 0,7 – тесной. Все вычисления выполнялись с

помощью персонального компьютера с программным обеспечением Microsoft-7,0 и Statistica (StatSoft, Inc., 1995).

Результаты и обсуждение

Создавая экспериментальную модель флюороза, мы обоснованно доказали влияние соединений фтора на костную ткань. После четырехмесячной интоксикации NaF происходило склерозирование кости на всем протяжении, в среднем на 14,67%. Наиболее выраженное склерозирование наблюдалось в метадиафизарных областях, особенно про-

ксимальной (на 27,65%), а минимальное увеличение МПКТ происходило в самом плотном участке диафиза – непосредственно ниже синостозирования берцовых костей (на 7%). Минеральная плотность в проксимальном эпифизе не изменялась, а в дистальном – наблюдали остеопению на 5%.

В отличие от анатомического подразделения кости на эпифизы, метафизы и диафиз, по минеральной плотности в кости обособленно выделяются 7 областей: парные – эпифизарные (проксимальная и дистальная), метафизарные и переходные, и непарная диафизарная область (в тексте мы её будем обозначать как центральная).

Первая (проксимальная) и седьмая (дистальная) области соответствуют зонам эпифизов и занимают соответственно $5,56 \pm 0,1\%$ и $2,78 \pm 0,08\%$ от величины сегмента конечности. Вторая (проксимальная) и шестая (дистальная) области соответствуют метафизам кости и составляют $16,67 \pm 0,12\%$ и $19,44 \pm 0,21\%$. Третья (проксимальная) и пятая (дистальная) области составляют $25 \pm 0,24\%$ и $11,11 \pm 0,18\%$ соответственно. Четвертая по счету (непарная) область расположена в середине кости и поэтому мы будем называть её центральной. Площадь центральной области составляет $19,4 \pm 0,32\%$ от величины сегмента. Третья, четвертая и пятая области по строению представляют диафизарную кость.

В отличие от общепринятых представлений о преобладании плотности диафизарной структуры над остальными участками кости, в наших исследованиях самыми плотными участками большеберцовой кости являются суставные поверхности с субхондральными пластинками ($0,43392-0,36035 \text{ г/см}^2$). Вторым по плотности является участок, протяженностью в 15 мм, непосредственно ниже места синостозирования берцовых костей в центральной области (до $0,40035 \text{ г/см}^2$), а наименьшая минеральная плотность кости приходится на зону метафизов ($0,24685-0,30692 \text{ г/см}^2$).

Экспериментально показав влияние хронической интоксикации NaF на топографию распределения МПКТ, мы провели изучение содержания минеральных веществ в дистракционном регенерате и на протяжении всей большеберцовой кости при удлинении голени по периодам эксперимента (табл. 1).

К окончанию периода дистракции МПКТ в области проксимального эпифиза снизилась на $9,9-13,8\%$ ($P < 0,001$) в сравнении с контрольными данными после хронической интоксикации NaF. В проксимальной метафизарной области продолжало происходить достоверное ($P < 0,01$) снижение МПКТ от $16,5\%$ в начале зоны, до $30,95\%$ – в конце. Самые низкие абсолютные значения МПКТ отмечены на границе с проксимальной переходной областью. В дальнейшем происходило плавное выравнивание показателей с нормализацией в центре проксимальной переходной области (на 10 мм проксимальнее области остеотомии) и продолжающемся увеличением соотношений МПКТ от $5,5$ до $9,4\%$ на конце отломка.

Абсолютные значения МПКТ в зоне межотломкового диастаза не велики: в проксимальной части дистракционного регенерата $0,26066 \pm 0,025148$ ($P < 0,01$), в средней – $0,166 \pm 0,041489$ ($P < 0,05$), в дистальной – $0,2586 \pm 0,021106 \text{ г/см}^2$ ($P < 0,01$), что по отношению к дооперационным данным зоны остеотомии (граница проксимальной переходной и центральной областей) составило $70,9\%$; $45,1\%$; $70,4\%$ ($P < 0,05$) соответственно.

В дистальном отломке большеберцовой кости кролика наблюдали картину, подобную проксимальному. На протяжении 10 мм ($8,54\%$ от величины сегмента конечности) проксимального конца отломка зарегистрировано увеличение соотношения показателей МПКТ на $6,9\%$ ($P < 0,001$) по сравнению с дооперационными значениями, с последующим снижением на протяжении 20 мм (17%) до нормализации и даже меньших показателей (на $12,55\%$, $P < 0,01$) МПКТ в дистальной промежуточной области. В середине метафизарной области абсолютные значения были близки к нормальным, а в единичном случае и превышали на $7,03\%$ ($P < 0,01$), т.е. промежуточное значение между исходными и контрольными данными. В сравнении с дооперационными данными максимальная разница значений МПКТ на $24,617\%$ ($P < 0,01$) наблюдались на границе между дистальной промежуточной и метафизарной областями. МПКТ в дистальной суставной части отломка существенно не отличалась от предоперационных ($1,85\%$, $P < 0,001$) значений.

Таким образом, после окончания периода дистракции мы наблюдали снижение МПКТ на всем протяжении кости, кроме концов отломков (рис. 1.Б).

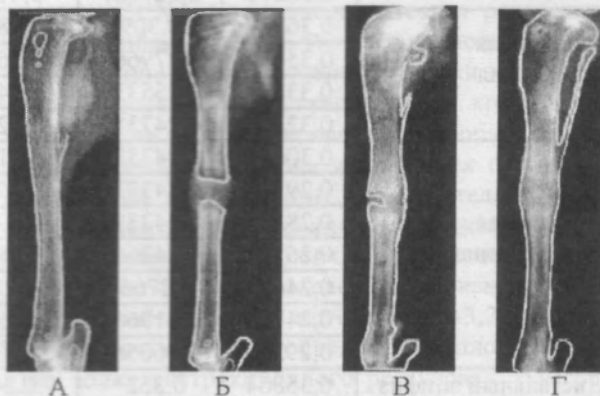


Рис. 1. Денситограммы голени кроликов: А) до операции, Б) на 10 сутки дистракции; В) на 10 сутки фиксации; Г) на 20 сутки фиксации.

К 10 дню фиксации происходит восстановление плотности метафизарных и переходных областей до предоперационных показателей с избыточным накоплением минералов на концах проксимального и дистального отломков. Максимальные абсолютные значения МПКТ наблюдались на протяжении 10 мм, на конце дистального отломка – $0,429-0,4594 \text{ г/см}^2$, что на $14,42-22,34\%$ ($P < 0,001$) выше, чем до операции. В регенерате у

проксимального отломка МПКТ была равна $0,2696 \pm 0,01317 \text{ г/см}^2$ ($P < 0,001$), в средней зоне – $0,1854 \pm 0,02886 \text{ г/см}^2$ ($P < 0,001$) и дистальной его части – $0,2394 \pm 0,01493 \text{ г/см}^2$ ($P < 0,001$).

На 20 сутки фиксации продолжает увеличиваться плотность проксимальной и дистальной метафизарных областей (на 20% и 9%) с проксимальным эпифизом (на 23%). В то время, как проксимальная промежуточная, центральная и дистальная промежуточная области отдают накопленные ранее минералы. Так, на всем протяжении проксимальной промежуточной области происходило снижение МПКТ, по сравнению с 10 сутками фиксации от 2,5% на границе с метафизарной областью до 12,9-16,97% ($P < 0,001$) в области синостозирования берцовых костей (зона остеотомии или конца проксимального отломка). По сравнению с предоперационными данными плотность костной ткани проксимального отломка в области остеотомии оставалась незначительно, но достоверно ($P < 0,001$) повышенной (на 1,2-4,8%). В остальной же части проксимальной промежуточной области наблюдалось достоверное ($P < 0,001$) снижение до 10,8% плотности кости. В центральной и дистальной промежуточной зонах большеберцовой кости зарегистрировано уменьшение плотности кости на 5,2-18% ($P < 0,001$) на всем протяжении, по сравнению с 10 сутками фиксации. В эти сроки повышенной (на 13%, $P < 0,001$), от исходных дооперационных значений, оставалась лишь минеральная плотность на протяжении 10 мм у проксимального конца дистального отломка и на 4,8% ($P < 0,01$) на протяжении 5 мм у дистального конца проксимального отломка. В дистальном эпифизе значительных изменений МПКТ не выявлено.

В зоне формирующегося регенерата отмечено увеличение МПКТ, но в различной степени выраженности: в проксимальной части – на 33,45% ($P < 0,01$), в средней – на 50,8% ($P < 0,001$), в дистальной – на 38,17% ($P < 0,001$) по сравнению с 10 сутками фиксации. При сравнении минеральной плотности различных зон регенерата в вышеуказанные сроки с минеральной плотностью диафиза кости до операции установлено, что в зоне проксимальной части регенерата всего на 3% меньше, в средней – на 24% и в дистальной – на 10% ($P < 0,001$).

На 30 сутки периода фиксации приток минералов к регенерату осуществляется за счет снижения минеральной плотности во всей кости. Так в проксимальном эпифизе наблюдали снижение МПКТ на 15% по сравнению с предыдущим сроком исследования, метафизарной области – на 2%, промежуточной – повышение на 3-7%, в основном за счет дистального конца проксимального отломка, оставаясь повышенной на 8-10,65% ($P < 0,001$) от исходных данных. На протяжении всего дистального отломка большеберцовой кости МПКТ незначительно уменьшалась (от 1,37 до 9,9%, $P < 0,001$). Исключение составил дистальный эпифиз, где МПКТ увеличивалась на 26,9% ($P < 0,001$) по сравнению с 20 сутками фиксации.

Несмотря на снижение минеральной плотности во всей кости, в области остеотомии (на концах отломков) оставалась зона склерозирования протяженностью 6,5 мм, где МПКТ была выше в пределах от 3,59 до 11,8% ($P < 0,001$), по сравнению с предоперационными значениями этой же области.

Самые неожиданные данные на 30 сутки фиксации были получены в зоне регенерата. Так, в дистальной его части минеральная плотность превысила предоперационные значения плотности диафиза кости. Средняя зона регенерата оставалась менее плотной и лишь незначительно, всего на 5% ($P < 0,001$), отличалась от проксимальной зоны, которая соответствовала плотности нормальной кости. За третью декаду фиксации максимальный прирост минеральной плотности регенерата произошел в средней зоне (на 27,08%, $P < 0,001$), дистальной – на 25,35% ($P < 0,001$), а в проксимальной – на 2,6% ($P < 0,001$) по сравнению с 20 сутками. Показатели МПКТ составляют в проксимальной части регенерата – 99,15%, средней – 95,4% и дистальной – 111,3% от предоперационных значений проксимального отломка места остеотомии.

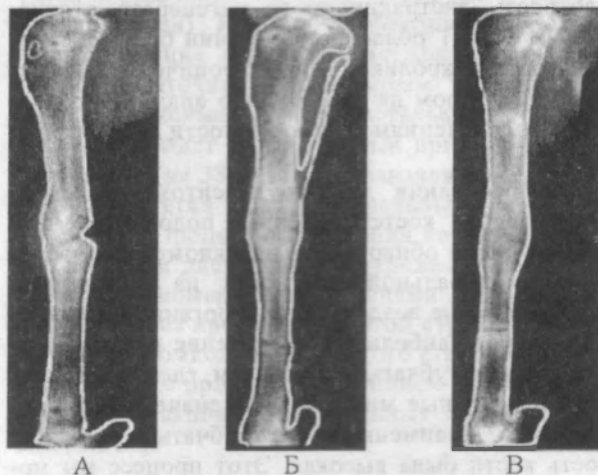


Рис.2. Денситограммы голени кроликов: А) 30 сутки фиксации, Б) 40 сутки фиксации; В) 1 месяц после демонтажа.

К 40 суткам фиксации в регенерате происходил процесс перестройки сформированной костной ткани, что рентгенологически подтверждалось формированием между отломками непрерывной кортикальной пластинки и костномозгового канала. В это время начинали преобладать процессы резорбции. Доказательством данных явлений служило наблюдавшееся снижение МПКТ на 9,2% ($P < 0,001$) в дистальной и на 9,94% ($P < 0,001$) в средней зоне регенерата. В проксимальной же зоне происходило незначительное (на 3,4%, $P < 0,001$) увеличение МПКТ. По отношению к предоперационной плотности кости этой области, минерализация проксимальной и дистальной зон регенерата сравнивалась, а в средней зоне достигла 87% от дооперационных значений области остеотомии трубчатой кости.

При общей тенденции к снижению минеральной плотности проксимального отломка большеберцовой кости в течение 1-го месяца после демонтажа чрескостного аппарата наиболее выраженный процесс снижения МПКТ наблюдался в области обоих концов отломков. На протяжении 10 мм в зоне дистального конца проксимального отломка снижение МПКТ составило 11% ($P < 0,001$), а в проксимальном конце дистального отломка на протяжении 15 мм. – 22,4% ($P < 0,001$). Плотность конца проксимального отломка к этому сроку была на 2,1% ($P < 0,001$) ниже дооперационных данных, а дистального – на 9,55%, что соотносимо с нормальной минеральной плотностью костной ткани.

Снижение плотности кости на концах отломков зарегистрировано на фоне повышения МПКТ от дистальных переходных областей до эпифизов на 9,5%. В течение месяца после демонтажа чрескостного аппарата минеральная плотность в регенерате продолжала снижаться. В проксимальной части снижение составило 16% по сравнению с 40 сутками фиксации, в дистальной – 15%, в средней зоне – 3,3% ($P < 0,001$). Таким образом, через месяц после демонтажа АВФ, минеральная плотность distractionного регенерата отличалась от МПКТ области остеотомии большеберцовой кости у кроликов после хронической интоксикации фтором на 13-16%, что аналогично нормальным значениям плотности кости диафизарной структуры.

На основании данных денситометрического исследования костей голени у подопытных животных нами обнаружено неравномерное увеличение минеральной плотности на протяжении сегмента после воздействия на организм соединений фтора. Наибольшее увеличение происходило в областях с губчатым строением, где регистрировались исходные минимальные значения плотности кости, а наименьшее – с трубчатым, где плотность кости была высокая. Этот процесс мы можем объяснить особенностями анатомии внутрикостного кровоснабжения и строением костного матрикса (петлистое, ячеистое в метафизах) и пластинчатое в диафизе, где меньшая разветвленность сосудистой сети, а так же, возможно, и различной прочностью связей металлоорганических комплексов биополимеров с макромолекулой коллагена.

Голень кролика можно рассматривать как субъединицу костной ткани с присущими ей нормореакциями направленными на поддержание гомеостаза в системе организма и самом органе (кости). Перераспределение макро- и микроэлементов на протяжении сегмента при удлинении голени в компрометированных условиях (интоксикация соединениями фтора) и смене биомеханических условий (distraction, фиксация, возрастающая нагрузка), протекает волнообразно, как и процессы адаптации в целом.

Максимальные колебания МПКТ происходят в метадиафизарных областях большеберцовой кос-

ти. Накопление запасов минералов осуществляется, вероятно, по градиенту концентрации из зоны с большей плотности в меньшую. Но в условиях агрессии (растяжение сегмента) участки с наименьшей плотностью “сигнализируют” и воспринимаются организмом как зоны недостаточной минерализации и в них устремляется набор необходимых макро- и микроэлементов.

В процессе distraction происходит повышение МПКТ концов отломков на протяжении 10 мм и межотломкового диастаза (регенерата), который имел три различных по плотности зоны: у проксимального конца отломка ($0,606 \text{ г/см}^2$), дистального конца отломка ($0,2586 \text{ г/см}^2$) и наименее плотная – средняя ($0,166 \text{ г/см}^2$). Это не противоречит морфо-рентгенологической характеристике регенераторного процесса в условиях distractionного остеосинтеза, при котором вокруг концов отломков наблюдается периостальная и эндостальная реакции со скоплением костных балок, распространяющихся в диастаз с переходом их концов в волокнистую соединительную ткань срединной прослойки, проявляющихся рентгенологически небольшими включениями костной ткани округлой формы. Дополнением к известным фактам может служить увеличение плотности в “активной зоне” благодаря снижению её в метадиафизарных областях на 26,8%. Этот факт может быть интерпретирован непрочностью связей соединений фтора с костным матриксом, вызывающих преимущественное склерозирование кости этих областей и переходом их в очаг требующий поступления минералов при повышенном содержании Са в крови на 3,45%.

В начальный период фиксации (10 сутки) происходило восстановление плотности на протяжении всей кости до предоперационных показателей с избыточным накоплением минералов на концах проксимального и дистального отломков до 14,42-22,34% на фоне снижения концентрации Са в крови на 15,43% от предоперационных данных. В межотломковом диастазе происходило увеличение плотности в срединной зоне (на 11%) и у конца проксимального отломка (на 3%), что проявляется сменой очаговости костных балок на ячеистое их расположение. У дистального отломка снижение плотности (на 7%) мы связываем с процессами резорбции и появлением жировых и клеточно-волокнистых элементов костного мозга.

В середине периода фиксации (20 сутки) продолжала повышаться плотность distractionного регенерата: ближе к концам отломков на 33-38%, а в срединной зоне до 50%, на фоне снижения МПКТ в средней части кости, прилегающей к концам отломков (на 10,3%). Морфологически повышение плотности в регенерате подтверждается увеличением костных балок и сменой их очагового расположения на петлистое и ячеистое, что напоминает губчатый вид строения кости, а в средней части – заменой волокнистой соединительно-тканной прослойки регенерата на хрящевую. Процесс снижения минеральной плотности

кости на протяжении 20-25 мм от концов отломков происходит при образовании периостально-медуллярной сети анастомозов и преобладающих процессов резорбции. Новообразованные балочки разрезаются, истончаются при продолжающемся снижении концентрации Са в крови до 23% от предоперационных данных и активизации функции параситовидных желез. Можно отметить еще недостаточную зрелость костной ткани в месте контакта концов отломков и регенерата, что, по-видимому, может свидетельствовать о предшествующем токсическом воздействии NaF.

При продолжении фиксации (30 суток) происходило снижение минеральной плотности во всей кости, а в области остеотомии (на концах отломков) оставалась зона склерозирования протяженностью по 6,5 мм, где МПКТ была выше на 3,59-11,8% ($P < 0,001$), по сравнению с предоперационными значениями этой же области. Приток минералов к регенерату осуществлялся за счет всей кости. В это время минеральная плотность регенерата достигала максимальных значений (0,37; 0,355; 0,414 г/см²). Дистракционный регенерат у концов отломков активно перестраивался. Площадь ячеистой структуры новообразованной костной прослойки уменьшалась, но еще оставались очаги волокнистой ткани. У концов отломков формировалась костномозговая полость. Интенсивность остеогенеза снижалась и в регенерате начинали преобладать процессы резорбции.

Через 40 дней фиксации, на фоне происходящих процессов структурной перестройки регенерата и формирования костномозгового канала между отломками, происходило незначительное снижение, на 9%, минеральной плотности регенерата и прилежащих концов отломков, при одновременном повышении, на 6-15%, плотности всей кости. Морфологически весь диастаз представлен мелкоячеистой структурой костных балок без единой костномозговой полости, окруженный на

всем протяжении сформированной тонкой надкостницей. У концов отломков в диастаз увеличивалась костномозговая полость до 3 мм (что соответствовало 20-25 суткам фиксации в опыте без фтора).

После демонтажа АВФ и увеличения нагрузки на конечность, происходило дальнейшее уменьшение плотности регенерата и прилежащих концов отломков, которое мы связывали со структурной перестройкой при сниженном содержании Са в крови от 12 до 38% от предоперационных показателей. К этому периоду плотность регенерата составляет 84-87% от исходной плотности костной ткани в зоне остеотомии.

Таким образом, проведенные измерения МПКТ большеберцовой кости кролика с интервалом в 3,25 мм позволили нам уточнить зональное строение длинной трубчатой кости, состоящей из трех парных зон и одной не парной, и протяженность каждой из них в процентном отношении к величине сегмента конечности. В период дистракции происходит накопление минералов в регенерате и прилежащих концах отломков за счет миграции их из всей кости (на 5-10%) и особенно из проксимальной метафизарной области (до 30%), достигая нормальных значений МПКТ (до фтористой интоксикации). К 10 дню фиксации происходит восстановление плотности метафизарных областей с избыточным накоплением минералов на концах проксимального и дистального отломков, а к 20 дню идет максимальный прирост МПКТ в регенерате (на 38%) за счет близлежащих отделов кости, достигая почти нормальных значений к 30 суткам. Процесс образования новой кости при хроническом дискретном раздражении сопровождается закономерными явлениями миграции минералов через кровь из губчатой структуры кости в концы отломков пластинчатого строения и далее в регенерат с приростом в среднем от 61% (окончание дистракции) до нормальных значений через один месяц.

MINERAL DENSITY OF RABBIT KNEE BONES IN THEIR LENGTHENING IN CONDITIONS OF CHRONIC INTOXICATION WITH FLUORIDES

U.A. Barabash, A.A. Barabash

(Stavropol State Medical Academy)

In experimental work on rabbits after four months chronic intoxication with fluorides, there has been defined the mineral density of knee bones, by the method of densitometry, before and after the operation on their lengthening. As a result the regularity of forming distraction regenerate and participation of separate zones and whole bone in this process has been established.

Литература

1. Барабаш А.П., Барабаш Н.П., Кустуров В.И., Ларионов А.А. Сравнительная рентгеноденситометрическая и морфологическая оценка образования костной ткани при замещении обширного дефекта трубчатой кости по методу Илизарова // Вестник рентгенологии. – 1982. – №4. – С. 74-76.
2. Барабаш А.П., Гордиенко В.П. Содержание некоторых микроэлементов в крови больных на этапах репаративного остеогенеза // Преподавание в медицинском ВУЗе вопросов профилактики здоровья и его реабилитации. Тезисы докладов межрегио-

нальной учебно-методической конференции. – Пермь, 1992. – С.23-24.

3. Барабаш А.П. Чрескостный остеосинтез при замещении дефектов длинных костей. – Иркутск, 1995. – 208 с.
4. Барабаш Ю.А., Гордиенко В.П., Кравцов Б.П., Барабаш А.П. Регионарное кровообращение и метаболические процессы в костях при замещении дефектов голени // Удлинение конечностей и замещение дефектов костей: Мат. I международной научно-практической конференции травмат.-ортопедов Крыма. – Ялта, 1996. – С.9-10.

5. Барабаш Ю.А., Барабаш А.П., Барабаш И.В. Минеральная плотность костной ткани голени кролика в норме и после хронической интоксикации соединениями фтора // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 1999. – №1 (9), Т.2. – С.106-110.
6. Гордиенко В.П. Диагностика и оценка репаративного остеогенеза при переломах и дефектах длинных костей в процессе адаптации человека к условиям среды обитания: Дисс. докт. мед. наук. – Благовещенск, 1994. – 366 с.
7. Ирьянов Ю.М. Репаративное костеобразование в условиях distractionного остеосинтеза (экспериментально-морфологическое исследование): Дисс. докт. биол. наук. – Курган, 1997. – 304 с.
8. Касавина В.С., Торбенко В.П. Минеральные ресурсы организма. – М.: "Наука", 1975. – 189 с.
9. Лаврищева Г.И., Оноприенко Г.А. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных тканей. – М., 1996. – 206 с.
10. Свешников А.А., Трохова В.Г., Кашерин В.К., Смотрова Л.А., Спирина И.В. Исследование костной ткани при distractionном остеосинтезе с помощью пирофосфата Тс-99m. // Мед. радиология. – 1979. – №7. – С.42-49.
11. Свешников А.А., Барабаш А.П., Чепиленко Т.А., Смотрова Л.А., Ларионов А.А. Радионуклидные исследования костеобразования и кровоснабжения при замещении обширных дефектов костей голени в эксперименте // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1984. – №11. – С.33-37.
12. Щудло М.М., Куфтырев Л.М., Борзунов Д.Ю., Осипова Е.В., Петровская Н.В. Использование компьютерных технологий для характеристики distractionного остеосинтеза при полилокальном удлинении отломка большеберцовой кости. // Гений ортопедии. – Курган, 1999. – №2. – С.28-33.

© ПЛЕХАНОВ А.Н., ТОВАРШИНОВ А.И., ЛЕПЕХОВА С.А., ГОЛЬДБЕРГ О.А., ЕЖИКЕЕВА С.Д., ШОТОНОВ С.Б. –

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕПАТОЦИТОВ В КОРРЕКЦИИ ПОСТРЕЗЕКЦИОННОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.Н. Плеханов, А.И. Товаришинов, С.А. Лепехова, О.А. Гольдберг, С.Д. Ежикеева, С.Б. Шотонов.

(Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН, директор – д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев)

Резюме. В статье произведена оценка эффективности ксенотрансплантации изолированных криоконсервированных гепатоцитов в коррекции печеночной недостаточности, развившейся после обширной резекции печени у экспериментальных животных. Исследование проведено на 240 крысах-самцах породы "Вистар". В качестве контроля произведена оценка показателей гомеостаза (АсАТ, АлАТ, ГГТ, общий белок, альбумин, холинэстераза, лейцинаминопептидаза, альбумин-глобулиновый коэффициент, уровень фибриногена, показатели гематокрита, вязкость крови, агрегация тромбоцитов, РФМК). Оценка регенерации производилась на основании исследования массы печени и селезенки. Доказано, что ксенотрансплантация изолированных гепатоцитов оказывает благоприятное влияние как на восстановление гомеостаза после обширной резекции печени, так и на ее регенерацию. Отмечена особая эффективность сочетанной ксенотрансплантации в подкожно-жировую клетчатку и селезенку.

Ключевые слова: печеночная пострезекционная недостаточность, эксперимент, ксенотрансплантация гепатоцитов, морфо-функциональная эффективность.

В последние годы в мире с целью профилактики и лечения острой печеночной недостаточности (ОПН) стала с успехом применяться трансплантация изолированных гепатоцитов (ГЦ), оказывающая детоксицирующее действие, восстанавливающая утраченные или сниженные функции пораженной части печени, активирующая регенеративные процессы в ней и улучшающая прогноз заболевания [4,8,9,11,12,16]. Литературные данные свидетельствуют о том, что выделенные клетки печени сохраняют функциональные свойства и морфологическую структуру целого органа [2,3,5]. Кроме того, проведенные исследования показали, что трансплантированные изолированные гепатоциты не столько увеличивают функ-

ционирующую массу печени, сколько изменяют гуморальные и молекулярные механизмы, отвечающие за увеличение функции оставшихся гепатоцитов реципиента [10,14,15].

Вместе с тем до настоящего времени остается вопросом применения нативных изолированных гепатоцитов (НИГ) или криоконсервированных изолированных гепатоцитов (КИГ) [1,13]. Точно не определено оптимальное место и время введения пересаживаемых клеток, их количество, жизнеспособность, их эффективность в сравнении с фармакологическими препаратами [6,7].

Целью исследования являлась оценка эффективности ксенотрансплантации изолированных криоконсервированных гепатоцитов в коррекции

пострезекционной печеночной недостаточности на основании изучения морфо-функционального состояния печени.

Материалы и методы

Исследование выполнено на основании экспериментов *in vitro*, в которой использована печень 55 новорожденных свиней, и экспериментов на 240 белых крысах-самцах породы Вистар 6-ти месячного возраста с массой тела 200-250 г.

Таблица 1.

Распределение экспериментальных животных

Группы	Операция	Количество животных
КГ №1	Здоровые животные	30
КГ №2	70% резекция объема печени	30
КГ №3	70% резекция объема печени + гептрал в/в	30
КГ №4	70% резекция объема печени + питательная среда	30
ОГ №1	70% резекция объема печени + КТ КИГ* п/к	30
ОГ №2	70% резекция объема печени + КТ КИГ* п/к, печень	30
ОГ №3	70% резекция объема печени + КТ КИГ** п/к	30
ОГ №4	70% резекция объема печени + КТ НИГ***	30
Всего		240

Примечание: КГ – контрольная группа, ОГ – опытная группа, КТ КИГ с жизнеспособностью 80–85%; ** – КИГ с жизнеспособностью 45%; *** – НИГ, КТ – ксенотрансплантация

Летальность контролировали на протяжении 11 суток эксперимента. У погибших животных проводили аутопсию с ревизией органов брюшной полости с морфологическим исследованием печени. У 111 выживших животных проводилось исследование показателей гомеостаза, морфологии печени и селезенки под влиянием ксенотрансплантации (КТ) КИГ разной степени жизнеспособности, гепатопротектора – гептрала. Для оценки выбранных биохимических, иммунологических и показателей системы гемостаза выполняли забор крови у всех крыс в утренние часы на голодный желудок на 2, 5, 11 сутки. После эвтаназии проводили аутопсию и забирали ткань печени и селезенки. У крыс опытных групп дополнительно иссекали зону трансплантации для последующего патоморфологического исследования (табл. 1).

Препарат гептрал (адеметионин) фирмы «Кноль АГ» (Германия) вводили животным КГ №3 в бедренную вену в дозировке 0,3 мл однократно.

Ксенотрансплантацию выполняли сразу в конце операции в опытной группе (ОГ) в подкожно-жировую клетчатку передней брюшной стенки. Инъекцию 1 мл питательной среды для консервации в крио-гепатоцитов КГ №4 проводили аналогичным образом. Инъекции в печень проводили в

объеме 0,3 мл, так как при введении большего объема наблюдался разрыв капсулы.

Методика выделения, культивирования и криоконсервации клеток печени новорожденных поросят разработана в лаборатории экспериментальной хирургии НЦ ВСНЦ СО РАМН. Забор биоматериала проводили по методике G. Starke (1970) в стерильных условиях.

На всех этапах выделения клеток проводили контроль бактериальной контаминации. Подсчет жизнеспособности клеток проводили с помощью теста на исключение красителя в камере Фукса-Розенталя. Далее половину выделенных клеток культивировали, а в оставшуюся клеточную взвесь добавляли в среду консервации, приготовленную по оригинальной прописи до концентрации $2,15 \times 10^6$ клеток в 1 мл суспензии. Консервированные клетки хранили при температуре -70°C в течение 3-6 месяцев. Для КТ использовали клетки, консервированные от 5 дней до 1 месяца, а материал, сохраненный в течение 6 месяцев, исследовали для сравнительной оценки жизнеспособности клеток. Деконсервацию проводили при температуре $+41^\circ\text{C}$. Использовали взвесь полученного материала с содержанием не менее 80-85% и 45% жизнеспособных клеток в концентрации 2×10^6 в 1 мл. Кроме этого применяли НИГ.

Среди биохимических показателей сыворотки крови исследовали концентрацию общего белка (г/л), альбумина (г/л), показатели активности АЛАТ (МЕ/л), АсАТ (МЕ/л), ХЭ (МЕ/л), ЛАП (МЕ/л), ГГТ (МЕ/л), ЛДГ (МЕ/л), коэффициент А/Г, уровень общего билирубина с фракциями (моль/л), белковые фракции (%). Данные показатели определяли в сыворотке 6-10 крыс контрольных (кроме КГ №4) и опытных групп (кроме ОГ №3 и №4) на 2, 5, 11 сутки эксперимента.

При световой микроскопии проводили подсчет гепатоцитов (ГЦ) по диаметру ядер (7, 9, 12 мкм). Среди непаренхиматозных клеток определяли купферовские клетки (КК), эндотелиоциты (Э), лимфоциты (Л), сегментоядерные лейкоциты. Дифференцировка КК и эндотелиоцитов проводилась на основании сопоставления электронно-микроскопической картины и данных световой микроскопии. Применяли интегрированные показатели – коэффициенты соотношения паренхиматозных и непаренхиматозных клеток.

Данные представляли в виде медианы с нижним и верхним квартилями (25-й и 75-й процентилями). При нормальном распределении в выборке данные представляли в средних величинах со средней квадратической ошибкой. Величины, выраженные в процентах, приведены в тексте с ошибкой процента. Определение значимости различий полученных данных (p) в сравниваемых выборках проводили по критериям Манна-Уитни (U), Вилкоксона (W) и с помощью точного метода Фишера (F).

Статистическую обработку результатов производили с помощью пакета программ Statistica 5.1 for Windows.

Результаты и обсуждение

В соответствии с задачами исследования, предстояло оценить модель пострезекционной ПН. С этой целью выполняли удаление 70% массы печени. У выживших животных в 1 и 2 сутки после операции отмечались угнетенность, ограничение двигательной активности, взъерошенность волосяного покрова, отказ от пищи и воды, тахипноз, бледность глазных яблок.

Летальность на протяжении 5 суток после резекции печени с КТ КИГ представлена на рис. 1.

Максимальная летальность во всех группах была отмечена в первые 2 суток эксперимента. В КГ №2 не скорректированная ПН привела к смерти 13 животных (43,3%). В КГ №3 летальность была ниже, чем в КГ №2 ($p < 0,01$). Количество умерших животных в ОГ №1 было существенно меньше, чем в остальных группах ($p < 0,05$). Отмечались статистически значимые различия между КГ №3 и ОГ №3, ОГ №2 и ОГ №3 и 4.

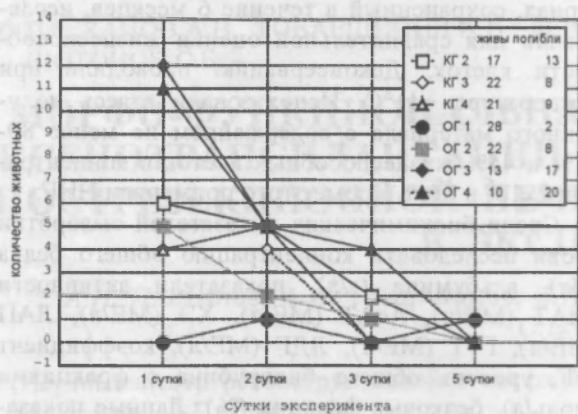
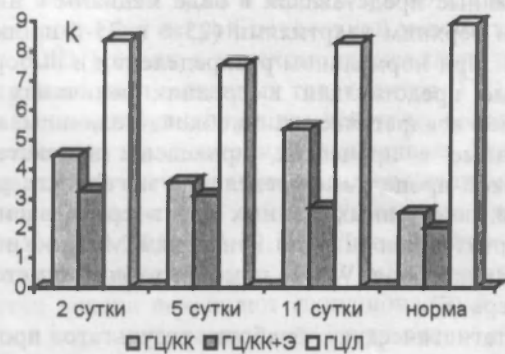
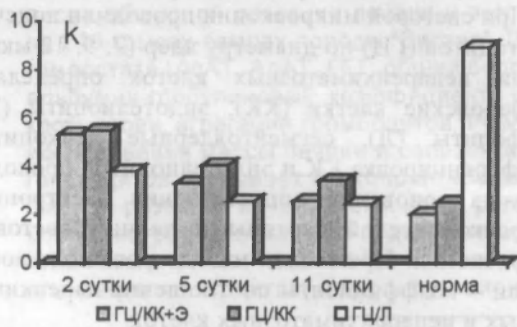


Рис. 1. Летальность животных в экспериментальных группах



При морфологическом исследовании погибших животных отмечалась дистрофия гепатоцитов, участки дисконформации печеночных балок, расстройства кровообращения в виде кровенаполнения, как портальных сосудов, так и собирательных вен. Вокруг вен определялись зоны некрозов гепатоцитов. На 5 сутки эксперимента зоны некроза в паренхиме печени отмечались вокруг портальных вен. Фигуры митозов не выявлялись.

Данные морфометрии печени в изучаемых группах приведены на рис. 2.

При морфометрии печени в КГ №2 и КГ №3 соотношение паренхиматозных и непаренхиматозных клеток на 2 сутки эксперимента показало, что основная нагрузка в ранние сроки после операции приходилась на ГЦ. Восстановление печеночной ткани после ее резекции происходило посредством полиплоидии и amitotического деления двуядерных ГЦ. Количество КК и эндотелиоцитов было сниженным по сравнению с нормой ($p < 0,02$) к 11 суткам не полностью, особенно, в КГ №3. На 2 сутки количество КК в КГ №2 было меньше по сравнению с показателем КГ №3 с тенденцией к различиям. На 2 сутки количество эндотелиоцитов определялось больше в КГ №3, чем в КГ №2 ($p < 0,032$). На 5 сутки наблюдалась обратная картина - количество эндотелиоцитов в КГ №2 было больше, чем в КГ №3 с тенденцией к различиям. На 11 сутки различий не выявлено. Во все сутки эксперимента количество лимфоцитов и сегментоядерных лейкоцитов в КГ №2 было больше, чем в КГ №3 ($p < 0,013$ и $p < 0,02$ соответственно). Противоположная картина наблюдалась в соотношении ГЦ с лимфоцитами и сегментоядерными лейкоцитами. Так, на 2 сутки исход-

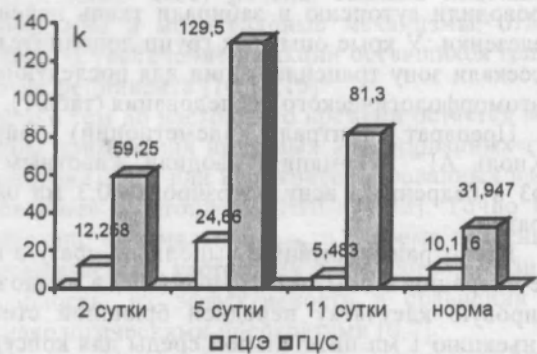
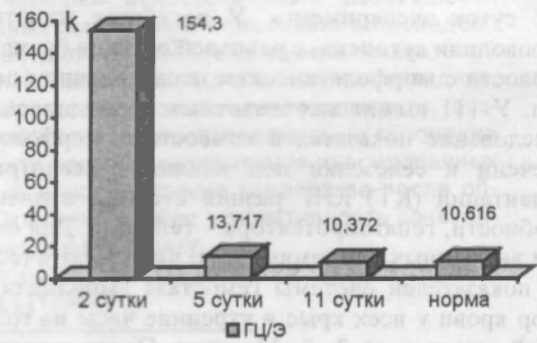


Рис. 2. Морфометрия печени при пострезекционной ПН в КГ №2 и №3: К – коэффициент соотношения; Э – эндотелиоциты; Л – лимфоциты; С – сегментоядерные лейкоциты.

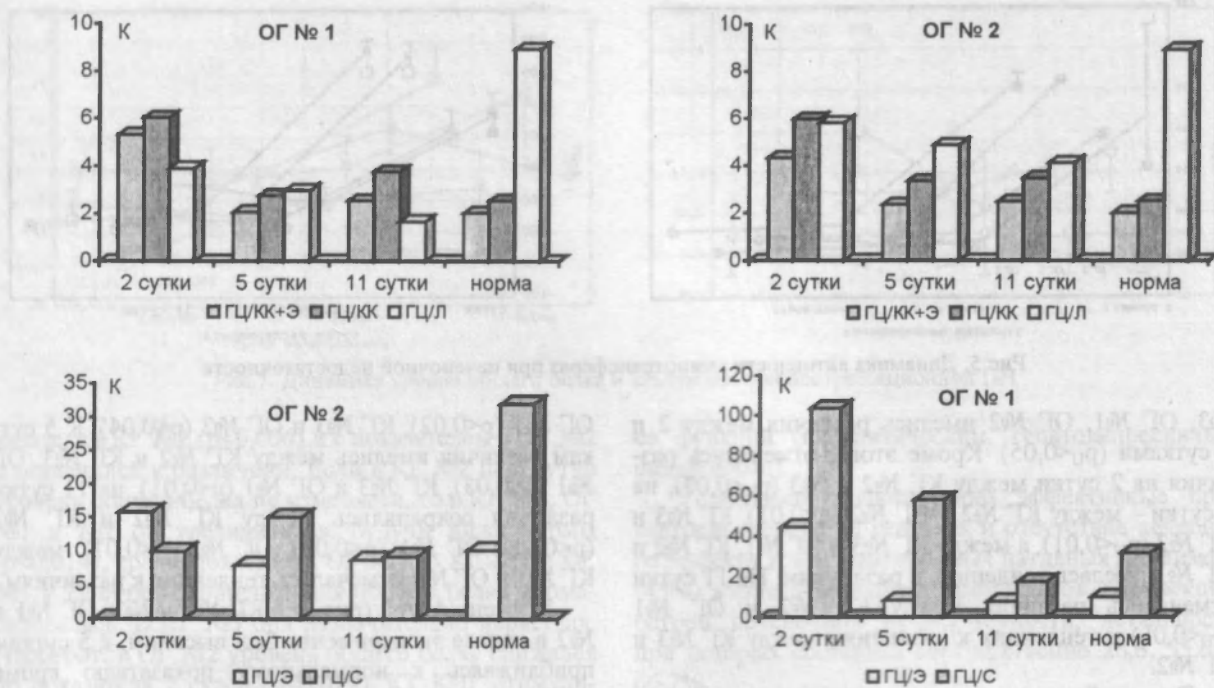


Рис.3. Морфометрия печени при пострезекционной печеночной недостаточности, корригированной ксенотрансплантации консервированных изилированных гепатоцитов

но высокий коэффициент по сравнению с нормальным показателем возрастал к 11 суткам. Морфо-функциональная оценка в ОГ №3 и №4 не выполнялась из-за высокой летальности в этих группах.

На рис. 3 показаны морфологические изменения печени под влиянием КТ КИГ.

Так, в ОГ №1 и №2 отмечалось достоверное увеличение на 2 сутки после операции числа митозов по сравнению с нормой ($p_U < 0,024$), а также снижение по сравнению с нормой количества купферовских клеток и эндотелиоцитов ($p_U < 0,02$), повышение количества лимфоцитов ($p_U < 0,02$). Число сегментоядерных лейкоцитов в ОГ №1 было ниже по сравнению с нормой с тенденцией к различиям, а в ОГ №2 наблюдалась обратная картина.

Популяция лимфоцитов была повышенной по сравнению с нормой ($p_U < 0,043$). Различий по другим клеткам не выявлено.

Популяция КК снижалась по сравнению с нормой ($p_U < 0,02$), а количество лимфоцитов увеличивалось ($p_U < 0,02$).

В ОГ №2 на 2 сутки отмечалось снижение по сравнению с нормой количество КК ($p_U < 0,013$) и повышение лимфоцитов ($p_U < 0,012$). На 5 сутки было повышенным по сравнению с нормой количество лимфоцитов ($p_U < 0,043$). В исследуемые сроки отмечался низкий коэффициент соотношения.

При оценке зон трансплантации в 1 сутки определялись группы пересаженных гепатоцитов (ГЦ). На 2 сутки по краю трансплантата находились группы ГЦ, а внутри определялись очаги некроза в виде гомогенных оксифильных масс. На 5 сутки в месте подсадки определялось округлое образование темно-красного цвета с соединительно-тканной капсу-

лой. К 11 суткам отмечалось утолщение соединительно-тканной капсулы. Визуализировались пересаженные ГЦ. Место подсадки в печень определить не удалось.

Регенерация печени после операции оценивалась по динамике изменения массы печени и селезенки, данным морфометрии. При оценке динамики пострезекционного веса печени в контрольной группе (КГ) №2 отмечалось увеличение массы печени к 11 суткам, различий между сутками эксперимента и нормой в этой группе не было выявлено. В КГ №3 наблюдалось восстановление к 11 суткам нормальной массы печени (рис. 4).

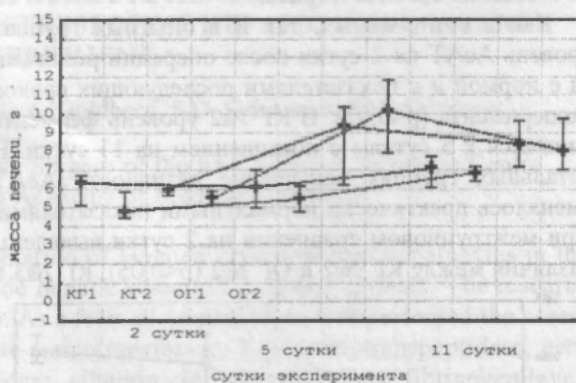


Рис.4. Динамика массы печени при пострезекционной ПН

В опытной группе (ОГ) №1 отмечался прирост массы печени к 5 суткам по сравнению со 2 сутками ($p < 0,03$) с уменьшением ее к 11 суткам. При этом имелись различия по сравнению с дооперационной массой печени ($p < 0,02$). В ОГ №2 отмечалась более выраженная динамика прироста массы печеночной паренхимы к 5 суткам по сравнению с другими группами. При внутригрупповом сравнении в КГ

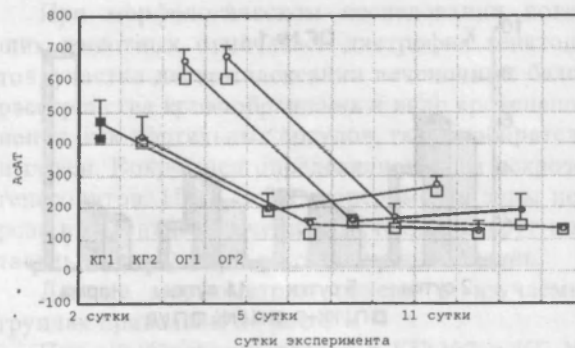
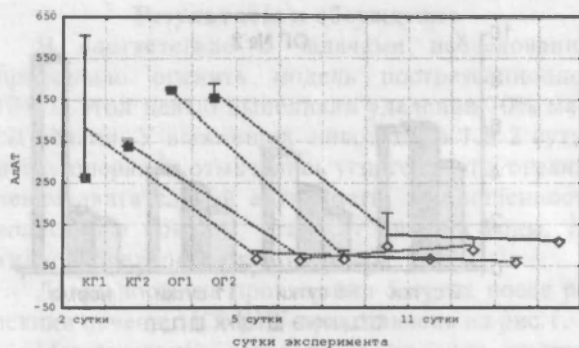


Рис.5. Динамика активности аминотрансфераз при печеночной недостаточности

№3, ОГ №1, ОГ №2 имелись различия между 2 и 5 сутками ($p_U < 0,05$). Кроме этого, отмечались различия на 2 сутки между КГ №2 и №3 ($p_U < 0,03$), на 5 сутки – между КГ №2 и ОГ №2 ($p_U < 0,01$), КГ №3 и ОГ №2 ($p_U < 0,01$), а между КГ №3 и ОГ №1, КГ №2 и ОГ №1 имела тенденция к различиям. На 11 сутки отмечались различия между КГ №2 и ОГ №1 ($p_U < 0,05$) и тенденция к различиям между КГ №3 и ОГ №2.

Таким образом, восстановление печени после ее резекции происходило по общим закономерностям. Максимальная масса печени после ее резекции достигалась к 5 суткам эксперимента в ОГ №1 и №2. В сравнении с КТ гептрал не оказывал влияния на регенерацию оперированной печени. Параллельно происходило увеличение массы селезенки, что свидетельствовало об ее активном участии в процессах регенерации печени, особенно, это было наглядно в ОГ №1. Выявлена повышенная регенерация паренхиматозных и непаренхиматозных клеточных популяций, ограничение воспалительных изменений в печени под влиянием КТ КИГ.

У животных исследуемых групп в послеоперационном периоде преобладало повышение АсАТ (коэффициент де Ритиса в приведенных наблюдениях составлял 1,24-1,34) (рис.5).

Как в контрольных, так и в опытных группах уровень АсАТ на 2 сутки после операции различался с нормой и с показателями последующих сроков эксперимента ($p < 0,02$). В КГ №2 уровень фермента снижался к 5 суткам с повышением на 11 сутки. В остальных группах повышение активности АсАТ сменялось практически нормальными показателями. При межгрупповом сравнении на 2 сутки выявлены различия между КГ №2 и ОГ №2 ($p < 0,05$), КГ №3 и

ОГ №1 ($p < 0,02$), КГ №3 и ОГ №2 ($p < 0,04$). К 5 суткам различия имелись между КГ №2 и КГ №3, ОГ №1 ($p < 0,03$), КГ №3 и ОГ №1 ($p < 0,01$), на 11 сутки различия сохранялись между КГ №2 и КГ №3 ($p < 0,01$), ОГ №1 ($p < 0,04$), ОГ №2 ($p < 0,01$), между КГ №3 и ОГ №1 отмечалась тенденция к различиям.

Уровень АЛАТ (рис.5) в КГ №2 и №3, ОГ №1 и №2 в начале эксперимента был высоким, к 5 суткам приближаясь к нормальному показателю кроме ОГ №2, где он был повышен с тенденцией к различию по сравнению с нормой. Повышался уровень фермента к 11 суткам в КГ №3 и ОГ №2 (отмечалась тенденция к различиям). Достоверные различия на 2 сутки выявились между КГ №3 и ОГ №1 и №2 ($p < 0,01$). На 5 сутки отмечались различия между КГ №2 и ОГ №2 ($p < 0,03$), КГ №3 и ОГ №2, ОГ №1 и ОГ №2 ($p < 0,01$). Достоверны различия были на 11 сутки между КГ №2 и КГ №3, КГ №2 и ОГ №2 ($p < 0,01$), между КГ №3 и ОГ №1 ($p < 0,007$), ОГ №1 и ОГ №2 ($p < 0,005$).

Уровень ЛДГ на 2 сутки в КГ №2, №3, ОГ №1, ОГ №2 был выше нормы ($p < 0,009$). В КГ №2 и №3 к 5 суткам активность фермента снижалась, хотя и оставалась повышенной с тенденцией к различиям с нормой. Но к 11 суткам уровень фермента в этих группах повышался, различаясь с нормой ($p < 0,009$; $p < 0,014$ соответственно). В ОГ №1 активность ЛДГ к 5 суткам увеличивалась, оставаясь высокой на 11 сутки ($p < 0,006$). В ОГ №2 уровень фермента резко повышался к 5 и 11 суткам ($p < 0,014$), видимо за счет элиминации трансплантированных ГЦ (рис.6).

Уровень общего белка (рис.7) на 2 сутки в КГ №2, №3, ОГ №1, ОГ №2 снижался по сравнению с нормой ($p < 0,02$). Самая низкая концентрация общего белка определялась в КГ №3 по сравнению с по-

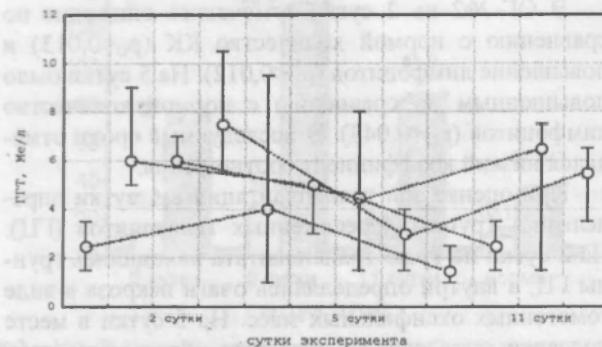
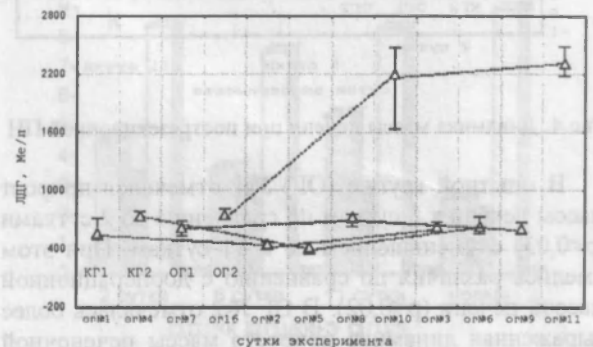


Рис.6. Динамика ЛДГ и ГГТ при пострезекционной печеночной недостаточности

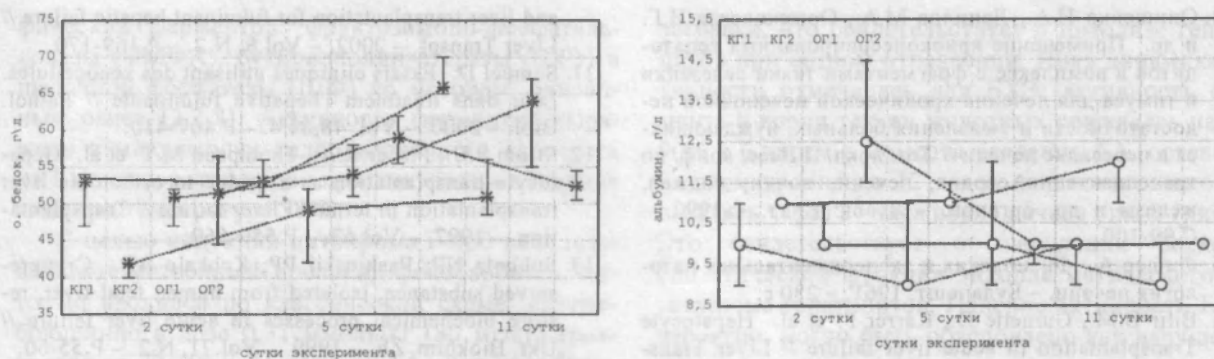


Рис.7. Динамика уровня общего белка и альбумина при пострезекционной ПН

казателем КГ №2 ($p < 0,006$) и с показателем в ОГ №2 с тенденцией к различиям. Если в КГ №2 на 5 сутки уровень общего белка не изменялся, то в КГ №3, ОГ №1 и №2 он увеличивался, будучи ниже нормы ($p < 0,014$), кроме показателя ОГ №1. В КГ №2 и ОГ №1 к 11 суткам концентрация общего белка нормализовалась. В КГ №3 она незначительно нарастала. Наоборот, в ОГ №2 уровень общего белка снижался до показателя 2 суток ($p < 0,019$). КТ КИГ стимулировала белково-синтетическую функцию печени по сравнению с гептралом.

Концентрация альбумина (рис.7) на 2 сутки в КГ №2, №3, ОГ №1 незначительно снижалась по сравнению с нормой, кроме показателя в ОГ №2 ($p < 0,02$). К 5 суткам отмечалось снижение показателя ОГ №2 по сравнению со вторыми сутками. Это могло быть связано с иммунной реакцией на трансплантат за счет повышения уровня γ -глобулинов, а также интенсификацией восстановления ткани печени.

Таким образом, пострезекционная печеночная недостаточность в эксперименте характеризовалась высокой летальностью, грубыми морфологическими нарушениями в печени и значительным снижением

ее функций (цитолитическим, гепатодепрессивным синдромами).

Установлено недостаточно эффективные протекторные свойства гептрала и отсутствие лечебного эффекта трансплантируемых нативных и с низкой (45%) жизнеспособностью ксеноклеток в коррекции острой печеночной недостаточности, летальность при которых составила соответственно 26,6, 55,6 и 66,7%.

Ксенотрансплантация высокожизнеспособных (80-85%) криоконсервированных гепатоцитов под кожу эффективно компенсирует острую печеночную недостаточность за счет замещения функции удаленных клеток, стимуляции оставшихся гепатоцитов, усиления регенеративных процессов в печени и снижения летальности животных до 7,1%.

Оптимальным местом ксенотрансплантации высокожизнеспособных изолированных гепатоцитов (2×10^6) является их подкожное введение сразу после резекции печени. Одновременная подсадка гепатоцитов в оставшуюся печень и подкожно менее эффективна. Применение меньшего количества вводимых гепатоцитов (до 2×10^3) не способно компенсировать острую печеночную недостаточность.

MORPHOFUNCTIONAL ASSESSMENT OF HEPATOCYTE XENOTRANSPLANTATION EFFECTIVENESS IN THE CORRECTION OF POSTRESECTIVE HEPATIC INSUFFICIENCY DURING THE EXPERIMENT

A.N. Plekhanov, A.I. Tovarshinov, S.A. Lepekhova, O.A. Goldberg, S.D. Ezhikeeva, S.B. Shotonov

(The scientific centre of Reconstructive and Restorative Surgery of the East Siberian Scientific Centre of the Siberian Department of Russian Academy of Medical Sciences)

The paper evaluates the effectiveness of xenotransplantation of isolated cryopreserved hepatocytes in the correction of hepatic insufficiency developed after the wide hepatic resection in tested animals. The research was carried out on 240 male-mice (the species is "Vistar"). As a form of control there was performed the assessment of homeostasis rates (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, γ -glutamyltranspeptidase, general protein, albumin, choline esterase, leucine aminopeptidase, albumin-globulin coefficient, fibrinogen level, hematocrit rates, blood viscosity, thrombocyte aggregation). Regeneration assessment was made on the basis of examination of liver – and spleen mass. It was proved that xenotransplantation of isolated hepatocytes has positive influence on both the resection and regeneration. There was noticed especial effectiveness of combined xenotransplantation into the subcutaneous fat and the spleen.

Литература

1. Абдуллаев Э.Г., Корухов Н.Ю., Писаревский А.А. и др. Опыт применения консервированных ксеногепатоцитов в комплексном лечении больных желтухами. – Вестник хирургии. – 1991. – №4. – С.101-103.
2. Гальперина Т.Э. Синтез ДНК и альфа-фетопротейна в монослойной культуре мышинных гепатоцитов // Бюл. exper. биол. – 1988. – №9. – С.350-353.
3. Гулак П.В. и др. Гепатоцит: Функционально-метаболические свойства. – М., 1985. – 272 с.

4. Онищенко Н.А., Данилов М.А., Оржеховская И.Г. и др. Применение криоконсервированных гепатоцитов в комплексе с фрагментами ткани селезенки и тимуса для лечения хронической печёночной недостаточности и выявления больных, нуждающихся в пересадке печени // Тез. докл. II Всес. конф. по трансплантации сердца, печени, почки, поджел. железы и др. органов. – Львов: Свит. – 1990. – С.99-100.
5. Фишер А. Физиология и экспериментальная патология печени. – Будапешт, 1961. – 230 с.
6. Bilir B.M., Guinette D., Karrer F. et al. Hepatocyte Transplantation in acute liver failure // Liver Transplant. – 2000. – Vol.6, N.1. – P.32-40.
7. Clement B., Desille M., Fremond V. et al. Hepatocytes in therapy of cell // Transfus. Clin. Biol. – 1998. – Vol.5, N.1. – P.80-87.
8. Lawson J.H., Daniels L., Platt J.L.: The evaluation of thrombomodulin activity in porcine to human xenotransplantation // Transplant. Proc. – 1997. – Vol.29. – P.884-885.
9. Morstani E. Sistemi ibridi (bioartificial) di supporto epatico. Genni storici e sviluppi attuali // Ann. Ital. Chir. – 2000. – Vol.71, N.3. – P.311-318.
10. Nyberg S.L., Hay E.J., Ramin K.D. et al. Successful pregnancy after porcine bioartificial liver treatment and liver transplantation for fulminant hepatic failure // Liver Transpl. – 2002. – Vol.8, N.2. – P.169-170.
11. Samuel D. Essais cliniques utilisant des xenocellules. Leur dans treatment l'hepative fulminante // Pathol. Biol. – 2000. – Vol. 48, N.4. – P.407-410.
12. Strom S.C., Fisher R.A., Thompson M.T. et al. Hepatocyte transplantation as a bridge to orthotopic liver transplantation in terminal liver failure // Transplantation. – 1997. – Vol.63. – P.559-569.
13. Subbota NP; Pashinskii PP; Kebkalo AB. Cryopreserved substance, isolated from human fetal liver, restore biochemical processes in acute liver failure // Ukr. Biokhim. Zh. – 1999. – Vol.71, N.2. – P.55-60.
14. Teir H., Ravanti K. Mitotic activiti and growth factor in the liver of the white rat // Exp. Cell Res. – 1953. – Vol.5. – P.500-507.
15. Tsuboushi H., Sakiyama O., Kimoto M. Human hepatocyte growth factor in blood of patients with fulminant hepatic failure. I. Clinical aspects // Dig. Dis. Sci. – 1991. – Vol.36, N.6. – P.780-784.
16. Watanabe F.D., Mullon C.J., Hewitt W.R. et al.: Clinical experience with a bioartificial liver in the treatment of severe liver failure. A phase I clinical trial // Ann. Surg. – 1997. – Vol.225. – P.484-491.

© ТАРСКИХ М.М. –

ПРОМЫШЛЕННЫЙ МОНОМЕР АКРИЛАМИД: ВЗАИМОСВЯЗЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА, ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ И МЕХАНИЗМОВ ИХ РАЗВИТИЯ

М.М. Тарских.

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор – проф. В.И. Прохоренков)

Резюме. В работе доказана взаимосвязь между метаболизмом промышленного мономера акриламида и развитием его гепатотоксических эффектов: показана роль окислительного стресса в патогенезе гепатотоксичности яда, а также влияние окислительных превращений мономера в системе микросомальных оксидаз на процесс перекисного окисления липидов биомембран печени крыс. Витамин Е, ионол и низкомолекулярные тиолы (цистеин, глутатион и унитиол) предотвращали развитие повреждающих эффектов яда и предлагаются в качестве средств химиопрофилактики токсичности акриламида.

Ключевые слова: гепатотоксичный яд – акриламид, гепатотоксичность, перекисное окисление липидов.

Изучения механизмов токсического действия чужеродных химических веществ – ксенобиотиков связан с изучением патологических реакций на уровне клеток и их мембран [1,6]. При этом исследование состояния биомембран является особенно актуальным в связи с тем, что поступление в организм, распределение между тканями, метаболизм и выделение ксенобиотиков непосредственно связаны с их проникновением через мембраны [1,15]. Именно на этом уровне ксенобиотики могут осуществлять свои токсические эффекты [4,5]. Акриламид (АА) широко используется в самых различных отраслях промышленности, лабораторных и медицинских исследованиях. В литературе указывается на его высокую нейротоксичность [13]. Есть данные о его гепатотоксичности [11]. Однако нет сведений о конкретных патоген-

нетических механизмах яда, неизвестна роль метаболизма АА в системе микросомальных оксидаз на развитие его токсических эффектов и их патогенетические механизмы.

Целью настоящей работы явилась оценка гепатотоксичности АА, изучение влияния его метаболизма в системе микросомальных оксидаз на развитие его токсических эффектов и механизмы токсичности, а также поиск средств химиопрофилактики повреждающего действия этого промышленного яда.

Методы и материалы

Работа выполнена на белых беспородных крысах-самцах массой 150-200 г. Вводился АА однократно, внутрибрюшинно в дозе 1,06 и 1,4 ммоль/кг. Для оценки гепатотоксичности АА в сыворотке крови определяли активности печеночно-специ-

фических ферментов: фруктозомоно-фосфатаьдолазы (ФМФА), бутирилхолинэстеразы (БХЭ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) по методам, описанным ранее [2,7,8]. Активность ферментов выражали в микромолях гидролизованного субстрата на 1 мл сыворотки крови при инкубации в течение часа при температуре 37°C.

С целью индукции цитохрома P-450 использовали отечественный препарат фенобарбитал, который вводился по классической схеме: внутривенно в дозе 0,31 ммоль/кг (80 мг/кг) трехкратно за 72, 48 и 24 часа до АА. Для ингибирования синтеза цитохрома P-450 применяли CoCl_2 , вводимый подкожно в дозе 0,46 ммоль/кг (60 мг/кг) по схеме: двухкратно – за 48 и 24 часа до введения АА. Для изучения активности печеночно-специфических ферментов кровь забиралась из хвостовой вены у всех животных до начала опыта для определения фоновой активности ферментов и через 1, 6, 12 и 24 часа после инъекции АА. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) биомембран определялась по скорости образования малонового диальдегида (МДА) [12] и выражалась в ммоль на мг белка за 30 минут.

Исходя из того, что природный антиоксидант альфа-токоферол и синтетический антиоксидант ионол находят широкое применение в качестве средств неспецифической терапии при различных патологических состояниях, в том числе и как мембранопротекторы [3,14], изучалась возможность профилактического их применения при отравлении АА. Масляный раствор альфа-токоферола ацетата вводился трехкратно, внутривенно в эквимолярной с АА дозе – 1,4 ммоль/кг (593,4 мг/кг) за 48, 24 и 2 часа до введения акрилата. Масляный раствор ионола вводился также в дозе 1,4 ммоль/кг (280 мг/кг) однократно, внутривенно за 6 часов до введения АА. Цистеина гидрохлорид вводился однократно, внутривенно, в дозе 1,05 или 10,5 ммоль/кг за 30 минут до введения АА. (рН раствора цистеина доводился до 7,4). Унитиол вводился трехкратно, внутримышечно, в эквимолярной с АА дозе одновременно и через 3 и 5 часов после введения мономера.

Опыты проводились на группах, включающих 6-8 животных. Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью вычисления средней арифметической (M) и стандартной ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий сравниваемых параметров рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались значительными при $P < 0,05$. Математический расчет выполнялся с помощью статистической программы "Microsoft Excel".

Результаты и обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют, что АА, вводимый животным однократно, внутривенно, в дозе 4/5 от ЛД50 (1,04 ммоль/кг) вызывал повышение ФМФА в сыворотке крови крыс уже через три часа с максимумом через 6 часов после введения яда (рис.1). Активность фермента оставалась повышенной и через 24 часа с момента

затравки, что свидетельствует о цитолизе гепатоцитов при остром отравлении. Иная динамика активности отмечалась для БХЭ: активность фермента в крови тех же животных снижалась на 80-90% к 6 часам с момента введения АА, оставаясь на этом уровне до 12 часов и незначительно повышаясь через 24 часа после начала опыта (рис.1). Это свидетельствует о нарушении белково-синтетической функции эндоплазматического ретикулума гепатоцитов. Падение активности БХЭ, вероятно, могло быть обусловлено как нарушением ее белкового синтеза в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов, так и прямым ингибированием каталитической активности ферментов АА, как это имеет место при отравлении фосфорорганическими соединениями, оказывающими прямое ингибирующее действие на ацетилхолинэстеразу. С целью изучения прямого токсического действия мономера на бутирилхолинэстеразу была проведена инкубация сыворотки крови крыс на протяжении 1 часа в присутствии высокой концентрации АА – 40 мМ. Активность фермента при этом уменьшалась лишь на 30%, учитывая, что скорости гидролиза бутирилхолина в контроле и опыте равны 19,8 и 13,6 мкмоль/мин. \times мл⁻¹, соответственно. Изменение активности ЩФ в течение всего времени после отравления животных АА не отмечалось (рис.1).

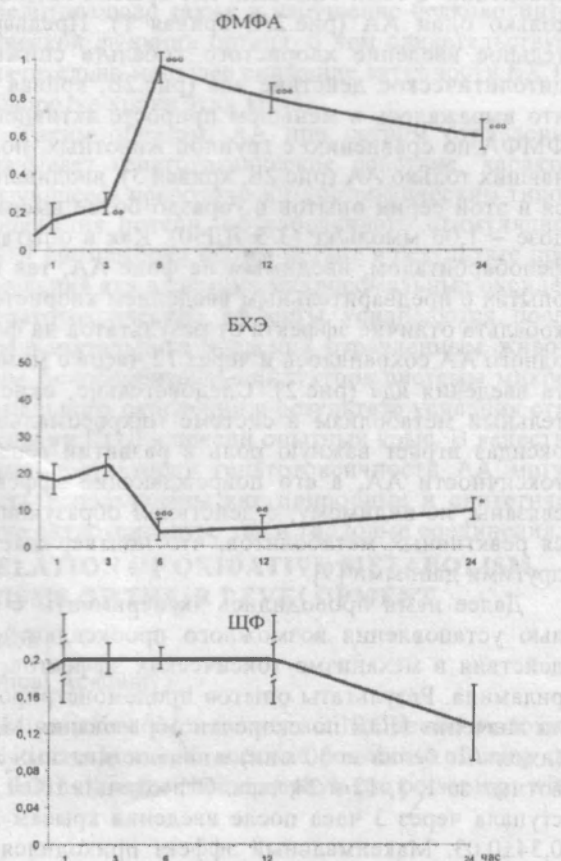


Рис.1. Влияние акриламида (АА) на активность фруктозомонофосфатаьдолазы (ФМФА), бутирилхолинэстеразы (БХЭ), щелочной фосфатазы (ЩФ)

По оси абсцисс – время забора крови после инъекции АА; по оси ординат – активность ферментов в мкмоль/мл в мин. Здесь и далее: ° – $P < 0,05$; °° – $P < 0,01$; °°° – $P < 0,001$.

Таким образом, исследуемый нами промышленный мономер АА вызывал повреждение плазматической мембраны гепатоцитов, судя по повышению ФМФА, а также повреждение мембран эндоплазматического ретикулума гепатоцитов, диагностируемого по падению активности БХЭ в сыворотке крови опытных крыс. Это позволяет судить о типе поражения печени под воздействием акриламида, характеризуемого как некротический-дистрофический.

Следующая серия экспериментов проводилась с целью установления того, связан ли обнаруженный эффект АА с повреждающим действием его исходной молекулы или образующимися в системе микросомальных оксидаз его метаболитами. При этом изучалась активность ФМФА в сыворотке крови крыс на фоне предварительного введения фенобарбитала, классического индуктора микросомальных ферментов, а также $CoCl_2$ – ингибитора цитохрома Р-450. В наших опытах предварительное введение фенобарбитала значительно усиливало гепатотоксическое действие АА, о чем свидетельствует более значительное повышение активности ФМФА в сыворотке крови отравленных животных уже через 3 часа после однократного внутривенного введения мономера в дозе 0,42 ммоль/кг (1/4 ЛД₅₀) (рис.2А, кривая 2) по сравнению с теми опытами, где крысам вводился только один АА (рис.2А, кривая 1). Предварительное введение хлористого кобальта снижало цитолитическое действие яда (рис.2Б, кривая 4), что выражалось в меньшем приросте активности ФМФА по сравнению с группой животных, получавших только АА (рис.2Б, кривая 3), вводившийся в этой серии опытов в гораздо более высокой дозе – 1,06 ммоль/кг (3/5 ЛД₅₀). Как в опытах с фенобарбиталом, вводимым на фоне АА, так и в опытах с предварительным введением хлористого кобальта отличие эффекта от результатов на фоне одного АА сохранялось и через 12 часов с момента введения яда (рис.2). Следовательно, окислительный метаболизм в системе микросомальных оксидаз играет важную роль в развитии гепатотоксичности АА, а его повреждающие эффекты связаны, по-видимому, с действием образующихся реактивных метаболитов, что подтверждается другими данными [9].

Далее нами проводились эксперименты с целью установления возможного прооксидантного действия в механизме токсических эффектов акриламида. Результаты опытов продемонстрировали значение ПОЛ по скорости образования МДА (нмоль/мг белка за 30 мин) в печени опытных животных за 1, 3, 12 и 24 часа. Стимуляция ПОЛ наступала через 3 часа после введения крысам АА 0,34±0,03. Максимальный эффект приходился на 12 часов после начала затравки, о чем свидетельствует наибольшая скорость образования МДА 0,42±0,04, при контроле 0,23±0,13. Полученные результаты свидетельствуют о возможной роли перекисного окисления липидов в патогенезе гепатотоксического действия АА.

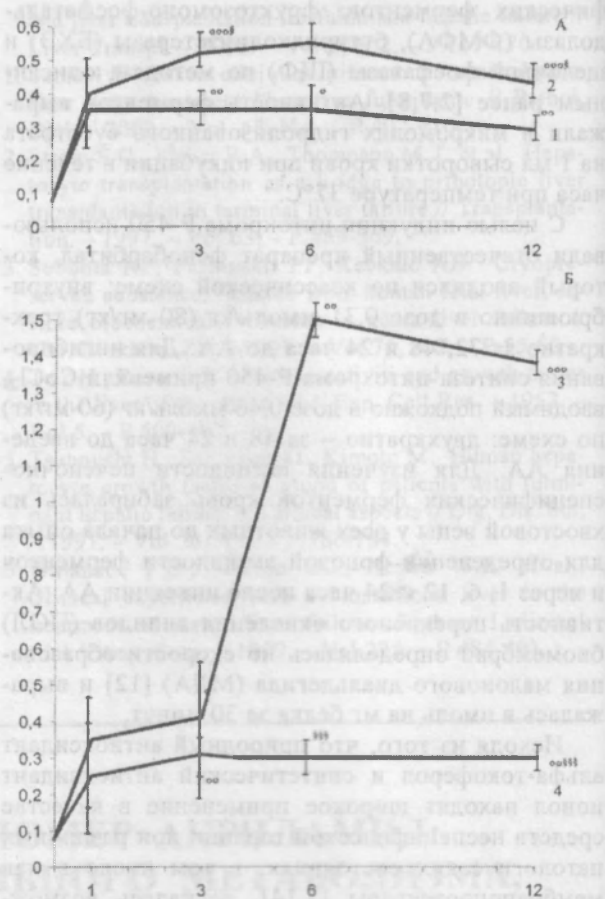


Рис.2. Влияние фенобарбитала и хлористого кобальта на гепатотоксичность акриламида (АА)

По оси абсцисс – время забора крови после инъекции АА; по оси ординат – активность фруктозо-1,6-бисфосфата альдолазы (ФМФА) (мкмоль/мл в мин.) после внутривенного однократного введения АА в дозе 0,42 ммоль/кг (кривая 1) или 1,06 ммоль/кг (кривая 3), или тех же доз фенобарбитала (кривая 2), или хлористого кобальта (кривая 4). Здесь и далее – достоверность отличий по сравнению с опытами, где животным вводился один АА: § – $P < 0,05$; §§ – $P < 0,01$; §§§ – $P < 0,001$.

Таблица 1.

Влияние фенобарбитала (ФБ) и хлористого кобальта ($CoCl_2$) на скорость образования малонового диальдегида (МДА) в гомогенате печени крыс при остром отравлении акриламидом (АА)

Серия опытов	Средние величины скорости образования МДА, нмоль/мг белка за 30 мин.
Контроль	0,23±0,03
АА	0,34±0,03 [§]
ФБ+АА	0,91±0,25 ^{§§}
ФБ	0,42±0,18
$CoCl_2$ +АА	0,59±0,15 [§]
$CoCl_2$	0,52±0,02 ^{§§§}

Примечание: инкубационная смесь, термостатируемая при 37°C, в 2,1 мл объема содержала: 100 мМ три-НС1 буфер, рН 7,4; 4 мг/мл белка гомогената печени. Скорость образования МДА определялась через 3 часа после введения АА

Влияние предварительного введения антиоксидантов и тиоловых соединений на активность фруктозомонофосфатальдозазы (ФМФА), бутирхолинэстеразы (БХЭ) в сыворотке крови крыс при остром отравлении акриламидом

Серия опытов	Средние величины показателей ферментов			
	ФМФА		БХЭ	
	фон	опыт	фон	опыт
АА	0	2,0±0,5 ^{oo}	11,2±2,4	2,6±1,0 ^{oo}
Цистеин (1,05 мМ/кг)+АА	0,10±0,01	0,26±0,01 ^{ooo§}	10,0±0,6	5,2±0,4 ^{ooo§}
Цистеин (10,5 мМ/кг)+АА	0	0 ^{§§}	17,0±4,0	17,2±1,0 ^{§§§}
Унитиол+АА	0,20±0,1	0,10±0,09 ^{§§}	14,4±0,4	5,8±1,0 ^{ooo§}
Альфа-токоферол+АА	0	0,10±0,05 ^{§§}	9,8±1,0	9,0±1,0 ^{§§§}
Ионол+АА	0,07±0,04	0,12±0,06 ^{§§}	9,0±1,0	11,8±2,0 ^{§§§}

Примечание: Инкубационная смесь, термостатируемая при 37°C в 2,1 мл объема содержала: 100 мМ трис-НС1 буфер, рН7,4; 4 мг/мл белка гомогената печени

С целью изучения влияния метаболитов акриламида на ПОЛ в следующей серии экспериментов оценивалась скорость образования МДА в печени на фоне тех же индукторов и ингибиторов системы микросомальных оксидаз. Результаты продемонстрировали увеличение скорости образования МДА в печени отравленных акриламидом крыс через 3 часа после затравки на фоне предварительного введения им фенобарбитала по сравнению с опытами, где им вводился один АА (табл.1). Предварительное введение животным хлористого кобальта по вышеописанной схеме, хотя и не предотвращало развитие прооксидантного эффекта яда, но и достоверно не увеличивало скорости образования МДА в печени крыс данной группы по сравнению с теми, которым вводился один АА (табл.1). Характерно, что введение одного хлористого кобальта также оказывало прооксидантное действие, что согласуется с литературными данными [10].

Из полученных данных вытекает предположение, что ПОЛ биомембран, как составной компонент окислительного стресса, играет важную роль в патогенезе интоксикации АА. В связи с этим, учитывая результаты вышеприведенных исследований с целью поисков протекторов токсического действия АА использовались антиоксиданты различных классов: жирорастворимый полифенол альфа-токоферол, синтетический антиоксидант

ионол, а также тиоловые соединения. Активность ферментов сыворотки крови измерялась через 6 часов после введения АА.

Как видно из таблицы 2, гепатотоксическое действие акрилата предотвращалось предварительным введением как витамина Е, ионола, так и тиоловых соединений отравленных АА крысам, что выражалось в снижении уровня активности ФМФА в сыворотке крови этих животных до фоновых значений. Введение витамина Е, ионола и тиоловых соединений отравленных АА крысам предотвращало также и нарушение белковосинтетической функции органа, о чем свидетельствует значительно меньшее снижение активности БХЭ в сыворотке крови этих крыс.

Таким образом, АА при остром отравлении оказывает гепатотоксическое действие, характеризующееся некротически-дистрофическим типом поражения печени, обусловленного стимуляцией ПОЛ биомембран в этом органе в результате превращения яда в системе микросомальных оксидаз. Гепатотоксические эффекты усиливаются после предварительного введения отравленным животным фенобарбитала – индуктора системы микросомального окисления в результате усиления стимуляции ПОЛ в печени опытных крыс. В качестве химиопротекторов гепатотоксичности АА могут быть использованы как природные и синтетические антиоксиданты, так и тиоловые соединения.

INDUSTRIAL MONOMER ACRYLAMIDE: CORRELATION OF OXIDATIVE METABOLISM, HEPATOTOXIC EFFECTS AND MECHANISMS OF THEIR DEVELOPMENT

M.M. Tarskich

(Krasnoyarsk State Medical Academy)

The article showed correlation between oxidative metabolism industrial monomer acrilamide and his toxicity effects in rats. The author examined role of lipid peroxidation in biomembranes and possibility of using antioxidants and low-molecular thiols (cystein, glutatione and unithiol) in the chemoprophylactic poisonings with acrilamide.

Литература

1. Блюгер А.Ф., Майоре А.Я. Биологическая мембрана – основная структура организации жизнедеятельности клетки // Биологические мембраны и патология клетки. – Рига, 1986. – С.5-10.
2. Брагинский Д.М., Пакторис Е.А., Подгорная Е.В. и др. Органоспецифические ферменты (фруктозо-1-фосфатальдозаза, сорбитолдегидрогеназа, глутаматдегидрогеназа) при вирусном гепатите и некоторых других заболеваниях // Ферменты в лабораторной диагностике. – М., 1973. – Т.1. – С.29-31.
3. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы, антиоксиданты // Вестник РАМН. – 1998. – №7. – С.43-45.

4. Всемирная организация здравоохранения. Гигиенические критерии состояния окружающей среды 72. Принципы изучения болезней предположительно химической этиологии и их профилактика. – Женева, 1990. – С.48.
5. Голиков С.И., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. – М.: Медицина, 1986. – С.276.
6. Иванов В.В., Климацкая Л.Г. Биомониторинг в предупреждении экологических болезней. – Красноярск: КГУ, 1996. – 217 с.
7. Клинические лабораторные методы исследования в педиатрии / Под ред. И. Тодорова. – София, 1968. – С.551-553.
8. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. – Минск: Беларусь, 1976 – С.311.
9. Котловский И.В., Гришанова А.Ю., Иванов В.В. Взаимодействие метилметакрилата и акриламида с системой микросомального окисления печени крыс // Вопросы медицинской химии. – 1984. – Т.30, Вып.5. – С.44-46.
10. Нефедов В.П., Кулис Ю.Ю., Лауринвичус А.В. и др. Влияние кобальта на динамику гематологических и метаболических показателей // Анализ регуляции гомеостатических процессов в изолированных системах и организме. – Красноярск, 1986. – С.3-16.
11. Новикова Е.Е. О токсическом действии акриламида при поступлении через кожные покровы // Гигиена и санитария. 1979. – №10. – С.73-74.
12. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. – М., 1977. – С.63-64.
13. Acrylamide. Environmental Health Criteria 49. – Geneva: WHO, 1985. – P.42-61.
14. Lippman R.D., Agren A., Uhlen M. Application of chemiluminescent probes in investigating lysosomal sensitivity to superoxide versus suspected radical scavengers // Mech. Ageing. Dev. – 1981. – Vol.17. – P.283-287.
15. Parke D.V. Activation mechanisms to chemical toxicity // Arch. Toxicol. – 1987. – Vol.60. – P.5-15.

© ЭНХЖАРГАЛ Ц, ЦЭРЭННАДМИД Ч. –

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСКРЕЦИИ БЕТА-АМИНОИЗОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В МОНГОЛЬСКОЙ СЕМЬЕ

Ц. Энхжаргал, Ч. Цэрэннадмид.

(Институт общественного здоровья; Монгольский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н. проф. Лхагвасурэн)

Резюме. Исследование выделения бета-аминоизомасляной кислоты (β-АИМК) было проведено в монгольской семье четырёх поколений. Из 40 членов данной семьи 31 выделяли повышенное количество β-АИМК (были высокими выделителями), а 9 были низкими выделителями. Среди высоких выделителей было 16 лиц мужского пола и 15 лиц женского пола. Сравнение средних величин мочевой концентрации β-АИМК у мужчин и женщин этой семьи не обнаружило статистически значимое различие между ними. Выше упомянутые данные свидетельствуют, что наследование повышенного выделения β-АИМК не сопряжено с полом. Обследования 31 члена семьи с повышенным уровнем β-АИМК в моче не обнаружили каких-либо проявлений вредного влияния генетически обусловленного высокого выделения этой аминокислоты на состояние здоровья обследованных.

Ключевые слова: генетическая патология, β-аминоизомасляная кислота, монгольская семья.

Бета-аминоизомасляная кислота (β-АИМК) является небелковой аминокислотой, концентрация которой в моче сильно колеблется у разных людей. Индивидуальное же выделение этой аминокислоты является относительно стабильным. Различия в экскреции β-АИМК у разных лиц обусловлено действием одной пары аллелей [4]. При этом лица, выделяющие данную аминокислоту в повышенной концентрации (так называемые “высокие выделители”), являются гомозиготами по рецессивному аллелю, а люди с низким ее уровнем в моче – гомозиготами и гетерозиготами по доминантному аллелю.

Генетически обусловленная повышенная экскреция β-АИМК колеблется у разных народов в весьма широких пределах. У европеоидных популяций частота высоких выделителей (2-8%) намного ниже [3-6,10], чем у монголоидов (35-65%) [6,11].

Катализатором распада β-АИМК служит Р-β-аминоизобтират: пируват трансминаза, ферментную активность которой контролирует доминантный аллель [12]. Рecessивные гомозиготы не способны катаболизировать β-АИМК и поэтому выделяют её в повышенном количестве.

В данной работе представлены результаты исследования экскреции β-АИМК в монгольской семье.

Материал и методы

Во время сбора материала для скрининг-анализа β-АИМК в моче здоровых лиц удалось отследить родственников четырёх поколений одного из высоких выделителей. Были собраны образцы утренней мочи тех членов данной семьи, у которых не были обнаружены заболевания, которые бы могли быть причиной повышенного выделения β-АИМК.

Концентрация β -АИМК в моче мужчин

Поколение	Номер члена семьи (концентрация β -АИМК в ммоль/моль креатинина)						
I	1 (9,13)						
II	2 (102,03)	4 (148,46)	5 (119,36)	7 (105,56)	9 (14,74)	12 (236,15)	14 (6,80)
III	2 (64,41)	5 (37,89)	7 (163,19)	9 (98,03)	10 (73,29)	11 (112,17)	
IV	12 (124,17)	14 (443,72)	15 (170,41)	17 (16,80)	18 (207,59)		
IV	1 (93,88)	4 (80,41)	5 (160,04)				

Таблица 2.

Концентрация β -АИМК в моче женщин

Поколение	Номер члена семьи (концентрация β -АИМК в ммоль/моль креатинина)						
I	2 (65,78)						
II	1 (133,47)	3 (12,95)	6 (148,62)	8 (62,27)	10 (58,49)	11 (20,19)	13 (28,01)
III	1 (107,45)	3 (61,93)	4 (71,34)	6 (86,94)	8 (59,61)	13 (24,23)	16 (58,71)
IV	2 (160,15)	3 (112,78)	6 (223,39)				

Определение концентрации β -АИМК в образцах мочи проводилось методом высокочувствительной жидкостной хроматографии с предколонковой дериватизацией офтальальдегидом (ОФА). Дериваты аминокислот были разделены на колонках Oxy1 5 μ с помощью двух мобильных фаз: тетрагидрофуран-метанол- Na -ацетатный буфер с рН 6,8 (2,5 : 20 : 77,5) и тетрагидрофуран-метанол- Na -ацетатный буфер с рН 6,8 (5 : 80 : 15). Флюоресценцию ОФА-деривата β -АИМК измеряли на флюорометрическом детекторе при 455 нм.

Уровень креатинина в моче был определен методом, основанном на цветной реакции Яффе. Концентрация мочевого β -АИМК выражалась относительно концентрации креатинина в данном образце.

Разделяющей точкой между высокими и низкими выделителями была принята мочевая концентрация 54,60 ммоль β -АИМК/моль креатинина [2].

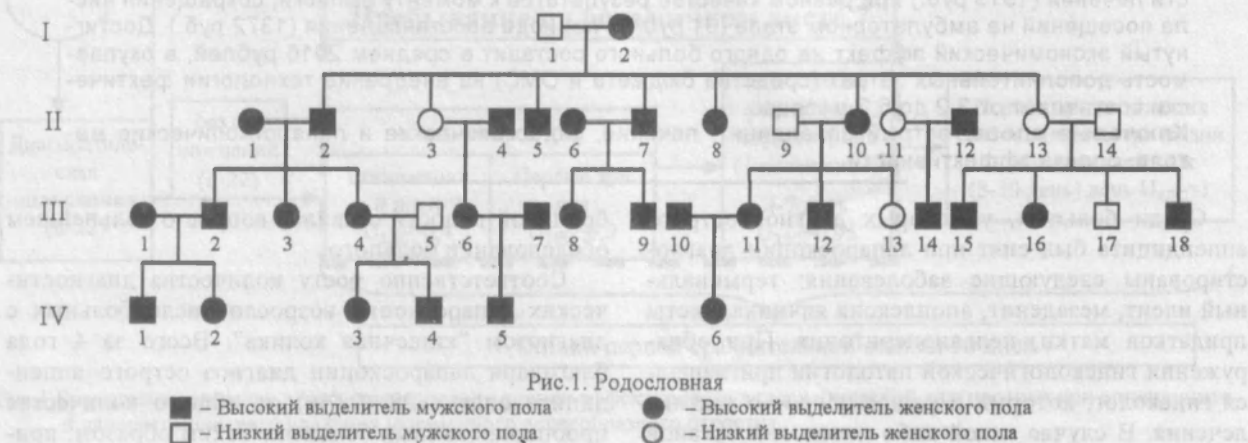
Результаты и обсуждение

Из 40 членов семьи 31 были высокими выделителями и 9 – низкими выделителями (табл.1). Пять низких выделителей были мужского пола и 4 – женского. Среди высоких выделителей было 16 лиц мужского пола и 15 – женского пола. Средняя концентрация β -АИМК в моче членов данной семьи мужского пола была 117,65 ммоль/моль креатинина (табл.1), а семьи женско-

го пола – 83,13 ммоль/моль креатинина (табл.2). Сравнение средних величин уровня β -АИМК в моче членов семьи – мужчин и женщин не обнаружило статистически значимого различия между ними ($p=0,186>0,05$). На основе этих данных можно сделать вывод, что наследственное повышенное выделение β -АИМК не сопряжено с полом.

Некоторые исследования показывают, что мочевая концентрация β -АИМК у детей младше 10 лет несколько выше, чем у взрослых [1,5]. Среди членов данной семьи был только один ребёнок младше 10 лет (IV-5, мальчик в возрасте 3 лет), выделяющий 160,04 ммоль β -АИМК/моль креатинина. Но его родители (III-6 и III-7) оба оказались высокими выделителями, и поэтому этого ребёнка следует считать генетически высоким выделителем.

У обследованных не было диетических ограничений, а также не были обнаружены заболевания, которые бы могли стать причиной повышенного выделения β -АИМК, такие как раковые [7] или гематологические заболевания, некроз печени [9] или воздействие повышенной радиации [8]. С другой стороны, обследования 31 члена семьи с повышенным уровнем β -АИМК в моче не обнаружили вредного влияния генетически обусловленного высокого выделения этой аминокислоты на состояние здоровья обследованных.



STUDY OF BETA-AMINOISOBUTYRIC ACID IN MONGOLIAN FAMILY

Ts. Enkhjargal, Ch. Tserennadmid

(Public Health Institute, National Medical University of Mongolia)

A study of β -aminoisobutyric acid (β -AIB) excretion has been conducted in a Mongolian family of four generations. From forty members of this family, thirty one excreted an elevated amount of β -AIB (they were so-called "high excretors") and nineteen were low excretors. Among the high excretors there were seventeen males and fourteen females. A comparison of mean values of the urinary β -AIB concentration in male and female members of the family did not reveal a significant difference between them. The above mentioned data lead to a conclusion that the heredity of the elevated β -AIB excretion is not sex-related. Examinations of thirty one members of the family with the elevated level of urinary β -AIB did not find a deleterious influence of the genetically conditioned high excretion of the amino acid on the health status of the examined individuals.

Литература

1. Berry H.K. Excretion of beta-aminoisobutyric acid. *Metabolism* II. – 1960. – P.373-376.
2. Enkhjargal Ts. Genetic study of beta-aminoisobutyric acid excretion // *Anthropology*. – 2003. – Vol.11. – P.8-10.
3. Gartler S.M. A Family Study of Urinary β -aminoisobutyric Acid Excretion // *Am J Hum Genet.* – 1965. – Vol.8. – P.120-126.
4. Harris A. Family studies on the urinary excretion of β -AIB // *Ann Eugen.* – 1953. – Vol.18. – P.42-49.
5. Klujberg L., Cholnoky P. Urinary excretion of β -AIB in a Hungarian population // *Hum Hered.* – 1969. – Vol.19. – P.100-102.
6. Lasker G.W., Mast J., Tashion R. BAIB Excretion in Urine of Residents of Eight Communities in the States of Michoacan and Oaxaca, Mexico // *Am J Phys Anthropol.* – 1969. – Vol.30. – P.133-136.
7. Nyholm K., Sjolun K.-E., Wolf H., Hammer M., Knudsen J., Stahl D., Nielsen H.R. Urinary pseudouridine and β -aminoisobutyric acid in patients with low grade urothelial tumours // *Biomedicine.* – 1976. – Vol.25. – P.85-87.
8. Rubini J.R., Cronkite E.P., Bond V.P., Fliedner T.-M. Urinary excretion of BAIB in irradiated human beings // *P Soc Exp M.* – 1959. – Vol.100. – P.130-133.
9. Sandler M., Pare C.M.B. Starvation aminoaciduria // *Lancet* I. – 1954. – P.494-495.
10. Singh I., Bajaj V.R., Saini A.S. Urinary excretion of BAIB in normal Indians // *I J Med Sci.* – 1971. – Vol.25. – P.90-94.
11. Sutton H.L., Clark P.J. A biochemical study of Chinese and Caucasoids // *Am J Phys Anthropol.* – 1955. – Vol.13. – P.53-65.
12. Taniguchi K., Tsujio T., Kakimoto Y. Deficiency of D-aminoisobutyrate:pyruvate aminotransferase in the liver of genetic high excretors of D- β -AIB // *Biochim Biophys Acta.* – 1972. – Vol.279. – P.475-480.

© ВОЛКОВ Ю.М., ШУЛЬМИН А.В. –

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО И ЛАПАРОТОМИЧЕСКОГО МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА

Ю.М. Волков, А.В. Шульмин.

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н. проф. В.И. Прохоренков, кафедра общей хирургии, зав. – проф. М.И. Гульман)

Резюме. Применение диагностической лапароскопии в сомнительных случаях, позволяло снять диагноз острого аппендицита в 9,0% случаев. Можно достоверно говорить об экономической оправданности применения высоких технологий в хирургии, за счет снижения длительности лечения (1513 руб.) при равном качестве результатов к моменту выписки, сокращения числа посещений на амбулаторном этапе (31 руб.) и периода восстановления (1372 руб.). Достигнутый экономический эффект на одного больного составит в среднем 2916 рублей, а окупаемость дополнительных затрат (средства бюджета и ОМС) на внедрение технологии фактически составляет от 3,2 до 5,2 месяцев.

Ключевые слова: острый аппендицит, лечение, эндоскопические и лапароскопические методы, оценка эффективности.

Среди больных, у которых диагноз острого аппендицита был снят при лапароскопии диагностированы следующие заболевания: терминальный илеит, мезаденит, апоплексия яичника, кисты придатков матки, пельвиоперитонит. При обнаружении гинекологической патологии приглашался гинеколог, который и решал вопрос о тактике лечения. В случае какой-либо патологии органов

брюшной полости ставился вопрос о дальнейшем обследовании больного.

Соответственно росту количества диагностических лапароскопий возросло число больных с диагнозом "кишечная колика". Всего за 4 года благодаря лапароскопии диагноз острого аппендицита снят у 28 (9,0%) от общего количества прооперированных больных. Таким образом, при-

менение диагностической лапароскопии в сомнительных случаях, позволяло снять диагноз острого аппендицита в 9,0% случаев. Следует отметить, что, по данным С.А. Совцова и В.Ю. Подшивалова (1999) из 5548 диагностических лапароскопий, выполненных у больных с предположительным диагнозом острый аппендицит, патологических изменений не обнаружено в 14,7% случаев. Основываясь на приведенных собственных данных, можно определить минимальный – 9,0% и максимальный – 14,7% размер полученных медицинских, социальных и экономических эффектов от лапароскопической дифференциальной диагностики острого аппендицита, что послужит еще одним доказательством целесообразности инвестиций (средств бюджета и ОМС) в высокие медицинские технологии.

Материалы и методы

Блок-схема, представленная на рисунке 1, отражает основные этапы и показатели сравнительной оценки эффективности лапароскопической дифференциальной диагностики и лапаротомической аппендэктомии неизменного отростка.

Общий период сравнения качества жизни больных после хирургического лечения острого аппендицита лапаротомическим и эндоскопическим методами составил 30 дней, и был разделен на следующие этапы:

- первые три дня лечения (U_1);
- 4-7 день восстановительного периода (U_2);
- 8-30 день восстановительного периода (U_3).

Выборка составила 61 историю болезни. Диагностическая лапароскопия из них позволила снять диагноз острый аппендицит у 22 больных. При лапаротомии удален неизмененный червеобразный отросток – у 29.

В качестве критериев продуктивности рассматривались длительность лечения в целом, время пребывания в реанимации, поскольку оперативное вмешательство проводилось в день поступления, остальной период лечения был разбит на периоды пребывания в реанимации, первые три дня, 4-7 и 8-30 дни. Кроме того, учтена вероятность такого последствия удаления червеобразного отростка, как спасная болезнь. Результаты при выписке оценивались по стандартной схеме с улучшением, без изменения, с ухудшением, смерть.

Оценка на нормальность распределения в выборках, с применением правила трех сигм подтвердила возможность оценки с помощью параметрических критериев.

Сравнение возрастной структуры показало правоту нулевой гипотезы и позволило проводить дальнейшие межгрупповые сравнения. Так средний возраст больных с диагностической лапароскопией составил $33,1 \pm 14,7$ года, а прооперированных лапаротомическим методом – $37,0 \pm 19,3$ лет. ($t=0,8$).

Оценка качества жизни больных была получена путем применения метода экспертной оценки.

Оценка полезности в нашем случае будет определяться по формуле:

$$E = N_p \times (D_p \times U_1 + D_{1-3} \times U_2 + D_{4-7} \times U_3 + D_{8-30} \times U_4) \quad (3)$$

Где:

E – оценка полезности лапаротомического или эндоскопического метода при простом аппендиците;

N_p – число больных для которых рассчитывается эффект;

D_p – число дней пребывания в реанимации и соответствующий им уровень полезности U_1 ;

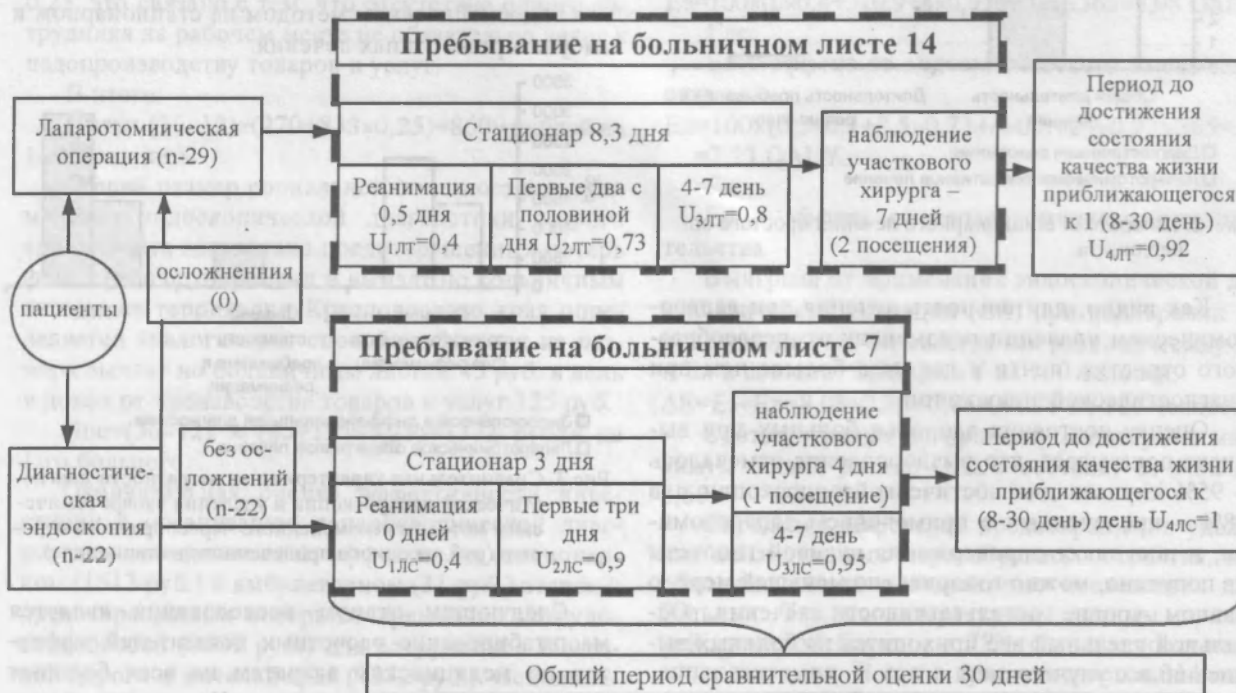


Рис.1 Блок-схема основных этапов исследования оценки эффективности эндоскопической диагностики при аппендиците и лапаротомического удаления неизменного червеобразного отростка

Д₁₋₃ – первые три дня лечения и соответствующий им уровень полезности U₂, за вычетом времени пребывания в реанимации;

Д₄₋₇ – 4-7 день лечения и соответствующий им уровень полезности U₃;

Д₈₋₃₀ – 8-30 день после лечения и соответствующий им уровень полезности U₄.

Результаты и обсуждение

Проведенные расчеты подтвердили достоверность различий всех рассматриваемых в исследовании показателей продуктивности для эндоскопического и лапаротомического методов хирургического лечения кроме результатов оценки состояния при выписке (табл. 1).

Таблица 1.
Сравнительная характеристика продуктивности диагностической лапароскопии и удаления лапаротомическим методом простого аппендицита (дни) ($P < 0,01$)

	Эндоскопическая дифференциальная диагностика	Лапаротомическое оперативное лечение	Оценка по t критерию
Общая длительность лечения	3,0±0,9	8,3±2,1	12,0
Длительность пребывания в реанимации	0	0,5	

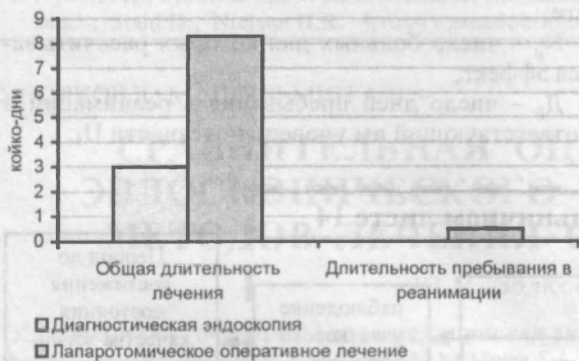


Рис. 2. Показатели стационарного лечения простого аппендицита.

Как видно, длительность лечения при лапаротомическом удалении неизменного червеобразного отростка, почти в два раза больше чем при диагностической эндоскопии.

Оценка состояния здоровья больных при выписке показывает, что выздоровление отмечалось в 95% случаев диагностической эндоскопии и в 98% – пролеченных с применением лапаротомии, и поскольку опровержения нулевой гипотезы не получено, можно говорить, по меньшей мере, о равном уровне результативности лечения. Остальной удельный вес приходится на больных выписанных с улучшением.

С позиции эффективности инвестиций нас интересуют эффекты, выраженные в денежном эквиваленте, определяемые как произведение стои-

мости одного койко-дня на длительность пребывания в хирургическом отделении. Отдельно, из-за высокой стоимости, рассчитывается цена пребывания в реанимации (табл. 2).

Таблица 2.
Сравнительная характеристика затратности диагностической лапароскопии и удаления лапаротомическим методом простого аппендицита
(руб. на одного пролеченного в стационаре)

Показатели	Эндоскопическое оперативное лечение	Лапаротомическое оперативное лечение
Стоимость лечения (без реанимации)	1422	2210
Стоимость пребывания в реанимации	0	725
Итого	1422	2935

Из таблицы 2 следует, что затратность при применении лапаротомического подхода значительно больше, из-за разницы в длительности стационарного лечения в стационаре.

Экономический эффект определен и на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения поскольку после эндоскопической диагностики простого аппендицита больные посещают хирурга 1 раз, а при лапаротомической – 2. Зная, что стоимость одного посещения хирурга в системе ОМС равняется 31 рублю, мы можем посчитать общий эффект, который составляет 31 рубль на одного больного или 3100 рублей – на 100.

Рисунок 3 отражает размер эффектов от лечения эндоскопическим методом на стационарном и амбулаторном этапах лечения.

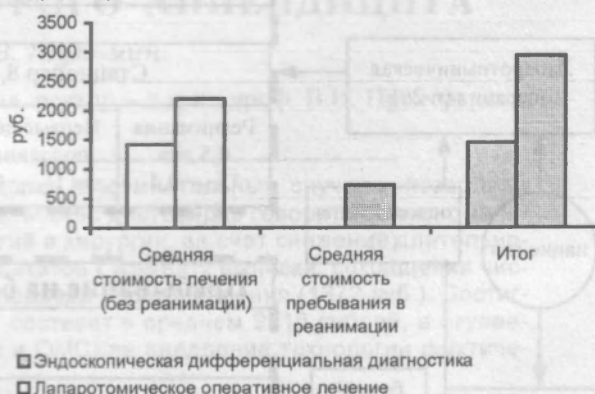


Рис. 3. Сравнительная характеристика затратности диагностической лапароскопии и удаления лапаротомическим методом неизменного червеобразного отростка (руб. на одного пролеченного в стационаре).

Следующим этапом исследования является масштабирование расчетных показателей эффектов по медицинским затратам на всех больных Дорожной больницы станции Красноярск и лечебно-профилактических учреждений Красноярского края за 1 год (табл. 3).

Таблица 3.

Размер экономического эффекта от применения лапароскопической дифференциальной диагностики аппендицита, по затратам на медицинское обслуживание для всех случаев аппендэктомий в Красноярском крае за 1 год

Показатели	Мин. (9%)	Макс. (14,7%)
Эффект на одного больного (руб.)	1544	1544
Среднее число аппендэктомий по поводу невоспаленного червеобразного отростка (человек)	623	1018
Предполагаемый экономический эффект по всем пролеченным больным (руб.)	961912	1571792

Для определения полного размера полезности от применения эндоскопической диагностики острого аппендицита необходимо учесть предотвращенные потери ведомства железной дороги (Ппжд) и фонда социального страхования (Ппс), соответственно по фонду рабочего времени и выплатам по больничным листам.

В нашем исследовании определено, что при лапаротомической операции больной проводит на больничном листе 15 дней, а при эндоскопической операции 7 дней.

Средняя стоимость выплат по больничным листам составила 270 рублей в день.

Доход на одного работника Красноярской железной дороги в 2002 г. составил 833 руб. в день. Основываясь на исследованиях С.Б. Нарзулаева и соавт. (1993) мы ввели поправочный коэффициент 0,25, это связано с тем, что отсутствие одного сотрудника на рабочем месте не обязательно ведет к недопроизводству товаров и услуг.

В итоге:

$Ппжд = (30 - 12) \times (270 + 833 \times 0,25) = 8609$ рублей на 1-го больного.

Общий размер социальной полезности от применения эндоскопической диагностики острого аппендицита вследствие предотвращенных потерь фонда рабочего времени и выплат по больничным листам на территории Красноярского края определяется аналогичным способом. Исходя из размера выплат по больничным листам 45 руб. в день и доход от производства товаров и услуг 125 руб.

$Ппс = (30 - 12) \times (45 + 125 \times 0,25) = 1372$ рубля на 1-го больного.

Окончательная оценка эффективности инвестиции в организацию лапароскопической диагностики складывается из эффектов на стационарном (1513 руб.) и амбулаторном (31 руб.) этапах и предотвращенных потерь от временной нетрудоспособности (8609 руб.) для сотрудников Железной дороги и жителей края (1372 руб.). Основываясь на определении максимально возможного числа пролеченных больных при полной загруженности эндоскопического оборудования, опре-

делим минимальные сроки окупаемости проекта. Исходя из того, что в крае проводится 6925 аппендэктомий за год, из них по минимуму 623 (9,0%) и по максимуму 1018 (14,7%) случаев составит простой аппендицит.

Определение среднего суммарного эффекта по минимальному прогнозу:

$$Сэмин = Сэс \times 623 + Сэп \times 623 + СэвнЖд \times 6 + СэвнКр \times 617$$

Где:

Сэ – средний суммарный эффект;

Сэс – эффект на одного больного по стационару;

Сэп – эффект на одного больного по поликлинике;

СэвнЖд – эффект на одного больного, работника Красноярской железной дороги, по временной нетрудоспособности, ожидаемое количество в год 6;

СэвнКр – эффект на одного больного, жителя края, по временной нетрудоспособности, возможное количество 617 (623-6).

$$Сэмин = 1513 \times 623 + 31 \times 623 + 8609 \times 6 + 1372 \times 617 = 1860090$$

По аналогии средний суммарный эффект исходя из максимального прогноза составит:

$$Сэмакс = 1513 \times 1018 + 31 \times 1018 + 8609 \times 6 + 1372 \times 1012 = 3011910$$

Годовой эффект составит таким образом по прогнозу минимум 1860090 и максимум 3011910, а окупаемость инвестиций, связанных с покупкой эндоскопического оборудования и обучение персонала от 5,2 месяцев до 3,2 (800000 руб.).

Наряду с оценкой продуктивности, большое значение имеет оценка качества жизни больного в процессе лечения и после него.

Подставим результаты экспертных оценок качества жизни больных из блок-схемы (рис.4) в формулу 2.

$$Еэ = 100 \times (0 \times 0,4 + 3 \times 0,9 + 4 \times 0,95 + 23 \times 1) / 365 = 8,08 \text{ QALY}$$

Где:

Еэ – эффект от эндоскопического вмешательства.

$$Ел = 100 \times (0,5 \times 0,4 + 2,5 \times 0,73 + 4 \times 0,8 + 23 \times 0,92) / 365 = 7,23 \text{ QALY}$$

Где:

Ел – эффект от лапаротомического вмешательства.

Выигрыш от применения эндоскопической диагностической операции (ΔE) при подозрении на аппендицит рассчитывается как разница между Еэ и Ел и составит 0,85 QALY на 100 человек.

$$\Delta E = Еэ - Ел = 8,08 - 7,23 = 0,85 \text{ QALY на 100 человек}$$

Соответственно по прогнозу минимум и максимум общий размер QALY составит от 5,32 до 8,69.

Определяя эффект от предотвращения удаления неизмененного червеобразного отростка, необходимо учесть и отдаленные последствия для больных. Так, по литературным данным, причиной спасочной болезни в 78% случаев послужила аппендэктомия. В год в крае отмечается 314 случаев спасочной болезни, при средней стоимости одного случая 2358 руб. из них 245 (78%) после аппендэктомии, в т.ч. минимум 22 случая –

51878 руб. (9%) и максимум – 36 случаев – 84891 руб. (14,7%) затрат только по стационарному лечению.

В итоге можно достоверно говорить об экономической оправданности применения высоких технологий в хирургии, за счет снижения длительности лечения (1513 руб.) при равном качестве результатов к моменту выписки, сокращения числа посещений на амбулаторном этапе (31 руб.) и периода восстановления (1372 руб.). Достигнутый экономический эффект на одного больного составит в среднем 2916 рублей, а окупаемость дополнительных затрат (средства бюджета и ОМС) на внедрение технологии фактически составляет от 3,2 до 5,2 месяцев. К экономическому эффекту можно добавить и экономию от пре-

дотвращения спаечной болезни как последствия лапаротомической аппендэктомии от 36353 руб. (22 случая) до 59382 руб. (36). Кроме того, выигрыш от спасенных лет жизни за счет различия в ее качестве составляют 0,85 QALY на 100 человек.

Следует отметить, что полная окупаемость от эндоскопической лапароскопии на уровне одного учреждения будет носить длительный характер, поскольку потребность в крае за год составляет максимум 1571 (22,68%) случаев затруднения в диагностике острого аппендицита. При этом эндоскопическая диагностика аппендицита может послужить дополнительным методом обеспечения окупаемости эндоскопического оборудования, являясь операцией выбора в случаях затрудненной диагностики острого аппендицита.

COMPARATIVE ESTIMATION OF EFFICIENCY OF LAPAROSCOPIC AND LAPAROTOMY METHODS OF TREATMENT OF ACUTE APPENDICITIS

Y.M. Volkoy, A.V. Shulmin

(Krasnoyarsk State Medical Academy)

Thus, application of diagnostic laparoscopy in doubtful cases, allowed to remove the diagnosis of acute appendicitis in 9,0% of patients. It is possible to speak authentically about economic correctness of application of high technologies in surgery, due to decrease of duration of treatment (1513 roubles) at equal quality of results by the moment of discharge, reduction of number of visits at out-patient stage (31 roubles) and the period of restoration (1372 roubles). The achieved economic benefit for one patient will make on the average 2916 roubles, and the recoupmnt of additional expenses (and OMS) for introduction of technology actually makes means of the budget from 3,2 till 5,2 months.

Литература

1. Алексеева В.М., Орлова О.Р. Экономический анализ эффективности альтернативных методов медицинской помощи // *Здравоохран.* – 2001. – №3. – С.19-30.
2. Бойко В.В., Петрашевич В.А. Применение новой системы материального стимулирования в медицинском учреждении // *Здравоохран. РФ.* – 1995. – №5. – С.20-24.
3. Будаев Т.М. По поводу статьи Я.П. Кулика и С.Н. Поколюхина. Время делать выбор: профилактическая или лечебная аппендэктомия (точка зрения). *Хирургия.* – 2000. – №9. – С.62-63.
4. Веренцов М.М., Чапуренко Н.В. Анализ качества и эффективности здравоохранения. Обзорная информация. Медицина и здравоохранение. ВНИИМИ. 1986.
5. Жуков В.А., Скворцов А.Ф. Стационарная помощь: медико-экономические тенденции и перспективы развития // *Экономика здравоохран.* – 1997. – №6. – С.12-19.
6. Самородская И.В. Научно обоснованная экономика здравоохранения // *Экономика здравоохран.* – 2001. – №3. – С. 18-20.
7. Совцов С.А., Подшивало В.Ю. В защиту и развитие идей Д.А. Арапова о патогенезе и хирургической тактике при остром аппендиците: Материалы научно-практической конференции, посвященной памяти проф. Д.А. Арапова. М: НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. – 1999. – №112. – С. 10-14.
8. Andreano R. Economic issues in disease control and eradication // *Soc. Sci. Med.* – 1983. – Vol.17. – P.2027-2032.
9. Fikr V. Nektere problemv spojene s vyjadremim ekonomickie efectivnosti ve zfravotnictvi – zvlaste pri posuzovani projectovanych akei // *Cs. Zdrav.* – 1982. – Vol.30. – P.458-464.
10. Valla J.S., Limonne B., Valla V., Montupet P., Daoud N., Crinda A., Chavrier V. // *Laparoscopic Appendectomy in Children: Report of 465 Cases.* // *Surgical Laparoscopy and Endoscopy.* – 1991. – Vol.1. – P.166-172.

© ЕФИМОВА Н.К., СИЗЫХ Т.П. –

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, СТРУКТУРА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПСЕВДОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И, В ЧАСТНОСТИ, КРАПИВНИЦ СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДА, И СЕЛА

Н.К. Ефимова, Т.П. Сизых.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. А.А. Майборода, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н. Ф.И. Белялов)

Резюме. В городе и селе Восточной Сибири целевым эпидемиологическим методом установлены данные о распространенности и структура аллергических и псевдоаллергических состояний.

Ключевые слова: крапивница, структура аллергических заболеваний и псевдоаллергических состояний, город, село, Восточная Сибирь.

В развитии аллергии и, особенно, псевдоаллергии большое значение играют факторы окружающей среды, которые могут быть природными и антропогенными [2,5]. Так, увеличение аллергической заболеваемости в 2-3 раза каждые 20-30 лет связывают напрямую с антропогенным увеличением загрязнения окружающей среды [1, 6]. Ряд исследований показали, что распространенность этих заболеваний в 2 раза выше в зонах с большим загрязнением окружающей среды [1].

Для эпидемиологического исследования был выбран район с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха и снегового покрова (микрорайон Солнечный г. Иркутска) в сравнении с сельским районом, где техногенное загрязнение окружающей среды наименьшее (п. Аршан Республики Бурятия).

Иркутская область по своему природно-экономическому потенциалу принадлежит к ведущим промышленно-энергетическим регионам Российской Федерации. На ее территории в годы, предшествующие экономическому спаду, происходило интенсивное развитие промышленности, гидроэнергетики и транспортного строительства. Созданы крупные предприятия цветной металлургии, химической и целлюлозно-бумажной промышленности. Выбросы загрязняющих веществ в атмосферу городов и населенных пунктов Иркутской области, по данным "Иркутского управления по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды", от стационарных источников и автотранспорта в 1996 году равнялись 805,9 тысяч тонн в год. В том числе твердых выбросов – 184,3 тысячи тонн, оксида углерода – 298,6 тысяч тонн, диоксида серы – 155,1 тысяч тонн, окислов азота – 83,5 тысяч тонн, углеводов – 77,7 тысяч тонн и прочих – 6,7 тысяч тонн.

Вклад в общие выбросы области предприятий теплоэнергетики составил 44,8%, топливной промышленности – 13,7%, цветной металлургии – 14,6%, целлюлозно-бумажной и лесной промышленности – 5,8%. Улавливание и утилизация вредных выбросов происходит в Иркутской области в недостаточном объеме. Так, в 1996 году было уловлено 1193,9 тысяч тонн загрязняющих веществ, из них утилизировано 239,688 тысяч тонн. Процент улавливания на предприятиях теплоэнергетики составил 88,5%. Не улавливается и не обезвреживается на предприятиях теплоэнергетической промышленности 1045 тонн вредных веществ в год [3].

На территории м-на Солнечный г. Иркутска расположена промышленная зона ОАО "Молоко". По "Розе ветров" м-н находится в зоне влияния Ангарского нефтехимического комбината. Индекс загрязнения атмосферы на февраль 1995 года составил 5,18. Уровень оксида серы превышал ПДК в 20,5 раз, диоксида азота – в 14,1 бенз(а)пирена – в 5-10, пыли – в 3,2. Кроме того, на территории м-на Солнечный отмечался высокий уровень раз-

личных химических загрязнителей в снеговом покрове [3].

Курортный поселок Аршан находится на территории Тункинской долины Республики Бурятия. В Тункинской долине нет промышленных предприятий, и есть только относительно небольшая площадь сельскохозяйственных угодий. Тункинская долина окружена со всех сторон горами: Саянами, Хамар-Дабан. Замкнутость территории, отсутствие крупной и средней промышленной базы, наличие небольшого местного производства, присутствие минеральных источников и курортной зоны обеспечили в какой-то мере более благоприятное состояние для окружающей среды. На территории Тункинского национального парка в местах рекреации, приуроченных к минеральным источникам, свинца в почвах найдено в пределах фоновых значений – 30-34 мг/кг. Но все же на территории поселка Аршан не обеспечено полное отсутствие загрязняющего фактора, на что указывает содержание отдельных химических ингредиентов, превышающих фон. в снежном покрове [4].

В работе применялись следующие методы исследования:

1. Эпидемиологический: тщательный сбор аллергологического, семейного, профессионального, пищевого фармакологического анамнеза по специально разработанной анкете.
2. Традиционное клинико-лабораторное: опрос, включая аллергологический анамнез, осмотр, общий анализ крови и мочи, аллергологические тесты, антипириновый и аспириновый тесты, ЭКГ, кал на выявления яиц гельминтов.
3. Полученные результаты подвергались статистической обработке при помощи пакетов программ Microsoft Excel 97, "Биостатистика для Windows" на персональном компьютере. Частотные показатели сравнивались по методу χ^2 . При анализе таблиц сопряженности 2x2 применяли поправку Йейтса.

Для разделения больных на основные группы использовался кластерный анализ. В качестве программного обеспечения кластерного анализа данных использовалась программа R [A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2003; The R Project for Statistical Computing. <http://www.R-project.org>]. Кластерный анализ проведен в Институте динамики систем и теории управления ВСНЦ СО РАН (г. Иркутск).

Результаты и обсуждение

Распространенность аллергических заболеваний и псевдоаллергических состояний среди населения изучалась на двух территориях: методом типологической выборки выбран типичный для микрорайона Солнечный типичный терапевтический участок города Иркутска и сплошным методом в поселке Аршан Республики Бурятия. Всего было обследовано 2924 человек.

Получены достоверно высокие ($p < 0,001$) показатели распространенности аллергических заболеваний и псевдоаллергических состояний в городе с неблагоприятной экологической обстановкой по сравнению с сельским районом – 172,9 против 91,4 на 1000 населения (табл.1). Эти данные свидетельствуют о несомненном влиянии загрязнения окружающей среды отходами промышленных предприятий на количественные показатели аллергической и псевдоаллергической заболеваемости.

Таблица 1.

Распространенность аллергических заболеваний и псевдоаллергических состояний на исследуемых территориях по данным анкет I, II этапов

Территории	Всего обследовано	Количество больных	Распространенность на 1000
м-н Солнечный г. Иркутска	1382	239	172,9
п. Аршан, Бурятия	1542	141	91,4*
Всего:	2924	380	129,9

Примечание: * – достоверность различий между показателями распространенности м-на Солнечный г. Иркутска и п. Аршан Республики Бурятия ($p < 0,001$)

Как видно из таблицы 2, среди кожных патологических состояний лидируют крапивница (К) и отек Квинке (ОК). При этом их распространенность значимо ($p = 0,04$) выше в м-не Солнечный г. Иркутска (59,3 на 1000), чем в п. Аршан (42,2 на 1000).

На втором месте по распространенности в исследуемых районах находились риносинусопатия без- (17,8 на 1000 населения) и с полипозом (7,5 на 1000 населения). Следует отметить, что в городе риносинусопатия без- и с полипозом была выявлена в 3,7 раза чаще, чем в селе (41,2 против 11,0 на 1000). Распространенность поллиноза в целом среди исследуемых составила 15,4 на 1000 населения. Данная нозология встречалась в 2,8 раз чаще ($p = 0,002$) среди жителей города (23,2 против 8,4 на 1000). Распространенность же бронхиальной астмы составила среди 2924 исследуемых 13,7 на 1000 населения. Она регистрировалась с одинаковой ($p = 0,8$) частотой как в городе, так и на селе (14,5 на 1000 и 12,9 на 1000 соответственно). В целом распространенность респираторных форм среди жителей г. Иркутска составила 78,9 на 1000 населения, а среди жителей п. Аршан – 32,3 на 1000 ($p < 0,001$). В то время как распространенность кожных форм составила 94,0 и 59,1 соответственно для жителей города и села. Среди кожных форм наблюдается такая же тенденция, что и среди респираторных форм – наиболее частая встречаемость среди городского населения, нежели среди сельского. Так, контактный дерматит выявлялся в 2,3 раз чаще (20,2 против 7,8 на 1000 населения), атопический дерматит – в 1,5 (14,5 против 9,1 на 1000). Как было отмечено вы-

ше, крапивница обнаружена достоверно чаще в городе (59,3 на 1000 населения), чем в п. Аршан (42,2 на 1000).

При изучении интенсивных показателей распространенности отдельных нозологических форм среди населения города и села кожные формы превышали частоту встречаемости респираторных форм (табл.2). Следует отметить, что среди сельских жителей кожные формы аллергических заболеваний и псевдо-аллергических состояний встречались также достоверно ($p < 0,001$) реже (59,0 на 1000 – в сельской местности против 94,1 на 1000 в городе).

Таблица 2.

Распространенность и структура аллергических заболеваний и псевдоаллергических состояний среди жителей города и села, по данным I, II этапов эпидемиологического исследования

Патологические состояния	Количество больных на обследованных территориях					
	м-н Солнечный n=1382		п. Аршан n=1542		Всего n=2924	
	п	на 1000	п	на 1000	п	на 1000
Бронхиальная астма	20	14,5	20	12,9	40	13,7
Поллиноз	32	23,2	13 $p = 0,002$	8,4	45	15,4
Полипозный риносинусит	18	13,0	4 $p = 0,002$	2,6	22	7,5
Риносинусопатия	39	28,2	13 $p < 0,001$	8,4	52	17,8
Атопический дерматит	20	14,5	14	9,1	34	11,6
Контактный дерматит	28	20,2	12 $p < 0,001$	7,8	40	13,7
Крапивница	82	59,3	65 $p = 0,004$	42,2	147	50,3
Всего:	239	172,9	141	91,4	380	130,0

Примечание: p – достоверность различий между показателями распространенности м-н Солнечный г. Иркутска и п. Аршан Республики Бурятия

Среди обследованного населения больных детей и подростков до 16 лет было в городе 13 (15,8%), в сельской местности – 10 (15,4%). Трудоспособное население в возрасте 21-60 лет составило 55 (67,1%) и 41 (63,1%) соответственно среди жителей города и села. Нами было углубленно обследовано только взрослое население.

Как видно из таблицы 3, чаще крапивницей и отеком Квинке страдали женщины в возрасте 31-50 лет (39,5% от общего числа выявленных больных в городе и селе). Мужчины поражались реже. Так, на двух территориях было выявлено всего 41 (27,9%) мужчина с данной патологией.

На проведение углубленного обследования (III этапа эпидемиологического исследования) среди больных в возрасте старше 16 лет дали согласие 46 из 69 (66,7%) жителей города и все из 55

Таблица 3.

Возрастно-половая характеристика больных крапивницей и отеком Квинке в г. Иркутске и в п. Аршан

Возраст, лет	Количество больных на исследуемых территориях											
	г. Иркутск, n=82				п. Аршан, n=65				Всего, n=147			
	м		ж		м		ж		м		ж	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
0-15	6	7,3	7	8,5	4	6,2	6	9,2	10	6,8	13	8,8
16-20	7	8,5	3	3,7	4	6,2	3	4,6	11	7,4	6	4,1
21-30	5	6,1	6	7,3	1	1,5	6	9,2	6	4,1	12	8,2
31-40	3	3,7	14	17,1	1	1,5	13	20,0	4	2,7	27	18,3
41-50	2	2,4	16	19,5	—	—	15	23,1	2	1,4	31	21,1
51-60	2	2,4	5	6,1	—	—	5	7,7	2	1,4	10	6,8
>60	4	4,9	2	2,4	2	3,1	5	7,7	6	4,1	7	4,8
Всего:	29*	35,3	53*	64,6	12*	18,5	53*	81,5	41	27,9	106	72,1

Примечание: * – достоверность различий между показателями встречаемости в м-не Солнечный г. Иркутска и п. Аршан Республики Бурятия ($p=0,043$)

(100,0%) – жителей села. При проведении III этапа исследования с помощью кластерного анализа по 56 признакам больные К разделились на две группы: с аллергической крапивницей (АК) в количестве 5 (4,9%) и больные с псевдоаллергической крапивницей (ПАК) – 96 (95,1%). Среди 46 больных К, проживающих в г. Иркутске было обнаружено 3 (6,5%) с АК и 43 (93,5%) – с ПАК. Из 55 больных К – жителей п. Аршан с АК были зарегистрированы 2 (3,6%) больных, а с ПАК – 53 (96,4%).

Среди больных крапивницей и отеком Квинке преобладали женщины в возрасте старше 31 года. Из всех больных женщин было 72,1%, мужчин – 27,9%.

На двух территориях при углубленном изучении 101 больного с крапивницей и отеком Квинке с помощью кластерного анализа было выявлено всего 5 больных с аллергической крапивницей (АК) и 96 больных с псевдоаллергической крапивницей (ПАК). С АК жителей города было 3 (6,5%), жителей села – 2 (3,6%), с ПАК – 43 (93,5%) и 53 (96,4%) соответственно. Сочетание 2 клинических вариантов ПАК среди жителей города обнаружено у 7 (16,3%) больных, а среди сельских жителей – у 13 (24,5%).

Чаще всего у городских жителей зарегистрирована лекарственная ПАК в 44,2% случаев, тогда как среди сельского населения данный вариант ПАК встречался в 1,4 раза реже – в 32,1% (табл.4). С одинаковой частотой (32,6% в городе и 33,9% в селе) была выявлена пищевая ПАК. Немного чаще на селе, чем в городе отмечались физические (20,8% против 16,3% соответственно), контактные (20,8% против 16,3%) и идиопатическая (13,2% против 6,9%) варианты ПАК. В то время как инсектная ПАК чаще была у жителей города (9,3%) нежели у жителей села (5,7%).

При изучении АК, больных – жителей села было две женщины, в городе – три мужчины. Среди жителей села крапивница возникала на прием пенициллина у одной больной (аллергологические пробы с пенициллином положительные) и при сборе луговых цветов – у второй (аллерго-

логические пробы с аллергеном из луговых трав положительные). Среди жителей города, больных АК у всех троих была выявлена сенсibilизация к пищевым аллергенам.

Таблица 4.

Частота встречаемости различных клинических вариантов псевдоаллергической крапивницы среди жителей города и села

Варианты	Структура вариантов ПАК				Всего:
	г. Иркутск, n=43		п. Аршан, n=53		
	п	%	п	%	
Пищевая непереносимость	14	32,6	18	33,9	32
Лекарственная непереносимость	19	44,2	17	32,1	36
физическая	7	16,3	11	20,8	18
контактная	7	16,3	10	18,8	17
идиопатическая	3	6,9	7	13,2	10
инсектная	4	9,3	3	5,7	7

Примечание: р – достоверность различий между показателями распространенности м-на Солнечный г. Иркутска и п. Аршан Республики Бурятия встречаемости

Итак, распространенность аллергических заболеваний и псевдоаллергических состояний по данным I и II этапов эпидемиологического исследования среди жителей города была достоверно выше, чем среди жителей села и составила 172,9 на 1000 населения и 91,4 на 1000 соответственно. Вероятно, что высокая частота встречаемости данных состояний среди жителей города обусловлены более сильным антропогенным загрязнением окружающей среды, оказывающем влияние на рост этой патологии, что не противоречит литературным данным. На двух территориях кожные формы аллергических заболеваний и псевдоаллергических состояний преобладали над респираторными. На первом месте по частоте встречаемости была крапивница и отек Квинке.

SPREADING, STRUKTURE OF ALLERGIC DISEASES, PSEUDOALLERGIC CONDITIONS AND, RUBELLA IN PARTICULAR, AMOND INHABITANTS OF CITY AND VILLAGE

N.K. Efimova, T.P. Sizikh

(Irkutsk State Medical University)

In the article are presented data on spreading and structure of allergic and pseudoallergic conditios in a city and village of East Siberia. The data was obtained by epidemiological method.

Литература

1. Дякина Н.Ю., Гушин И.С. Неаллергенные средовые факторы предрасположенности к аллергии / Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2001. – №3. – С.3-7.
2. Ефимова Н.Ю. Функциональное состояние печени у больных аспириновой бронхиальной астмой: Дис... канд. мед. наук. – Барнаул. – 1994. – 168 с.
3. Никонова М.А. Распространенность, клинические аспекты аспириновой астмы среди жителей города и села в Иркутской области // Дис...канд. мед. наук. – Томск – 2001. – С.128.
4. Покатилов Ю.Г. Коротко о гидрохимии Тункинской котловины // Биогеохимия гидросферы Восточной Сибири. – Новосибирск, 2000. – С.247.
5. Смирнова С.В. Дифференциальный диагноз в алергологии // В сб.: Некоторые аспекты иммунопатогенеза воспалительного процесса. – Красноярск, 2003. – С.104-110.
6. Kancelijak-Macan B., Macan J., Plavec D., Milkovic-Kraus S., Zuskin E. Allergic disorders of the respiratory system and skin as a public health problem // Lijec Vjesn. – 2003. – Vol.125, N.3-4. – P.81-7.

© ЛЮТОВ В.В. –

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АЛГОРИТМА СИСТЕМНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ПОКОЯ И ЕГО РЕАКЦИЯ НА ЗАДЕРЖКУ ДЫХАНИЯ У ОФИЦЕРОВ СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА ПРИ МЯГКОЙ УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В.В. Лютов.

(Военно-медицинская академия, г. Санкт-Петербург, начальник – д.м.н., проф. Б.В. Гайдар)

Резюме. У больных среднего возраста с мягкой – умеренной артериальной гипертензией величина среднего артериального покоя определялась исключительно аномально высоким периферическим сосудистым сопротивлением. Высокий уровень среднего артериального давления у данных больных с гипертонической болезнью угнетал действие барорефлекса в ответ на снижение периферического сосудистого сопротивления за 20 секунд произвольной задержки дыхания.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, общее периферическое сосудистое сопротивление.

Согласно общепринятой концепции патогенеза гипертонической болезни, при мягкой – умеренной артериальной гипертензии подъем артериального давления (АД) определяется ростом минутного объема кровообращения при отсутствии физиологического снижения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [5]. В дальнейшем по мере прогрессирования эндотелиальной дисфункции развивается значительная – тяжелая артериальная гипертензия, и аномальный рост ОПСС снижает минутный объем кровообращения (МОК). В результате патогенез гипертонической болезни при тяжелой артериальной гипертензии составляется снижением МОК в условиях покоя, что ограничивает переносимость больными физической нагрузки.

Пандемия гипертонической болезни в Российской Федерации характеризуется тяжелыми ос-

ложнениями заболевания уже на стадии мягкой – умеренной артериальной гипертензии [1]. Все это заставляет заподозрить ускоренное развитие гипертонической болезни, и более тяжелые, чем это предусматривает традиционная схема патогенеза, расстройства системного кровообращения, а также эндотелиальную дисфункцию при мягкой – умеренной артериальной гипертензии. В этой связи мы предприняли исследование с целью определения связи между общим периферическим сосудистым сопротивлением и средним артериальным давлением в условиях покоя, а также выявления особенностей реакции на снижение ОПСС показателей системного кровообращения у больных гипертонической болезнью при мягкой – умеренной артериальной гипертензии. При этом учитывали, что у больных среднего возраста, без какой-либо, кроме гипертонической болезни, патологии, вы-

Сравнительная характеристика групп субъектов без явной патологии и больных с гипертонической болезнью

Характеристика группы	Больные	Практически здоровые
Число субъектов	42	43
Число женщин	0	0
Возраст, годы (средняя величина, среднее квадратическое отклонение)	40,78±9,09	41,00±8,07
Площадь тела, м ² (средняя величина, среднее квадратическое отклонение)	1,91±0,12	1,80±0,10

зывающей сердечную недостаточность, преобладающие определяющие влияния значения ОПСС, а не МОК, на величину среднего артериального давления являются проявлением системной эндотелиальной дисфункции [11], то есть недостаточной экспрессии вазодилатирующего потенциала эндотелиальной клетки на уровне всего организма [9].

Материалы и методы

Были обследованы две группы субъектов: а) больные с гипертонической болезнью; б) лица без явной патологии и высокого нормального давления, но при нормальном – оптимальном артериальном давлении, т.е. менее систолическое давление 130 мм рт. ст., а диастолическое – 85 мм рт. ст. (табл.1). Критериями отбора больных были: а) мягкая – умеренная артериальная гипертензия, т.е. систолическое артериальное давление в пределах 140-179 мм рт.ст., и диастолическое – в пределах 90-109 мм рт.ст. [2,3,4]; б) отсутствие у больных стенокардии, признаков ретинопатии, электрокардиографических эквивалентов гипертрофии левого желудочка, а также протеинурии. Все больные были офицерами, у которых гипертоническая болезнь была выявлена впервые, и фармакотерапия не проводилась. Здоровыми были гражданские лица, регулярно занимавшиеся физической культурой в одном из оздоровительных центров (табл.1).

Статистический анализ с использованием критерия Стьюдента не выявил достоверного различия между группами по возрасту. Группа лиц без явной патологии достоверно (критерий Стьюдента, $p < 0,05$) уступала группе больных по средней величине площади тела. Это мы связываем с регулярными занятиями практически здоровых субъектов оздоровительными физическими упражнениями и связью гипертонической болезни с увеличенной массой тела [7].

Для исследования использовали портативный цифровой реограф “Мицар”. Реограф разрешен Министерством Здравоохранения Российской Федерации (Регистрационное удостоверение №29/2040-699/0765-00), а также имеет Сертификат соответствия РОСС RU.МЕОЗ.В05507# 4129406 и Сертификат утверждения типа средств измерения RU.С.39.003.А#7793.

Электроды для интегральной реографии тела по М.И. Тищенко накладывали в положении лежа в условиях относительного покоя. После наложения электродов и пятнадцати минут периода адап-

тации фиксировали величины сердечного и ударного индексов (СИ и УИ). Одновременно измеряли величины артериального давления. Затем больному предлагали задержать дыхание в течение двадцати секунд после спокойного вдоха. После прекращения произвольного апноэ определение величин показателей системного кровообращения, и артериального давления в том числе, производили вторично.

Среднее артериальное давление (САД) рассчитывали, согласно формуле:

$$\text{САД} = \text{ПД} / 3 - \text{ДД},$$

где ПД – пульсовое давление, мм рт.ст.;

ДД – диастолическое давление, мм рт.ст.

В настоящее время возможно измерение удельного общего периферического сосудистого сопротивления (ОПС, отношение общего периферического сосудистого сопротивления к площади тела) в условных единицах, т.е. в мм рт.ст.хл¹×мин⁻¹×м⁻². ОПС рассчитывали, зная САД и СИ [10]:

$$\text{ОПС} = \text{САД} / \text{СИ} \times \text{ПТ}^2,$$

где СИ – сердечный индекс, л×мин⁻¹×м⁻²;

ПТ – площадь тела, м².

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ “Statistica-Microsoft” (критерии Стьюдента для связанных и независимых совокупностей, критерий Вилкоксона для связанных совокупностей, множественный регрессионный анализ).

Результаты и обсуждение

Средние значения САД, ОПС и ЧСС у больных были выше величин данных показателей у практически здоровых лиц, а средние значения СИ и УИ - ниже (критерии Стьюдента для независимых совокупностей, $p < 0,05$) (табл.2).

В группе больных гипертонической болезнью за время задержки дыхания снижалось САД (критерий Вилкоксона для связанных совокупностей, $p < 0,05$) (табл.2). У больных с гипертонической болезнью не было достоверных изменений СИ за время произвольного апноэ. В группе больных гипертонической болезнью снижалась средняя величина ОПС (критерий Стьюдента для связанных совокупностей, $p < 0,05$). При этом у больных не было достоверных изменений УИ и ЧСС.

В группе практически здоровых субъектов с нормальными – оптимальными величинами АД за время задержки дыхания возрастал СИ (критерий Вилкоксона для связанных совокупностей, $P < 0,05$) при неизменности САД (табл.2). Средняя величина ОПС в группе практически здоровых

Изменения величин показателей системного кровообращения в ответ на задержку дыхания (среднее значение; среднее квадратическое отклонение)

Показатель	Средние величины показателей M+m			
	А		Б	
	1	2	1	2
САД, мм рт. ст.	120,90±13,73	119,16±13,08	84,49±5,26	83,70±5,53
СИ, л×м ⁻¹ ×мин ⁻¹	3,72±1,06	3,84±1,15	4,13±0,87	4,23±0,90
ОПС, мм рт. ст. ×л ⁻¹ ×мин×м ⁻²	8,26±3,07	7,81±2,89	6,22±1,64	5,99±1,57
ЧСС, мин ⁻¹	72,05±13,20	73,14±13,24	62,04±8,12	63,22±8,61
УИ, мл×мин ⁻¹	51,17±11,55	52,48±10,84	66,69±15,68	66,93±16,08

Примечание: А – больные гипертонической болезнью при мягкой – умеренной артериальной гипертензии;
Б – практически здоровые лица с нормальными – оптимальными величинами АД

лиц достоверно снижалась ($p < 0,05$, тест Стьюдента для связанных совокупностей). При этом в группе субъектов без явной патологии время произвольного апноэ возрастала средняя величина ЧСС (тест Стьюдента для связанных совокупностей, $p < 0,05$) при отсутствии изменений значений УИ.

Если в группе практически здоровых субъектов множественный регрессионный анализ выявил достоверное влияние на величину САД в условиях покоя, как значения СИ, так и величины ОПС, то у больных наблюдалось достоверное влияние на значение САД только величины ОПС (табл. 3).

Таблица 3.

Влияния величин ОПС и СИ на значение САД

Группа	Больные	Практически здоровые
β при оценке влияния СИ	+0,547	+0,760
β при оценке влияния ОПС	+0,13	+0,64

Примечание: β – стандартизированный коэффициент регрессии; курсивом обозначено отсутствие достоверных влияний

Анализируя полученные данные следует отметить, что в течение 1-3 секунд после задержки дыхания на высоте вдоха происходит выравнивание напряжения углекислого газа в смешанной венозной крови, его парциального давления в альвеолярной газовой смеси и напряжения CO_2 в артериальной крови, которое выходит на уровень 50-55 мм рт.ст. В оставшиеся секунды задержки дыхания продолжается потребление кислорода из его альвеолярного резерва, углекислый газ высвобождается на путях метаболизма и накапливается в альвеолярной газовой смеси; в результате за двадцать секунд произвольного апноэ напряжение углекислого газа достигает уровня 60-65 мм рт. ст., т.е. развивается респираторный ацидоз [8]. Ацидоз снижает ОПС, снижение ОПС пробуждает действие барорефлекса. Второй стимул рефлекса при задержке дыхания на высоте вдоха – это снижение преднагрузки левого желудочка, и его ударного объема. В результате действия барорефлекса для поддержания САД, несмотря на сниже-

ние ОПС, вследствие веноконстрикции растет УИ, в основном посредством увеличения ЧСС повышается СИ, а в результате усиления адренергической стимуляции сосудов сопротивления может расти ОПС [6]. Таким образом, физиологической реакцией величин показателей системного кровообращения на действие стимулов пробы с задержкой дыхания после глубокого нефорсированного вдоха является рост СИ, ЧСС и УИ при возрастании ОПС.

Элементы данной реакции, рост СИ и ЧСС в ответ на снижение ОПС, были выявлены у практически здоровых лиц (табл. 2). Действия барорефлекса у больных с гипертонической болезнью выявлено не было, что можно связать с высоким уровнем САД, который угнетал барорефлекторный механизм быстрой регуляции АД. При этом повышенный уровень САД был обусловлен исключительно патологически высоким ОПС, которое снижало СИ у больных относительно уровня данного показателя у практически здоровых лиц с нормальным – оптимальным АД.

Результаты исследований позволяют считать, что у больных гипертонической болезнью патологическое возрастание ОПС обуславливало подъем САД, который не был связан с увеличением СИ. Рост САД угнетал барорефлекторный механизм поддержания САД. Это противоречит общепринятой концепции патогенеза гипертонической болезни, согласно которой рост АД у больных гипертонической болезнью при мягкой – умеренной артериальной гипертензии вызывается ростом СИ при отсутствии снижения ОПС. Рост ОПС как причина снижения СИ, артериальной гипертензии и угнетения барорефлекса можно считать признаком эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью при мягкой – умеренной артериальной гипертензии. Это свидетельствует об ускоренном развитии эндотелиальной дисфункции у наших исследуемых больных, которую традиционно считают не столь выраженной на данной начальной стадии гипертонической болезни. С большой вероятностью эндотелиальную дисфункцию можно считать ведущим звеном патогенеза гипертонической болезни при мягкой – умеренной артериальной гипертензии у офицеров среднего возраста, что требует обязательного использования терапии, ориентированной соответствующим образом.

DIFFERENTIAL ALGORITHM ANALYSIS OF THE SYSTEMIC CIRCULATION IN PATIENTS WITH MILD-MODERATE PRIMARY HYPERTENSION AND THE MODULATIONS OF THE CIRCULATORY PARAMETERS BY RESPONSE TO THE VOLUNTARY CEASING OF BREATHING

V.V. Ljutov

(Army Medical College, Saint Petersburg)

In men of the middle age with the primary mild-moderate arterial hypertension the level of the mean arterial pressure (MAP) was totally determined by the high peripheral vascular resistance. High MAP in these patients inhibits action of the arterial baroreflex in response to the decrease of peripheral vascular resistance, induced by the voluntary ceasing of breathing (20 seconds).

Литература

1. Харакоз О.С., Канорский С.Г., Щелчкова И.С. и др. Артериальная гипертензия – основной фактор риска инсульта (итоги 3 лет проведения регистра в Краснодаре) // Кардиология. – 2002. – №10. – С.14-18.
2. Abrams, Roldan. Evaluation of the Patient with Heart disease. Integrating the Physical Exam and Echocardiography. – Baltimore-Philadelphia: Lippincot, Williams & Wilkins. – 2002. – 363 p.
3. Adair O.V. Cardiology Secrets. Second Edition. – Baltimore-Philadelphia: Lippincot, Williams & Wilkins. – 2001. – 343 p.
4. Alpert J.S., Ewy A.E. Manual of Cardiovascular Diagnosis and Therapy. – Baltimore-Philadelphia; Lippincot, William & Wilkins, Approx. – 2002. – 432 p.
5. Beevers G., Lip G.Y.H., O'Brien E. The pathophysiology of hypertension // BMJ. – 2001. – Vol.322. – P.912-916.
6. Dahan A., Teppena L., Beek J. Physiology and pharmacology of cardiorespiratory control. – Boston: Kluwer academic publishers, 1998. – 453 p.
7. Frohlich. Hypertension. – Lippincot Williams and Wilkins: Philadelphia Baltimore, 1998. – 300 p.
8. Murray J.F., Nadel J.A. Textbook of respiratory medicine (The second edition). – Philadelphia: W.B. Saunders, 1994. – 681 p.
9. Panza J.A. Endothelium, nitric oxide, and hypertension // Panza J.A., Cannon R.O. III, eds. Endothelium, nitric oxide, and atherosclerosis: from basic mechanisms to clinical implications. – Armonk, N.Y.: Futura Publishing, 1999. – P.147-162.
10. Opie. The Heart Physiology, from Cell to Circulation Third Edition. – Baltimore-Philadelphia: Lippincot, Williams & Wilkins, 1998. – 656 p.
11. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients // Circulation. – 2001. – Vol.104. – P.191-196.

© АБРАМОВИЧ С.Г., ХОЛМОГОРОВ Н.А., БАРАШ Л.И., ЗАПОРАЖАН Л.В. –

ХЛОРИДНЫЕ НАТРИЕВЫЕ ВАННЫ И ПЕЛОИДОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НА ИРКУТСКОМ КУРОРТЕ “АНГАРА”: ВОПРОСЫ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ

С.Г. Абрамович, Н.А. Холмогоров, Л.И. Бараш, Л.В. Запоражан.

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – проф. А.А. Дзизинский, кафедра физиотерапии и курортологии, зав. – проф. А.А. Федотченко; ЗАО “Клинический курорт “Ангара”, гл. врач – к.м.н. Н.А. Холмогоров)

Резюме. Изучено состояние микроциркуляции, адренергической реактивности сосудов, показателей центральной гемодинамики и частота обнаружения ортостатических нарушений у больных гипертонической болезнью в процессе санаторно-курортного лечения, включающего хлоридные натриевые ванны и пелоидотерапию. Лечение на курорте “Ангара” является эффективным способом немедикаментозной коррекции у больных гипертонической болезнью нарушений морфофункционального состояния микрососудов.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хлоридно-натриевые ванны, пелоидотерапия, механизм действия, курорт “Ангара” Иркутской области.

Хлоридные натриевые воды являются самым распространённым бальнеотерапевтическим фактором на земном шаре [7,9]. Территорию Иркутской области охватывает один из самых крупных в мире Ангара – Ленский артезианский бассейн, в котором запасы минеральной воды исчисляются огромной цифрой – 2700 км³ [10].

Данные литературы и опыт работы курорта “Ангара” показывают целесообразность использования хлоридных натриевых ванн (ХНВ) при лечении гипертонической болезни (ГБ) [1,4,12]. Раздражение рецепторов кожи в результате осе-

дания на ней минеральных солей и образования “солевого плаща” приводит к изменениям терморегуляции, расширению сосудов, уменьшению исходно высокой адренергической сосудистой реактивности и положительным эффектам со стороны центральной гемодинамики.

В последние годы на курорте “Ангара” в лечении многих заболеваний и, в том числе при ГБ, широко применяется пелоидотерапия. Для этой цели используется грязь из озера “Длинное” (Усольский район, Иркутская область), которая относится к пресноводным бессульфидным низко-

и среднезольным сапропелям. До настоящего времени научных исследований, подтверждающих эффективность данного природного физического фактора и изучающих особенности механизма его лечебного действия, не проводилось.

Известно, что в курортной терапии больных ГБ применяются сульфидные иловые грязи. Об этом свидетельствуют исследования О.Б. Давыдовой и соавт. [6], в которых показано, что курсовое лечение грязевыми аппликациями на "воротничковую" область наиболее эффективно у больных ГБ 2 ст. Наибольшее снижение артериального давления (АД) проявляется при температуре грязи 38°C у больных ГБ с гиперкинетическим вариантом кровообращения. Ф.Г. Баранцев [3] использовал для лечения больных с сердечно-сосудистой патологией аппликации грязи озера Чокрак. Автор связал их положительную эффективность с влиянием на процессы свободнорадикального окисления липидов, на что указывают и другие исследователи [11]. Представляют интерес данные о хороших результатах лечения больных пожилого и старческого возраста с заболеваниями суставов и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией грязями озера Кирек (Томская область), биологическая ценность которых обусловлена целым комплексом компонентов – витаминами, гормоноподобными веществами, макро- и микроэлементами и различными органическими веществами [8].

В литературе отсутствуют сведения о применении у больных ГБ хлоридных натриевых ванн в комплексе с сапропелевыми грязями.

Целью исследования являлось изучение состояния микроциркуляции (МЦ), адренергической реактивности сосудов (АРС) и показателей центральной гемодинамики, у больных гипертонической болезнью в процессе санаторно-курортного лечения, включающего хлоридные натриевые ванны и пелоидотерапию.

Материалы и методы

Обследовано 55 больных ГБ 2 степени с высокой вероятностью риска развития осложнений в возрасте от 30 до 59 лет, находившихся на лечении в ЗАО "Клинический курорт Ангара" г. Иркутска. Диагностика ГБ и классификация больных проводилась на основании рекомендаций WHO/ISH (1999) и ДАГ-1 (2000) с учётом уровня АД, факторов риска развития ГБ, поражения органов-мишеней и наличия ассоциированных клинических состояний.

Исследование было рандомизированным. Все обследованные больные были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, уровню АД, сопутствующей патологии и существующим факторам риска.

Были выделены две группы больных.

В первую группу вошли 30 (средний возраст 49,8±2,5 лет) больных, которым было назначено санаторно-курортное лечение с использованием комбинированной методики лечения, включающей хлоридные натриевые ванны и пелоидотера-

пию (ХНВ+ПТ). В неё входила бальнеотерапия хлоридными натриевыми ваннами Иркутского курорта "Ангара" с минерализацией 29 г/дм³, температуры воды 36 градусов и продолжительностью процедуры 8 минут. Кроме того, этим больным по системе чередования (через день) была назначена пелоидотерапия аппликациями сапропелевой грязи с температурой 38 градусов и продолжительностью 12 минут. Курс лечения бальнеотерапии и грязелечения состоял из 10 процедур.

Вторая группа являлась контрольной и была представлена 25 (средний возраст 47,2±1,9 лет) больными, которым на курорте бальнеологические методы лечения и грязелечение назначено не было. Они получали диетотерапию, лечебную гимнастику и инфитотерапию по методике И.П. Шмаковой [13]: частота воздействия 30 Гц, в начале (первые 3 процедуры) их продолжительность составляла 5-8 минут, затем 10-15 минут, на курс 10 процедур через день.

Больные обеих групп получали равноценную лекарственную терапию.

Изучение МЦ проводилось биомикроскопией и фотографированием сосудов бульбарной конъюнктивы глаза с помощью оптического блока фотоцелевой лампы SL-211 фирмы Karl Zeiss. Состояние МЦ оценивалось количественно по методу В.С. Волкова и соавт. [5]. Подсчитывался общий конъюнктивальный индекс (КИ) и парциальные индексы, отражающие периваскулярные (КИ1), сосудистые (КИ2) и внутрисосудистые (КИ3) изменения.

Изучение реактивности кожных сосудов проводили разработанным С.Г. Абрамовичем и соавт. [2] гальвано-фармакологическим способом с адреналином гидрохлоридом. Оценивали пробу по продолжительности видимого местного эффекта до полного исчезновения на коже белого пятна в минутах (Р).

Центральную гемодинамику исследовали с помощью доплерэхонографа "Аloka 5500". Определялся ударный объём сердца. Оценка диастолической функции левого желудочка производилась по динамике изменений соотношения пиковых скоростей раннего и позднего наполнения и периода изометрического расслабления левого желудочка. Остальные параметры центральной гемодинамики рассчитывались по общепринятым формулам [14]. Анализировался такой показатель, как "двойное произведение" – индекс работы сердца (ИРС), который тесно коррелирует с потреблением кислорода миокардом [12,15].

В исследовании применялась активная клиноортостатическая проба (КОП), которая оценивалась после перехода испытуемого в вертикальное положение на 30-й секунде, 2-ой и 5-ой минуте. Диагностическим критерием ортостатической гипотонии было снижение АДс на 20 мм.рт.ст. и более сразу после принятия больным вертикального положения тела [16].

Достоверность различий показателей определялась по критериям Стьюдента.

Состояние микроциркуляции у больных гипертонической болезнью при лечении хлоридными натриевыми ваннами и пелоидотерапией (M±m)

Группы обследованных	А/Б	Средние величины показателей микроциркуляции			
		КИ, баллы	КИ ₁ , баллы	КИ ₂ , баллы	КИ ₃ , баллы
первая (n-30)	А	8,0±0,9	1,2±0,3	5,3±0,6	1,5±0,3
	Б	4,9±0,8 3*	0,5±0,2 1*	3,8±0,4 1*	0,6±0,2 2*
вторая (n-25)	А	7,7±0,9	1,1±0,4	5,2±0,6	1,4±0,3
	Б	6,4±0,9	0,8±0,4	4,4±0,6	1,2±0,4

Примечание: 1* (p<0,05), 2* (p<0,02), 3* (p<0,01) – достоверность различий показателей до (А) и после (Б) лечения

Результаты и обсуждение

У больных ГБ лечение комбинированной методикой, включающей хлоридные натриевые ванны курорта “Ангара” и пелоидотерапию, существенно изменяло МЦ. Об этом свидетельствует положительная динамика конъюнктивальных индексов (табл.1) Так, у представителей первой группы после курортного лечения имело место снижение КИ на 38,8% (p<0,01), КИ₁ – на 58,3% (p<0,05), КИ₂ – на 28,3% (p<0,05) и КИ₃ – на 60,0% (p<0,02). В группе контроля положительная динамика данных показателей отсутствовала. Улучшение конечного кровотока у больных ГБ происходило, в основном, за счёт нормализации периваскулярных и внутрисосудистых нарушений.

Наибольшие изменения коснулись таких признаков изменений МЦ, как периваскулярный отёк, зоны заустевания капилляров, уменьшение артериоло-веноулярных соотношений, неравномерность калибра микрососудов.

Анализ изменений продолжительности спастической реакции кожных сосудов на адреналин при санаторно-курортном лечении показал, что комплекс ХНВ+ПТ оказывал умеренное положительное влияние на АРС. Случаев ухудшения АРС в виде нарастания сосудистой гиперреактивности обнаружено не было. У больных ГБ первой группы Р до лечения составил 61,7±2,3 минуты, после курсового лечения – 55,1±2,4 минуты (снижение данного показателя на 10,7%; p<0,05). У представителей контрольной группы уменьшение Р оказалось менее значимым и составило 7,9% (p>0,05).

В конце курса лечения у больных первой группы наблюдался выраженный гипотензивный эффект (табл.2). У них систолическое, диастолическое и среднегемодинамическое артериальное давление уменьшилось, соответственно, на 9,3%

(p<0,001), 10,1% (p<0,001) и 9,6% (p<0,001). Во второй группе также имело место статистически достоверное снижение артериального давления, выраженное в меньшей степени.

Удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС) достоверно уменьшалось только в основной группе обследованных больных (p<0,01). В группе контроля динамика этого показателя отсутствовала. Объёмные показатели, характеризующие величину сердечного выброса, а также частота сердечных сокращений (ЧСС) к окончанию физиотерапевтического лечения остались без изменений в обеих группах обследованных больных ГБ. После санаторно-курортного лечения у больных первой группы отмечено уменьшение ИРС, что свидетельствует о сокращении потребности миокарда в кислороде. Комбинированная методика ХНВ+ПТ не оказала положительного влияния на параметры, характеризующие диастолическую функцию левого желудочка.

В основной группе после окончания лечения ХНВ+ПТ уменьшилось количество больных, имеющих ортостатическую гипотонию. Так, в первой группе до лечения положительная КОП была выявлена у 13 (43,3%) обследованных, а после – только у 7 (23,3%). В группе контроля подобной закономерности обнаружено не было – после лечения число лиц с ортостатическими нарушениями уменьшилось с 36,0% до 32,0%.

Таким образом, в результате исследования получены данные, свидетельствующие о благоприятном влиянии лечебного комплекса, включающего хлоридные натриевые ванны и пелоидотерапию на функциональное состояние сердечно – сосудистой системы больных ГБ. Реализация гипотензивного эффекта у них была связана, в первую очередь, с положительными изменениями периферической гемодинамики. После санаторно-ку-

Таблица 2.

Состояние центральной гемодинамики у больных гипертонической болезнью при лечении физическими факторами (M±m)

Группы обследованных	А/Б	Средние величины показателей центральной гемодинамики			
		АД ср. мм.рт.ст.	УПСС дин.с.см-5/м ²	ИРС ед.	ЧСС уд./мин.
первая (30)	А	116,1±1,4	1149,0±10,6	119,0±2,6	73,7±1,8
	Б	105,0±1,3 3*	1109,9±10,4 2*	106,9±3,0 2*	73,0±1,8
вторая (25)	А	116,9±1,9	1208,3±13,0	118,7±2,5	73,1±2,0
	Б	111,0±1,2 2*	1200,6±14,0	109,1±2,9 1*	70,4±2,3

Примечание: 1* (p<0,02), 2* (p<0,01), 3* (p<0,001) – достоверность различий показателей до (А) и после (Б) лечения

рортного лечения у большинства больных ГБ отмечена нормализация микроциркуляции и адренергической сосудистой реактивности, что явилось основной причиной снижения периферического сосудистого сопротивления, АД, потребности миокарда в кислороде и устранения ортостатических нарушений. По нашим данным хлоридные натриевые ванны и пелоидотерапия не оказывали существенного влияния на частоту сердечного ритма и показатели систолической и диастолической функции левого желудочка.

Таким образом, в лечении больных ГБ на курорте "Ангара" может быть использована новая физиотерапевтическая технология: комбинированное применение хлоридных натриевых ванн и сапропелевых грязей. Данный метод лечения больных артериальной гипертензией природными физическими факторами является безопасным и

эффективным способом немедикаментозной коррекции нарушений морфофункционального состояния микрососудов. Большая распространённость естественных хлоридных натриевых вод и сапропелевых грязей, а также лёгкость в приготовлении искусственных соляных ванн дают основание для уверенности в том, что предложенный нами метод комплексного физиотерапевтического воздействия получит широкое применение в курортной медицине. В данном исследовании нами не ставилась задача по разработке методологических аспектов предложенной лечебной методики. В дальнейшем, для оптимизации лечебных мероприятий больных ГБ на курорте "Ангара", планируется проведение исследований, в которых будет осуществлён поиск наиболее адекватных дозиметрических параметров бальнеотерапевтических и грязелечебных процедур.

CHLORIDE SODIUM BATHES AND THERAPY WITH SAPROPELIC MUDS IN TREATMENT OF AN IDIOPATHIC HYPERTENSION ON IRKUTSK HEALTH RESORT "ANGARA": PROBLEMS OF THE GEAR OF OPERATING

S.G. Abramovich, N.A. Cholmogorov, L.I. Barash, L.V. Zaporajan

(Irkutsk Institute for Medical Advanced Studies, Irkutsk health resort "Angara")

The condition of microcirculation, adrenergic reactivity of vessels, parameters of a central hemodynamics and frequency of detection of orthostatic violations for an ill idiopathic hypertension is studied during sanatorium treatment including chloride sodium bathes and therapy of sapropelic muds. The treatment at health resort "Angara" is an effective way of now medicamentous correction for idiopathic hypertension with violation of morphofunctional condition of microvessels.

Литература

1. Абрамович С.Г. Медико-биологическое обоснование применения физических методов лечения у больных гипертонической болезнью пожилого возраста: Автореф. дис. ... доктора мед. наук. – Томск, 2001. – 40 с.
2. Абрамович С.Г., Федотченко А.А. Способ определения адренергической реактивности сосудов // Патент РФ на изобретение №2164689 от 27.03.2001 г.
3. Баранцев Ф.Г. Пелоидотерапия в коррекции липидного обмена больных с начальными стадиями сердечно-сосудистых заболеваний в санаторно-курортной практике // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2003. – №3. – С.19-21.
4. Владимирский Е.В. Гемодинамические и гормонально-гуморальные механизмы формирования гипертонической болезни и её амбулаторная бальнеотерапия: Автореф. дис. ... доктора мед. наук. – Екатеринбург, 1995. – 49 с.
5. Волков В.С., Высоцкий Н.Н., Троцюк В.В., Мишин В.И. Оценка состояния микроциркуляции методом конъюнктивальной биомикроскопии // Клиническая медицина. – 1976. – №7. – С.115-119.
6. Давыдова О.Б., Львова Н.В. Пелоидотерапия больных гипертонической болезнью // Вопр. курортологии, физиотерапии и ЛФК. – 1994. – №5. – С.3-7.
7. Давыдова О.Б., Тупицына Ю.Ю., Анисимкина А.Н. Лечебное действие хлоридных натриевых ванн // Вопр. курортологии, физиотерапии и ЛФК. – 1997. – №5. – С.51-53.
8. Добрынина А.Л. Комплексная физиотерапия пожилых больных с деформирующим остеоартрозом в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Альманах "Геронтология и гериатрия". Вып.1. – М., 2001. – С.172-174.
9. Олефиренко В.Т. Водолечение. – М., 1986. – 288 с.
10. Пиннекер Е.В. Рассолы Ангаро-Ленского артезианского бассейна. – М., 1966. – С.252-295.
11. Серебряна Л.А., Сердюк Н.Н. Заболевания органов пищеварения. Немедикаментозное лечение в клинике внутренних болезней. – Киев, 1995. – С.412-484.
12. Федотченко А.А. Адренергическая реактивность сердца и сосудов в механизмах развития гипертонической болезни и влияние на неё курортной терапии: Автореф. дис. ... доктора мед. наук. – Томск, 1992. – 29 с.
13. Шмакова И.П. Дифференцированное применение современных технологий на основе природных и преформированных лечебных физических факторов в комплексной медицинской реабилитации неврологических больных // Актуальные проблемы курортологии и мед. реабилитации. Материалы международного юбилейной науч. – практич. конф., посвящ. 40- летию санатория "Молдова". – Одесса, 1997. – С.149-153.
14. Boer P., Roos G.C., Geyskes G.G. Measurement of cardiac output by impedance cardiography under various conditions // Amer. J. Physiol. – 1979. – Vol.237, N.4. – P.491-496.
15. Robinson B.F. Relation of heart rate and systolic blood pressure to the onset of pain in angina pectoris // Circulation. – 1967. – Vol.35. – P.1073-1083.
16. Abrams W.B., Beers M.H., Berkow R. The Merck manual of Geriatrics. – New York, 1995. – P.494-513.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ УЗС У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ НА КУРОРТЕ “АРШАН” В СРАВНЕНИИ С МЕДИКАМЕНТОЗНЫМ КУРСОМ

Т.П. Сизых, Л.П. Ковалева.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. А.А. Майборода, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н. Ф.И. Белялов)

Резюме. В работе представлены УЗС и анализ показателей у больных хроническим холециститом, пролеченных классическим курсом лечения на курорте “Аршан” в сравнении с традиционным медикаментозным.

Ключевые слова: хронический холецистит, показатели УЗС, курорт “Аршан”, эффективность лечения.

Диагностировать бескаменный холецистит намного труднее, чем каменный [5,9]. После введения в практическое здравоохранение УЗС рентгенологические методы диагностики потеряли приоритетное значение [7,9]. УЗС в реальном масштабе является наиболее эффективным способом диагностики хронического холецистита (ХХ), что обусловлено высокой степенью разрешающей способности этого метода. Даже для тяжело больных УЗС не является обременительным тестом [6]. По диагностической эффективности только КТ при условии выполнения срезов через каждые 2 мм может быть сопоставима с УЗС. Однако, получение около 40 томографических срезов при КТ не оправдано ни с позиций радиационной безопасности, ни с экономической точки зрения [3]. При проведении УЗС возможен осмотр смежных органов и определение связи стенки желчного пузыря (ЖП) и паренхимы печени. Основным недостатком УЗС является невозможность получения изображения всего ЖП [1,2]. Ряд авторов, например Я. Д. Витебский, считает, что констатировать ХХ только по утолщению стенки ЖП нельзя, так как такие изменения есть у больных с холестазом [4].

Материалы и методы

Обследовано 106 человек. Из них 64 больных (основная группа) с хроническим холециститом (ХХ), прибывших для лечения на курорт “Аршан”, в основном из Иркутской области, Бурятии, Якутска. Вторая группа была сравнительной. Это 30 больными ХХ, проживающие в поселке “Аршан”, которые получили только традиционное медикаментозное лечение. Согласно классификации Я.С. Циммермана (1992) все группы больных ХХ были подразделены на подгруппы в зависимости от моторики желчного пузыря (ЖП) и желчевыводящих путей (ЖВП).

Основная группа 64 (жен. – 59, муж. – 5) больных, со средним возрастом $31,61 \pm 11,82$ лет, которые получили на курорте “Аршан” классический (21 дней) курс лечения. В подгруппу 1.1 включили 23 (жен. – 21, муж. – 2) больных хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) с гипокинезом ЖП и ЖВП средний возраст которых

$31,61 \pm 11,02$ лет. Подгруппу 1.3 сформировали из 30 (жен. – 27, муж. – 3) больных ХБХ с гипокинезом, средний их возраст $46,13 \pm 10,78$ лет. Подгруппа 1.3 представлена 11 женщинами с хроническим калькулезным холециститом (ХКХ) с гипокинезом, их средний возраст $41,78 \pm 8,74$ лет.

В группе 2 – сравнительной медикаментозно пролеченных 30 (жен. – 28, муж. – 2) больных со средним возрастом $45,83 \pm 7,02$ лет. Они по тому же принципу распределены были на подгруппы: 2.1 – 11 женщин с ХБХ с гиперкинезом ЖП и ЖВП, средний возраст их $34,91 \pm 6,08$ лет; 2.2 – 13 (жен. – 11, муж. – 2) больных ХБХ с гипокинезом ЖП и ЖВП, средний возраст $48,92 \pm 8,98$ лет; 2.3 – 6 женщин с ХКХ с гипокинезом ЖП и ЖВП со средним возрастом $53,67 \pm 6,00$ лет.

В программу лечения больных основной группы включалось: диета (стол 5 по Певзнеру), прием термальной маломинерализованной углекислого-гидрокарбонатно-сульфатно-натриевой кальциево-магниевой с небольшим содержанием железа и кремния минеральной воды (МВ) “Аршан”. Принималась МВ внутрь из расчета 5мл/кг массы тела. Также применялись различные бальнеопроцедуры через день (ванны или душ), тюбажи с МВ, кишечные орошения, фитотерапия, физио лечение по показаниям, ЛФК, механо-терапия, массаж, терренкур, ландшафт терапия, ароматерапия, туризм. Больные, у которых при проведении УЗ-сканирования были обнаружены камни более 1 см в диаметре, тюбажи и лечение МВ не получали. При ХХ с гипрекинезом МВ назначалась по 100 мл³ за 1 час до еды 3 раза в день, температура ее была 38-40°C, при ХХ с гипокинезом в том же режиме. Но температура была ниже – 25-30°C.

Вторая группа получала медикаментозно-традиционный курс лечения, которое включало: диету (стол 5), седативную терапию, холинокинетики, спазмолитики, желчегонные растительные препараты, физиолечение по показаниям. Учитывая, что у всех больных этой группы ХХ был в фазе ремиссии, антибактериальную терапию не проводили.

Контрольную группу составили 12 (жен. – 11, муж. – 1) здоровых лиц, средний возраст их был

21,42±4,56 лет. У них патологии ни клинико-лабораторными методами, ни УЗС не было выявлено.

Диагноз в исследуемых группах установлен был на основании опроса, данных санаторно-курортных карт, клинического осмотра и данных лабораторных и инструментальных методов исследований.

УЗС проводили на ультразвуковом сканирующем комплексе "Аloka-500". Осмотр проводился натощак, после ночного физиологического сна. Сканирование начинали в положении больного на спине, осматривали желчный пузырь, желчевыводящие пути, печень и окружающие органы. С целью исключения острого холецистита проверялся "ультразвуковой симптом Мэрфи". Для улучшения акустического осмотра всех больных осматривали в левом боковом положении. Определяли форму, размеры (длина, ширина), содержимое и дополнительные образования в просвете ЖП. Оценивали толщину стенки, непрерывность контуров.

При статистической обработке цифрового материала использовалась программа STATISTICA v5, 5A.

Результаты и обсуждение

В подгруппе ХБХ с гиперкинезом (1.1) экзогенность печени соответствовали таковым здоровой группы, а ее размеры были достоверно ($p < 0,01$) выше здоровых лиц. Толщина стенки желчного пузыря (ЖП) была значимо ($p < 0,001$) увеличена по отношению к здоровым и равнялась $0,45 \pm 0,02$ см., экзогенность стенки ЖП была не усилена. Перегибы у них встречались реже, чем в подгруппах 1.1 и 1.2 – в 26,09% случаев, а рефлюкс желчи был обнаружен у одного больного. Впервые в этой подгруппе появляется в 39,13% случаев замазкообразная желчь, так называемый сладж-синдром, толщина которого равнялась $0,54 \pm 0,01$ см (табл.1).

В подгруппе ХБХ с гипокинезом (1.2) размеры печени (передне-задний) были достоверно выше ($p < 0,01$) по сравнению с группой здоровых лиц, у одного больного была выявлена усиленная экзогенность печени. Толщина стенки ЖП была значимо ($p < 0,001$) увеличена до $0,47 \pm 0,01$ см., причем в 10,0% случаев она была усиленной экзогенности – уплотнена, что говорит о давности процесса. Перегибы были зафиксированы среди этих больных только в 13,33% случаев, а рефлюкс желчи – в 3,33%. Сладж был толщиной до $0,32 \pm 0,07$ см., отмечен с частотой в 36,66% случаев.

В подгруппе ХКХ с гипокинезом (1.3) размеры (передне-задний) печени, так же как и в предыдущей подгруппе были достоверно ($p < 0,01$) увеличены по сравнению с таковыми здоровых лиц и также значимо отличались ($p < 0,05$) от подгрупп ДЖВП и ХБХ с гиперкинезом ЖП. Печень усиленной экзогенности регистрировалась в 18,18% случаев. Толщина стенки ЖП была существенно ($p < 0,001$) увеличена у всех больных этой подгруппы до $0,54 \pm 0,1$ см, при этом в 36,36% случаев

она была усиленной плотности. Перегибы ЖП наблюдались в 27,27% случаев, а рефлюкс желчи – в 9,09%. У всех больных подгруппы 1.3 при проведении УЗС были выявлены камни, в 90,9% случаев до 1 см. в диаметре, а в оставшихся 9,09% – более 1 см. $81,5 \pm 1,78$ %. Сладж-синдром найден был в 36,36% случаев, а его толщина составила $0,22 \pm 0,02$ см (табл.1).

Следовательно, на момент поступления у больных ХБХ основной группы уже наблюдаются такие изменения как увеличение размеров печени, увеличивается толщина стенки ЖП, а в подгруппах с гипокинезом ЖП появляется усиленная экзогенность печени и стенки ЖП. У больных ХХ формируется сладж-синдром, который в подгруппах с ХКХ переходит в камни, т.е. процесс принимает затяжное хроническое течение с вовлечением печени.

После проведенного курса лечения на курорте "Аршан" в подгруппе 1.1 значимо ($p < 0,001$) уменьшилась толщина стенки ЖП по сравнению с периодом поступления, но толщины здоровых не достигла. Достоверно ($p < 0,001$) в 2,2 раза снизилось количество больных со сладж-синдром, а у тех больных, у которых он определялся, его толщина также достоверно ($p < 0,001$) уменьшилась.

В подгруппе ХБХ с гипокинезом (1.2) так же значимо ($p < 0,001$) уменьшилась толщина стенки ЖП, однако уровня здоровых, как и в предыдущей подгруппе не достигла. Лечение на курорте "Аршан" снизило в 2 раза количество больных, у которых сохранялся сладж-синдром, причем среди последних его толщина уменьшилась в 4 раза.

В подгруппе ХКХ с гипокинезом ЖП (1.3) толщина стенки ЖП также как и в предыдущих подгруппах достоверно ($p < 0,01$) уменьшилась в 1,2 раза. Число больных, у которых диагностировался сладж-синдром уменьшилось в 1,3 раза. У тех больных, где он сохранился после лечения, его толщина достоверно ($p < 0,001$) уменьшилась почти в 3 раза. Из 4 больных у одного отошли камни размером до 1 см., а более 1 см. остались без изменений (табл.1).

Не было установлено какого-либо влияния МВ "Аршан" на структурные морфологические изменения, как-то перегибы и рефлюкс желчи, усиленную экзогенность печени, усиленную плотность стенки ЖП. Частота встречаемости этих УЗС признаков после лечения в сравнении с до- на курорте "Аршан" во всех группах не подверглось существенным изменениям.

Таким образом, комплекс факторов курорта "Аршан", включающий МВ, достоверно уменьшает толщину стенки ЖП во всех подгруппах у прошедших курс лечения, что свидетельствует о противовоспалительном действии. Полностью элиминирует сладж-синдром у части больных, с уменьшением его толщины у оставшихся после лечения, следовательно улучшает коллоидный состав желчи. Литолитическое действие комплекса целебных факторов курорта "Аршан" доказывается уменьшением числа больных, имеющих мелкие

Сравнительный анализ эффективности двух курсов лечения по данным УЗИ больных с различными вариантами течения хронического холецистита основной группы, пролеченной на курорте «Аршан» и медикаментозно пролеченной

Встречаемость и средние величины показателей УЗИ																		
Подгруппы	n	Печень передне-задний размер, см	Усилен. экзогенность печени		Толщина стенки ЖПГ, см	Уплотненность стенки ЖПГ		Перегибы ЖПГ		Сладж		Толщина сладжа, см	Камни				Рефлюкс желчи	
			p	%		p	%	p	%	p	%		p	%	p	%	p	%
														<1см	>1см			
здоровые	12	11,8±0,48			0,22±0,02													
1.1	23	12,4±0,1 a***			0,45±0,02 a***			6	26,09	9	39,13	0,54±0,01					1	4,34
	23	12,3±0,1 a***			0,37±0,01 a***α***			6	26,09	4	17,39 α***	0,11±0,04 α***					1	4,34
1.2	30	12,8±0,03 a***	1	3,33	0,47±0,01 a***	3	10,0	4	13,33	11	36,66	0,32±0,07					1	3,33
	30	12,6±0,03 a***	1	3,33	0,39±0,01 a***α***	3	10,0	4	13,33	5	16,66 α**	0,08±0,04 α***					1	3,33
1.3	11	12,7±0,4 a***	2	18,18	0,54±0,04 a***	2	18,18	3	27,27	4	36,36	0,22±0,02	10	90,9	1	9,09	1	9,09
	11	12,44±0,07 a***	3	27,27	0,44±0,08 a***α***	2	18,18	3	27,27	3	27,27	0,08±0,01 α***	9	81,81	1	9,09	1	9,09
2.1	11	12,83±0,22			0,49±0,08 a***			5	45,45	3	27,27	0,24±0,07 б**					2	18,18 б***
	11	12,6±0,15 д*			0,38±0,02 a***α***			5	45,45	2	18,18	0,10±0,02 α***					2	18,18 д***
2.2	13	13,0±0,22	3	23,07 в***	0,46±0,02 a***	1	7,69	3	27,07 в*	8	61,53	0,33±0,08					1	7,69 в*
	13	12,7±0,16	3	23,07 е***	0,40±0,02 a***α***	1	7,69	3	27,07 е*	4	30,76 α**	0,19±0,04 α***					1	7,69 е*
2.3	6	12,85±0,2	2	33,33	0,46±0,04 a***	3	50,0 г***	2	33,33	–	–		4	66,66 г***	2	33,33	1	16,67 г*
	6	12,63±0,18	2	33,33	0,44±0,04 a***	3	50,0 ж***	2	33,33	–	–		4	66,66 ж***	2	33,33	1	16,67 ж*

Примечание. * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001.

Достоверность различий: а – подгрупп исследуемых со здоровой группой, б – между 1.1 и 2.1 до лечения, в – между 1.2 и 2.2 до лечения, г – между 1.3 и 2.3 до лечения, д – между 1.1 и 2.1 после лечения, е – между 1.2 и 2.2 после лечения, ж – между 1.3 и 2.3 после лечения. α – корреляционная связь.

камни размером до 1 см до начала лечения и уменьшением числа больных со сладж-синдромом.

При сравнении показателей УЗС в подгруппе ХБХ с гиперкинезом (2.1), поступившей на курс традиционного медикаментозного лечения до начала терапии по сравнению с подгруппой 1.1 выявлено достоверно ($p < 0,001$) меньшая толщина сладжа и рефлюкса желчи ($p < 0,001$). В подгруппе 2.2 до лечения по сравнению с подгруппой 1.2 достоверно ($p < 0,001$) чаще регистрировалась усиленная экзогенность печени, перегибы ЖП ($p < 0,05$) и количество больных со сладж-синдромом ($p < 0,05$). В подгруппе 2.3 до лечения по сравнению с подгруппой 1.3 достоверно чаще, также как и в предыдущих подгруппах, отмечалась усиленная экзогенность печени ($p < 0,05$), уплотненность стенки ЖП ($p < 0,01$) и количество больных, имеющих камни более 1 см в диаметре ($p < 0,001$). Обращает внимание, что у больных подгруппы 2.3 не

был ни в одном случае диагностирован сладж-синдром (табл.1).

После лечения различий по данным показателей УЗС в действии на течение ХБХ с гиперкинезом (подгруппы 1.1 и 2.1) санаторно-курортного и медикаментозного курсов не найдено. В подгруппе 1.2 обнаружена значимая ($\alpha < 0,001$) отрицательная корреляционная связь с наличием у больных сладж-синдрома и его толщиной по сравнению с подгруппой 2.2. В подгруппе 1.3 у одного больного отошли камни, чего не отмечено у больных, пролеченных медикаментозно. Итак, в сравнении с медикаментозным курсом лечения выявлена высокая эффективность санаторно-курортного лечения только в подгруппе больных ХБХ с гипокинезом. Также в отличие от медикаментозного курса отмечается, литолитическое действие санаторно-курортного курса лечения, что можно объяснить улучшением коллоидного состава желчи и улучшением моторики ЖП и ЖВП (табл.1).

THE INDICES OF USI IN PATIENTS WITH CHRONIC CHOLECYSTITIS BEFORE AND AFTER THE TREATMENT AT THE RESORT "ARSHAN" AS COMPARED WITH MEDICAMENTAL COURSE

T.P. Sizich, L.P. Kovaleva
(Irkutsk State Medical University)

In the article are presented the data of Ultra Sound Investigations (USI) and analysis of indices of the patients with chronic cholecystitis, who received classical course of treatment at the resort "Arshan" as compared with traditional therapy.

Литература

1. Алексе Р.О. Сонография стенки желчного пузыря // Вестник рентген. и радиол. – 1990. – №5-6. – С.111.
2. Антонов О.С., Ротанов О.П. Ультразвуковая диагностика дискинезий желчных путей // Тер. архив. – 1986. – Т.58, №2. – С.91-93.
3. Бородач В.А., Бородач А.В., Шкуратова А.И. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография в диагностике холелитиаза // Вестн. хир. – 2000. – Т.159, №6. – С.20-24.
4. Витебский Я.Д. Патология желчных путей в свете клапанной гастроэнтерологии. – Курган, 1983. – 128 с.
5. Галкин В.А. Современные методы диагностики дискинезий желчного пузыря и некалькулезного холецистита // Тер. архив. – 2001. – №58. – С.37-38.
6. Zubovskiy G.A. Лучевая и ультразвуковая диагностика заболеваний печени и желчных путей. – М., 1988. – 238 с.
7. Ищенко Н.С. Роль УЗ-исследования в диспансеризации. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1990. – С.8-16.
8. Поляк Е.З. Рентгенологические показатели основных функций желчного пузыря в норме и при холецистите. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Киев, 1968. – 34 с.
9. Mittelstaedi C.A. Abdominal ultrasound. New York. Churchill Livingstone, 1987. – 467 p.
10. Ohara N., Schaefer J. Clinical significance of biliary sludge // Clin. 1990. – Vol.12. – P.291-294.

© СМЕКАЛОВ В.П., МЕЛЬНИЧУК Л.Н. –

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ "ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ – АНТИОКСИДАНТЫ" У БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ НА ФОНЕ ГИПОСЕЛЕНОЗА И ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТА "НЕОСЕЛЕН" (экспериментальное исследование)

В.П. Смекалов, Л.Н. Мельничук.

(Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра патологической анатомии, зав. – д.м.н., проф. В.П. Смекалов)

Резюме. Показана динамика содержания селена во внутренних органах и тканях, морфология поджелудочной железы и функциональных изменений параметров перекисного окисления ли-

пидов (уровни диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов, содержание ТБК - перекисей, общей антиокислительной активности) при остром панкреатите у крыс на фоне гипоселеноза и его коррекции препаратом "Неоселен".

Ключевые слова: панкреатит у белых крыс, гипоселеноз, система ПОЛ-АОА, препарат "Неоселен".

В современной панкреатологии проблема острого панкреатита (ОП) – одна из наиболее сложных и актуальных. В последнее десятилетие отмечается неуклонное возрастание частоты и течения острого панкреатита в структуре хирургической патологии органов брюшной полости [11]. Благодаря современным методам профилактики, диагностики и лечения летальность при ОП в последние годы снизилась до 6-21%. Однако при деструктивных формах ОП эта цифра стабильно высока и составляет 50-85% [10]. Среди выживших больных в 73% случаев возникает стойкая утрата трудоспособности [11]. Это придает данной проблеме важную социальную значимость, поскольку пик заболеваемости приходится на лиц активного трудоспособного возраста – 30-50 лет. Панкреонекроз как тяжелая форма ОП, имевший в начале нашего века славу одной из наиболее внушительных катастроф в брюшной полости, до настоящего времени остается заболеванием с непрогнозируемым исходом [9]. Существует выраженная связь между возникновением ОП и низким потреблением антиоксиданта – селена (Se) у больных ОП [14]. Хорошо известно, что Забайкалье относится, по данным ряда исследователей, к селенодефицитным геохимическим провинциям [2, 4, 6].

Se относится к так называемым "эссенциальным", жизненно необходимым микроэлементам [2, 6], обладает выраженными антиоксидантными свойствами [2, 6]. При его недостаточном, избыточном или несбалансированном поступлении в организме человека возникает ряд отклонений в функционировании антиоксидантной системы (АОС), что, в свою очередь, влияет на течение как физиологических, так и патологических процессов. Значительный дефицит микроэлемента вызывает патологическое состояние – гипоселеноз.

Следует отметить, что наиболее ранними изменениями со стороны АОС при ОП является снижение уровня глутатиона и других сульфгидрильных групп на фоне общей активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [14]. Более того, в последнее время была установлена принципиальная зависимость формирования секреторного отдела поджелудочной железы (ПЖ) от ранней активации процессов генерирования свободных радикалов, причем соотношение окисленный/восстановленный глутатион имеет в данном случае ключевое значение [12]. По мнению R.E. Luthen, J.H. Grendell [13] возможна более ранняя коррекция процессов антиокислительной защиты (АОЗ) у больных панкреатитом, что может способствовать успешному исходу заболевания. В доступной литературе имеются единичные

сообщения о влиянии Se на развитие патологии ПЖ [12, 13, 14].

Нами поставлена задача: установить возможную связь между динамикой развития ОП в эксперименте на животных и особенностями морфофункциональных изменений в ПЖ и содержанием Se в ней и других органах и тканях.

Материалы и методы

В опыте были использованы 45 беспородных белых крыс 150-200 г в возрасте 3-4 месяцев, находившиеся в стандартных условиях вивария.

Экспериментальные животные были разделены на 3 группы: 1-ую контрольную группу составили 5 крыс, получавших лабораторный пищевой рацион с содержанием Se 100 мкг/кг/сут. У 2-ой группы моделировали гипоселеноз сочетанным воздействием пищевого рациона с низким содержанием Se (14 мкг/кг) и добавлением в питьевую воду в качестве прооксиданта 8-9 мкг/кг/сут AgNO₃ в течение 72 дней у 20 животных (Л.А. Минина, В.В. Ермаков, 1998). Этим животным на 73 сутки воспроизводили ОП путем охлаждения селезеночного отдела ПЖ [3]. В 3-ей группе 20 особей на фоне гипоселеноза и ОП со дня операции для коррекции селенодефицита, которые получали ежедневно подкожно ветеринарный препарат "Неоселен" в дозе 30 мкг/кг в сутки в течение последующих 10 суток. У всех животных проводили забор крови из брюшной аорты и внутренних органов (ПЖ, печень и миокард) в следующие сроки: в 1-ой группе в начале эксперимента, во 2-ой группе – после воспроизведения модели острого панкреатита (ОП) на 1-е, 3-и, 6-е и 10-е сутки, также и в 3-ей группе после введения препарата "Неоселен".

В сыворотке крови изучали следующие параметры системы "ПОЛ – антиоксиданты": уровень диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ) в изопропанольной фазе [5], величины соединений, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [1] и общей антиокислительной активности (АОА) [8]. Исследования показателей ПОЛ проводили в группах: во 2-ой – через 24 часа от начала развития острого панкреатита, в 3-ей – через 24 часа после операции и применения "Неоселена". Содержание Se определяли флуориметрическим методом [7] в крови, ПЖ, печени и миокарде в контроле с момента эксперимента, во 2-ой группе животных с начала развития ОП (на 1, 3, 6 и 10 сутки), в 3-ей после коррекции гипоселеноза в эти же сроки. В методе используется реагент 2,3- диаминонафталин в кислой среде с образованием соединения 4,5 бензопиазоселенола, экстрагируемого гексаном по И.И. Назаренко (1977).

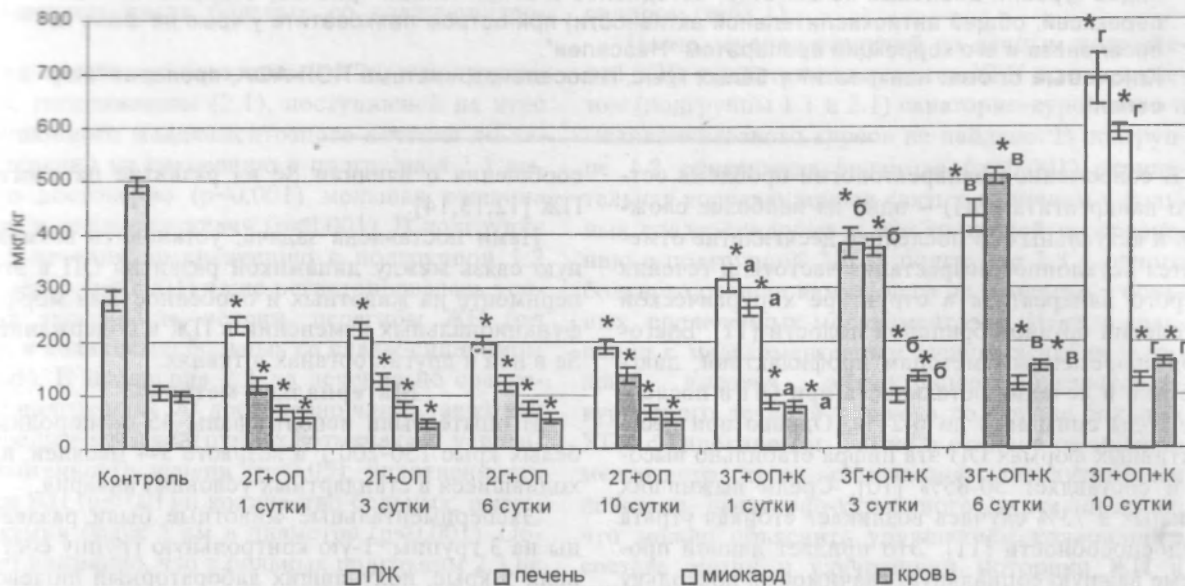


Рис.1. Уровень селена во внутренних органах и тканях до и после введения препарата "Неоселен"

Примечание: * – достоверность различия с контролем $p < 0,001$. Достоверные различия между 2-ой и 3-ей группами на 1-е сутки – а, на 3-и сутки – б, на 6-е сутки – в, на 10-е сутки – г.

Для проведения гистологического исследования материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, проводили по спиртам возрастающей концентрации и заливали в парафин. Из блоков готовились срезы толщиной 5-7 мкм и окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону.

Для оценки достоверности различия между исследуемыми показателями использовались параметрические методы статистического анализа. Вычислялись средние арифметические значения показателей и ошибки средних ($M \pm m$). Достоверность результатов оценивалась по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

По истечению 72 суток у животных наблюдались участки алопеции, общая слабость, угнетенность, отсутствие половых инстинктов, что свидетельствует о проявлении гипоселеноза, при этом было снижение в крови Se на 29,68% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольными животными.

На 1-е сутки во 2-ой группе животных после операции содержание Se снизилось, по отношению к 1-ой группе крыс в ПЖ на 16,94% ($p < 0,001$), в миокарде на 35,46% ($p < 0,001$), в крови на 37,49% ($p < 0,001$), в печени на 76,06% ($p < 0,001$) (рис.1).

Наиболее показательным было значительное увеличение продуктов ПОЛ по сравнению с контролем: ДК на 280% ($p < 0,001$), КД и СТ на 249% ($p < 0,001$), уровень ТБК – активных продуктов повысился на 173,26% ($p < 0,001$). Эти изменения протекали на фоне выраженного дефицита фактора АОА, который составил 72,91% ($p < 0,001$) от контрольных животных (рис.2).

Макроскопически ПЖ на 1-е сутки после операции увеличена в объеме. В селезеночном отделе

железы определялись на темно-коричневом фоне множественные, размерами 1,5-2 мм восковидные некрозы как в самой железе, так и в прилегающих тканях. Иногда эти некрозы сливались между собой. Обнаруживались очаговые кровоизлияния в ПЖ. При гистологическом исследовании диффузная гнойная инфильтрация распространялась на дуоденальный отдел ПЖ и прилегающую жировую клетчатку. В 3-х наблюдениях из 5 острый воспалительный процесс захватывал капсулу печени, селезенки и брюшину (фибринозно-гнойный перигепатит, периспленит, ограниченный гнойный перитонит). В сосудах микроциркуляторного русла (МЦР) селезеночного отдела железы определялись полнокровие, стазы, тромбы, очаговые периваскулярные кровоизлияния.

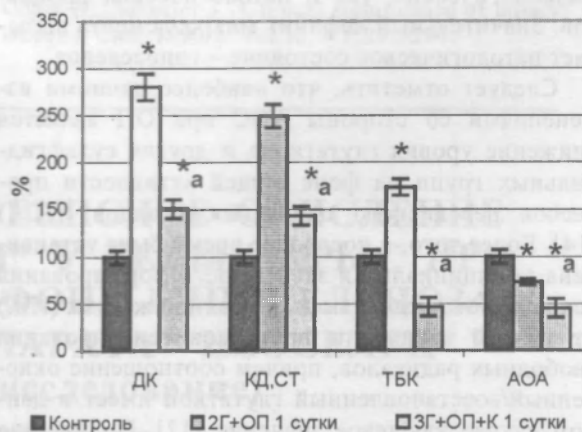


Рис.2. Показатели процессов липопероксидации и антиокислительной защиты

Примечание: * – достоверность различия с контролем $p < 0,001$; а – достоверные различия между 2-ой и 3-ей группами на 1-е сутки.

В 3-ей группе животных после введения препарата "Неоселен", количество Se стало повышаться в ПЖ на 13,08% ($p < 0,001$), в миокарде на 18,52% ($p < 0,001$), в крови на 18,48% ($p < 0,001$), в печени на 46,84% ($p < 0,001$) от контрольных крыс. По сравнению со 2 группой на 1-е сутки Se увеличивается в ПЖ на 36,14% ($p < 0,001$), в миокарде на 26,23% ($p < 0,001$), в крови на 30,40% ($p < 0,001$), в печени на 122% ($p < 0,001$) (рис. 1).

При этом в группе возрастают уровни ДК на 150,90% ($p < 0,001$), КД и СТ на 143,13% ($p < 0,001$), ТБК – позитивных соединений на 46,53% ($p < 0,001$), АОА снижалось на 44,94% ($p < 0,001$) по отношению к 1-ой группе. Выявили снижение содержания продуктов ПОЛ по сравнению со 2-ой группой на 1-е сутки: ДК на 33,98% ($p < 0,001$), КД и СТ на 30,34% ($p < 0,001$), ТБК – активных продуктов на 46,38% ($p < 0,001$), активность АОА усиливается на 103,25% ($p < 0,001$) (рис. 2).

Макроскопически ПЖ у этих животных была серо-белого цвета с выраженным отеком, в селезеночном отделе определялись единичные некрозы величиной от 0,2 до 0,3 см бело-желтого цвета. При гистологическом исследовании в этом же отделе ПЖ регистрировались очаговые некрозы, по периферии долек – умеренная лейкоцитарная инфильтрация. В дуоденальном отделе и прилегающей жировой клетчатке слабо выраженная лейкоцитарная инфильтрация стромы ПЖ. В одном из 5-и наблюдений обнаружены проявления ограниченного серозно-фибринозного перитонита. В МЦР селезеночного отдела железы изменения были менее выражены по сравнению с таковыми 1-ой группы животных.

На 3-и сутки во 2-ой группе крыс морфологические проявления ОП нарастали и характеризовались обширными восковидными некрозами ткани селезеночного отдела ПЖ и прилегающей жировой клетчатки (до 10% площади). Во всех случаях регистрировались признаки разлитого фибринозно-гнояного перитонита, периспленита, перигепатита. При гистологическом исследовании некрозы обнаруживались как в селезеночном, так и в дуоденальном отделах ПЖ с наличием микробных колоний. Выраженные нарушения МЦР как в ткани ПЖ, так и в ее капсуле, в прилегающей жировой клетчатке, где преобладала диффузная лейкоцитарная инфильтрация. Количество Se по сравнению с контролем в этой группе продолжает снижаться в ПЖ на 19,54% ($p < 0,001$), в миокарде на 27,93% ($p < 0,001$), в крови на 49,95% ($p < 0,001$), в печени на 74,68% ($p < 0,001$) (рис. 1).

У животных 3-ей группы в ПЖ уровень данного микроэлемента повышается на 38,19% ($p < 0,001$), в миокарде на 6,67% ($p < 0,001$), в крови на 42,13% ($p < 0,001$), в печени на 24,12% ($p < 0,001$) по отношению к 1-ой группе крыс, по сравнению со 2-ой группой на 3-и сутки возрастает в ПЖ на 71,74% ($p < 0,001$), в миокарде на 29,50% ($p < 0,001$), в крови на 125,31% ($p < 0,001$), в печени на 307,85% ($p < 0,001$) (рис. 2). Микроскопически вокруг участков некроза селезеночного отдела ПЖ

наблюдалась интенсивная макрофагальная и фибробластическая реакции и формировалась волокнистая соединительная ткань. Дистрофические изменения в клетках ацинусов уменьшались по мере угасания острого воспаления. В местах повреждения паренхимы ПЖ усиливалась клеточная инфильтрация с большим количеством макрофагов, фибробластов и лимфоцитов.

На 6-е сутки во 2-ой группе крыс в воспалительном инфильтрате преобладали нейтрофильные лейкоциты (до 30% среди всех клеточных элементов). Формирующаяся капсула из волокон соединительной ткани вокруг некрозов была слабо выражена (толщиной до 56 мкм, а в группе животных с применением препарата "Неоселен" толщина капсулы достигала 270 мкм) и окружала их не на всем протяжении. В этой группе крыс вокруг ПЖ был выражен спаянный процесс в брюшной полости. Некротическая ткань в ПЖ плохо рассасывалась. Содержание Se снизилось в ПЖ на 20,07% ($p < 0,001$), в миокарде на 30,19% ($p < 0,001$), в крови на 39,39% ($p < 0,001$), в печени на 75,21% ($p < 0,001$) в сравнении с контролем (рис. 1).

На 10-е сутки во 2-ой группе крыс отмечалась хронизация воспаления в ПЖ, что проявлялось круглоклеточной и гистиоцитарной инфильтрацией, большим количеством фибробластов, образованием ложных кист. Уровень Se был низким по отношению к 1-ой группе животных в ПЖ на 31,27% ($p < 0,001$), в миокарде на 36,55% ($p < 0,001$), в крови на 40,87% ($p < 0,001$), в печени на 72,21% ($p < 0,001$) (рис. 1).

На 6-10-е сутки в 3-ей группе у животных появлялись первые признаки активного их поведения и рост волос на месте алопеции. При этом в ПЖ воспалительная инфильтрация была умеренно выражена, преобладали процессы склероза на месте травмы. В конце 10 суток уровень Se повышался и даже превышал показатели контроля в ПЖ на 148,97% ($p < 0,001$), в миокарде на 21,18% ($p < 0,001$), в крови на 70,85% ($p < 0,001$), в печени на 19,71% ($p < 0,001$) (рис. 1).

При введении препарата "Неоселен" животным после воспроизведения модели ОП на 1-е сутки дистрофические и некротические изменения, проявления острого воспаления в паренхиме ПЖ были менее выражены по сравнению с группой крыс, находившихся в тех же условиях, но без коррекции. На 3-6-10-е сутки в 3-ей группе процессы организации и репарации в поврежденной ПЖ происходили интенсивнее с выраженным разрастанием грануляционной ткани на месте гибели паренхимы железы.

Результаты исследований показывают, что развитие ОП на фоне гипоселеноза сопровождается значительным снижением количества селена во внутренних органах и тканях. При этом происходит активация продуктов ПОЛ с образованием ДК, КД и СТ, ТБК – активных продуктов, которые, как известно, обладают высокой реакционной способностью, оказывают системное поврежде-

дающее действие на мембрану панкреатоцитов. Резкое снижение факторов АОА свидетельствует о снижении уровня антиоксидантов при ОП и гипоселенозе.

Применение препарата "Неоселен" способствует более быстрому накоплению Se во внутренних органах и тканях, начиная с 1-х суток операции, и это существенно влияет на интенсивность окислительных процессов в ПЖ. Происходит снижение активности липопероксидации, усиление АОА. Это сопровождается уменьшением выраженности дистрофических, некротических и экссудативных процессов и усилением продуктивной тканевой реакции и репаративной регенерации на месте травмы.

Таким образом, при ОП на фоне гипоселеноза обнаружено резкое снижение содержания Se во внутренних органах и тканях и значительное повышение первичных, вторичных интермедиатов ПОЛ в крови и угнетение фактора АОА. Использование препарата "Неоселен" при ОП на фоне гипоселеноза у животных повышает уровень селена во внутренних органах и тканях, восстанавливает баланс в системе ПОЛ – АОА. У животных с гипоселенозом и ОП дистрофические и некротические процессы в ПЖ были наиболее выраженными по сравнению с группой крыс, получавших 'Неоселен'. Применение этого препарата значительно ускоряет процессы репарации в ПЖ.

"LIPID PEROXIDATION – ANTIOXIDANTS" IN PANCREATIC WHITE RATS WITH HYPOSELENOSIS AND ITS CORRECTION WITH "NEOSELENIUM" (experimental data)

V.P. Smekalov, L.N. Melnichuk

(Chita State Medical Academy)

Selenium changes in internal organs and tissues, pancreatic structure and functional changes of lipid peroxidation (conjugated dienes, ketodien and conjugated trine levels as well as TBA – peroxides values and general antioxidant activity) in pancreatic rats with hyposelenosis and corrected with «Neoselenium» preparation have been studied.

Литература

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – №11. – С.41-43.
2. Аникина Л.В. Селен. Экология, патология, коррекция. – Чита, 2002. – 398 с.
3. А.с.1327152 СССР. Способ моделирования панкреатита / Э.С.Гулянец, Н.А. Лукаш, Ю.А. Калмыкова // Открытия, изобретения. – 1987. – №28. – 211 с.
4. Белозерцев Ю.А., Иванов В.Н. Экологозависимые состояния и здоровье населения Читинской области // Экологозависимые заболевания (биохимия, фармакология, клиника): Тез. докл. Всерос. науч.-практ. конф. – Чита, 1997. – С.131-136.
5. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // Вопр. мед. химии. – 1989. – №1. – С.127-131.
6. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
7. Назаренко И.И. Редкие элементы: сырье и экономика. – М: Медицина, 1973. – Вып.9. – С.138-142.
8. Промыслов М.Ш., Демчук М.Л. Модификация метода определения суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови // Вопр. мед. химии. – 1990. – №4. – С.90-92.
9. Савельев В.С., Кубышкин В.А. Панкреонекроз. Состояние перспектива // Хирургия. – 1993. – №6. – С.22-28.
10. Филин В.И., Костюченко А.Л. Неотложная панкреатология. – СПб.: Питер, 1994. – 416 с.
11. Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Нечитайло М.Е. Острый панкреатит и его осложнения. – Киев: Наук. думка, 1990. – 272 с.
12. Hwang C., Sinkey A.J, Lodish H.F. Oxidized redox state of glutathione in the endoplasmic reticulum // Science. – 1992. – Vol.257. – P.1496-1450.
13. Luthen R.E., Grendell J.H. Thiol metabolism and acute pancreatitis: Trying to make the pieces fit // Gastroenterology. – 1994. – Vol.107. – P.888-892.
14. Sweiry J.N., Mann G.E. Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis // Scand. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol.31 (suppl.219). – P.10-15.

МЕХАНИЗМЫ АНТИСТРЕССОРНОГО ДЕЙСТВИЯ РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА “ПЕНТАФИТОН”

Л.Н. Шантанова, А.Н. Петунова, С.М. Николаев, Э.А. Алексеева.

(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ, директор – проф. В.М. Корсунов)

Резюме. Механизмы антистрессорного действия многокомпонентного растительного средства “Пентафитон” обусловлены наличием антиоксидантной активности.

Ключевые слова: стресс, механизмы антистрессорного действия, растительные адаптогены “Пентафитон”.

За последние десятилетия накоплен достаточно большой клинико-экспериментальный материал, свидетельствующий об эффективности профилактики и коррекции стрессорных повреждений с помощью адаптогенов, в ряду которых наиболее перспективными являются средства природного происхождения. Нами ранее было установлено, что настойка “пентафитон” из растительного сырья *Poligonatum odoratum* (Mill) Druce, *Peucedanum morisonii* Bess., *Paeonia anomala* L., *Asparagus officinalis* L., *Tribulus terrestris* L., обладает адаптогенной активностью, повышая резистентность организма к действию экстремальных факторов различной природы, в том числе острому иммобилизационному и эмоциональному стрессу.

Целью настоящего исследования явилось определение возможных механизмов антистрессорного действия растительного средства “пентафитон”.

Материалы и методы

Исследования выполнены на крысах линии Вистар обоего пола массой 160-170 г. Животные были разделены на 4 группы: 1 – интактные животные (n=6); 2 – контрольные животные, которых подвергали иммобилизационному стрессу (n=10); 3 – животные, получавшие “пентафитон” при иммобилизационном стрессе (n=10); 4 – животные, принявшие препарат сравнения (n=10). Иммобилизационный стресс воспроизводили путем фиксации животных в положении на спине в течение 12 часов. Животным 3 группы внутрижелудочно вводили деалкоголизованный раствор “пентафитона” в объеме 3,0 мл/кг превентивно в течение 7 дней до иммобилизации. Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество дистиллированной воды по аналогичной схеме. В качестве препарата сравнения использовали деалкоголизованный раствор экстракта элеутерококка в объеме 3,0 мл/кг. На 8-е сутки эксперимента животных контрольной и опытных групп подвергали 12-часовому стрессу, после чего декапитировали под легким эфирным наркозом и определяли выраженность катаболических изменений: массу надпочечников, селезенки и тимуса, а также появление язвенных повреждений в сли-

зистой оболочке желудка с расчетом индекса Паулса. С целью выявления возможных механизмов антистрессорного действия фитосредства определяли интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) по накоплению ТБК-активных продуктов в сыворотке крови [12], о состоянии антиоксидантной системы судили по активности супероксиддисмутазы (СОД) [14], каталазы [8], содержанию восстановленного глутатиона [15]. В серии дополнительных экспериментов с использованием модельных систем определяли мембраностабилизирующую активность и влияние испытуемого средства на кинетику Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции (ХЛ). Мембраностабилизирующую активность оценивали по степени перекисного и осмотического гемолиза 1% суспензии эритроцитов донорской крови. Гемолиз эритроцитов вызывали реактивом Фентона (перекисный гемолиз) и добавлением дистиллированной воды (осмотический гемолиз) [6]. Компоненты, входящие в состав реактива Фентона, были использованы в минимальных концентрациях, вызывающих полный лизис эритроцитов: $FeSO_4 \times 7H_2O$ – 0,01 мг/мл; H_2O_2 – 0,2 мг/мл (в пересчете на 100% раствора перекиси). В инкубационную среду (общим объемом 9 мл) добавляли деалкоголизованный раствор “пентафитона” в объеме 1 мл. Степень гемолиза измеряли через 24 часа по поглощению при 420 нм. Действие испытуемого средства на гемолиз оценивали в процентах по отношению к поглощению в контроле (без добавления испытуемого средства). Оценку влияния “пентафитона” на интенсивность свободнорадикальных процессов осуществляли общепринятым методом [9] с использованием суспензии липосом куриного желтка [5]. Среда инкубации содержала 1 мл фосфатного буфера; 0,5 мл суспензии липосом; 0,5 мл раствора эозина. Испытуемое средство в инкубационную среду добавляли в объеме 0,1 мл при разведениях: 1:0 (неразведенное); 1:2; 1:5; 1:10; 1:50. После 2-минутной инкубации в систему добавляли 0,2 мл $FeSO_4 \times 7H_2O$ (38,5 мМ) и в течение 30 с регистрировали спонтанный уровень свечения на “Хемилюминометре PXL-01” (Россия), после чего регистрировали свечение

Влияние "пентафитона" на выраженность катаболических повреждений органов белых крыс при 12-часовом иммобилизационном стрессе

Группы животных	Средние величины массы, мг/100г		
	тимуса	надпочечников	селезенки
1. Интактная	153,5±7,21	20,0±1,54	653,7±24,02
2. Контрольная (стресс+H ₂ O)	104,4±10,40	31,3±1,06	294,3±26,04
3. Опытная 1 (стресс+пентафитон)	125,5±9,8*	22,5±1,03*	396,0±13,65*
4. Опытная 2 (стресс+элеутерококк)	119,6±7,10*	22,5±2,42*	429,6±26,02*

Примечание: * – здесь и далее значения, достоверно отличающиеся от данных животных контрольной группы при $P < 0,05$.

контрольной пробы, не содержащей испытуемого средства. Определяли интенсивность быстрой вспышки ($I_{6в}$), латентный период ХЛ, скорость ХЛ на начальной экспоненциальной стадии медленной вспышки. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни [10].

Результаты и обсуждение

Установлено, что 12-часовой иммобилизационный стресс сопровождается развитием классического комплекса дистрофических изменений внутренних органов, характерных для стрессорной реакции: инволюцией иммунокомпетентных органов, гипертрофией надпочечников, появлением язвенных повреждений желудка. Как следует из данных, приведенных в таблице 1, профилактическое введение растительного средства "пентафитон" на фоне 12-часовой иммобилизации оказывало антистрессорное действие, о чем свидетельствует уменьшение выраженности признаков стресс-реакции: масса надпочечников у крыс опытной группы была на 28% меньше, а масса тимуса и селезенки соответственно на 16% и 25% больше по сравнению с аналогичными показателями животных контрольной группы. Наряду с этим, превентивное введение испытуемого средства уменьшало степень катаболических изменений стенки желудка белых крыс, задерживая развитие глубоких деструкций (табл.2.). Так, у опыт-

ных животных число эрозий встречалось лишь в 50% случаев при 100% поражении в контроле. Соответственно, индекс Паулса для эрозий у животных, принимавших испытуемое средство, был меньше, чем таковой у крыс контрольной группы и составил 0,5 против 1,0 в контроле. При этом у крыс, получавших испытуемое средство, не наблюдалось образования полосовидных язв, тогда как у животных контрольной группы в 100% случаев отмечалось появление такого глубокого поражения как полосовидные язвы. При этом эффективность испытуемого средства несколько превосходила таковую у препарата сравнения.

Данные, приведенные в таблице 3, свидетельствуют, что иммобилизация продолжительностью 12 часов вызывает у крыс контрольной группы повышение концентрации ТБК-активных продуктов в 2 раза и значительное снижение активности ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы на 78% и каталазы на 30% по сравнению с аналогичными данными интактных животных. Превентивное введение испытуемого средства оказывало антиоксидантное действие, о чем свидетельствует снижение концентрации ТБК-активных продуктов на 26% по сравнению с контролем, увеличение содержания восстановленного глутатиона в сыворотке крови, а также повышение активности каталазы и супероксиддисмутазы соответственно на 20% и 50% по сравнению с ана-

Таблица 2.

Влияние "пентафитона" на выраженность язвенных повреждений слизистой оболочки желудка у белых крыс на фоне 12-часового иммобилизационного стресса

Показатели		Группы животных			
		Интактная	Контрольная (стресс+H ₂ O)	Опытная 1 (стресс+пентафитон)	Опытная 2 (стресс+элеутерококк)
Точечные кровоизл.	% поражения животных	0	42,0	50,0	83,0
	Среднее число деструкций на 1 животное	0	2,0	1,0	1,5
	Индекс Паулса	0	0,84	1,0	1,2
Эрозии	% поражения животных	0	100	50,0	50,0
	Среднее число деструкций на 1 животное	0	1,0	1,0	1,0
	Индекс Паулса	0	1,0	0,5	0,5
Полосовидные язвы	% поражения животных	0	100,0	0	0
	Среднее число деструкций на 1 животное	0	1,6	0	0
	Индекс Паулса	0	1,6	0	0

Таблица 3.

Влияние "пентафитона" на концентрацию ТБК-активных продуктов и показатели антиоксидантной системы белых крыс на фоне 12-часового иммобилизационного стресса

Показатели	Средние величины показателей в группах животных			
	Интактная (n=6)	Контрольная (стресс) (n=10)	Опытная 1 (стресс+пентафитон) (n=10)	Опытная 2 (стресс+элеутерококк) (n=10)
ТБК продукты, нмоль/мл	7,4±0,48	14,9±2,38	11,0±0,95*	9,1±0,71
Каталаза, мкат/л	1,07±0,11	1,1±0,14	1,4±0,02	1,3±0,05
СОД, мкмоль/мл	21,1±1,00	4,7±0,52	11,0±0,82*	12,5±0,60
Восстановленный глутатион, мкмоль/мл	354,2±25,81	248,8±29,03	280,6±18,55	318,4±22,71

логичными показателями животных контрольной группы. При этом антиоксидантная активность испытуемого средства была аналогичной таковой у препарата сравнения.

Полученные данные о наличии у "пентафитона" антиоксидантной активности были подтверждены в серии экспериментов *in vitro* (табл. 4,5).

Таблица 4.

Влияние "пентафитона" на Fe^{2+} -индуцированную хемиллюминесценцию суспензии липосом

Условия опыта	Разведения пентафитона	Показатели	
		I б.в., мм (n=5)	δ , усл.ед. (n=5)
Контроль	—	2,5±0,02	2,77±0,25
Пентафитон	1:0	1,7±0,01*	—
— " —	1:2	1,6±0,01*	—
— " —	1:5	2,0±0,01*	0,75±0,03*
— " —	1:10	2,1±0,01*	1,2±0,10*
— " —	1:50	2,60±0,02	2,3±0,22

Как следует из приведенной таблицы 4, испытуемое средство в указанных разведениях оказывает выраженное ингибирующее влияние на кинетику Fe^{2+} -индуцированной хемиллюминесценции суспензии липосом яичного желтка, о чем свидетельствует уменьшение амплитуды "быстрой вспышки", а также снижение скорости хемиллюминесценции на начальной экспоненциальной стадии "быстрой вспышки". При этом выявлен дозозависимый эффект: при увеличении разведения испытуемого средства его ингибирующее действие снижалось. Так, введение в инкубационную среду не разведенного средства уменьшало интенсивность "быстрой вспышки" более, чем в два раза по сравнению с данными контрольных проб, нарастания "медленной вспышки" не отмечалось. Введение данного средства при разведении 1:2 оказывало аналогичный ингибирующий эффект. При использовании данного средства в разведениях 1:5 и 1:10 обнаруживалось достоверное снижение интенсивности "быстрой вспышки", а также снижение скорости нарастания "медленной вспышки". При более сильном разведении (1:50) испытуемое средство не оказывало влияния на параметры индуцированной хемиллюминесценции липопротеидов яичного желтка. Полученные данные свидетельствуют, что механизм антиоксидантного

действия указанного средства, наряду с активацией антиокислительной системы организма, связан также с наличием прямого антирадикального действия.

Известно, что активация свободнорадикальных процессов сопровождается нарушениями структурной организации и функциональной состоятельности клеточных мембран, в связи с чем, в следующей серии экспериментов была исследована мембраностабилизирующая активность "пентафитона".

Как известно, реагент Фентона, содержащий в своем составе перекись водорода и ионы железа, индуцирует свободнорадикальные процессы, ведущие к деструкции клеточных мембран. В частности, установлено, что добавление реагента Фентона к 1% суспензии эритроцитов донорской крови вызывало перекисный гемолиз (табл.5). Введение испытуемого средства в инкубационную среду, содержащую реактив Фентона, сопровождалось уменьшением выраженности перекисного гемолиза эритроцитов в среднем на 40% по сравнению с показателями контрольных проб. При этом испытуемое средство не оказывало существенного влияния на осмотический гемолиз эритроцитов. Полученные данные дают основание полагать, что механизм его мембраностабилизирующего действия связан с ингибированием процессов свободнорадикального окисления, поскольку свободные радикалы, образующиеся в реакции Фентона, индуцируют перекисное окисление липидов в клеточных мембранах и приводят к гемолизу эритроцитов.

Таблица 5.

Влияние "пентафитона" на перекисный и осмотический гемолиз эритроцитов

Условия опыта	Средние величины показателей	
	Перекисный гемолиз, %	Осмотический гемолиз, %
Контроль (n=6)	0,86±0,015	0,62±0,04
Пентафитон (n=6)	0,51±0,013*	0,54±0,05

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что превентивное введение "пентафитона" в объеме 3,0 мл/кг на фоне 12-часового иммобилизационного стресса оказывает стресс-лимитирующее действие, предупреждая чрезмерную активацию стрессорной реакции. Установлено, что антистрессорная активность испытуемого средства обуслов-

лена ограничением свободнорадикальных процессов, индукция которых при стрессе является ведущим патогенетическим механизмом перехода физиологической адаптации в ее патологическое звено и развития стрессорных повреждений [3,4,7]. При этом антиоксидантная активность испытуемого средства обусловлена, как ингибированием процессов перекисного окисления липидов, так и повышением мощности эндогенной антиокислительной системы организма. Ограничение чрезмерной активации свободнорадикальных процессов под влиянием "пентафитона" обеспечивается входящими в его состав соединениями фенольной природы, обладающими, как известно, прямым радикалперехватывающим действием [1,15], что было подтверждено полученными нами данными об ингибировании индуцированной хемилюминесценции. В основе антирадикального действия фенольных соединений "пентафитона" очевидно, лежит непосредственно реакция ингибитора с образующимися свободными радикалами, поскольку для молекулярной структуры флавоноидных соединений, как и для классических антиоксидантов типа α -токоферола, характерно наличие ароматических колец с ОН-группами, являющихся акцепторами электронов [2,11]. Вместе с

тем нельзя исключить, что в реализацию антирадикального действия "пентафитона" определенный вклад вносит и хелатирующая способность фенольных соединений, образующих комплексы с металлами переменной валентности и тем самым предотвращающих развитие свободнорадикальных процессов [13]. Кроме этого, биологически активные соединения, входящие в состав испытуемого средства и, прежде всего витамины и некоторые микроэлементы, оказывают опосредованное антиокислительное действие [2,4], выражающееся в способности защищать от окислительной деструкции важнейшие эндогенные соединения, участвующие в антиоксидантной защите: супероксиддисмутазу, каталазу и тиоловые соединения, способствуя тем самым усилению и пролонгированию их эффекта. Таким образом, "пентафитон", содержащий комплекс фенольных соединений, оказывает прямое радикалперехватывающее действие, обеспечивает активацию ферментов антиокислительной защиты организма и уменьшение расхода эндогенных резервов антиоксидантов, что в конечном итоге ограничивает окислительный стресс, ведущий к нарушению структурной и функциональной состоятельности биологических мембран.

THE MECHANISMS OF ANTISTRESSORY EFFECT OF A PLANT REMEDY "PENTAPHYTON"

L.N. Shantanova, A.N. Petunova, S.M. Nikolayev, E.A. Alexeyeva

(Institute of General and Experimental Biology, Siberian Department of PAS, Ulan-Ude)

The mechanisms of antistressory action of multicomponent vegetable remedy "Pentaphyton" are explained with its antioxidant activity.

Литература

1. Барабой В.А., Брехман И.И., Голотин В.Г., Кудряшов Ю.Б. Перекисное окисление и стресс. – СПб. – 1992. – 142 с.
2. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник РАМН. – 1998. – №7. – С.898-902.
3. Дурнев А.Д., Сазонтова Т.Г., Гусева Н.В. и др. Влияние диоксина и циклофосфана на перекисное окисление липидов и активность супероксиддисмутазы и каталазы у мышей линии С57В 1/6 и BALB/c // Бюлл. экпер. биол. и мед. – 1996. – №5. – С.528-532.
4. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. – М., 2001. – 343 с.
5. Клебанов Г.И., Теселкин Ю.О., Владимиров Ю.А. Ингибирование антиокислительной активности плазмы крови азидом натрия // Биофизика. – 1988. – Т.33, №3. – С.512-516.
6. Ковалев И.Е., Данилова Н.П., Андронати С.А. и др. Влияние зномеланина на гемолиз эритроцитов, вызываемый свободнорадикальными реакциями и другими факторами // Фармакол. и токсикол. – 1986. – №4. – С.89-91.
7. Коган А.Х., Кудрин А.Н., Коктурский Л.В., Лосев Н.И. Свободнорадикальные перекисные механизмы патогенеза ишемии и инфаркта миокарда и их фармакологическая регуляция // Патол. физиол. и экперим. терапия. – 1992. – №2. – С.5-15.
8. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Методы определения активности каталазы // Лабор. дело. – 1988. – №1. – С.16-19.
9. Сергеев П.В., Снегирева Г.В., Гукасов В.М., Гацура В.В. Соотношение антиоксидантного и противоишемического эффектов некоторых энергообеспечивающих средств // Бюлл. экпер. биол. и мед. – 1991. – №10. – С.381-382.
10. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М., 2000. – 263 с.
11. Сыров В.Н., Хушбакова З.А., Гукасов В.М. и др. Антиоксидантная активность некоторых растительных фенольных соединений // Хим.-фарм. журн. – 1987. – Т.XXI, №1. – С.59-62.
12. Темирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лабор. дело. – 1981. – №4. – С.209-211.
13. Чевари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах // Лабор. дело. – 1985. – №11. – С.678-681.
14. Anderson M.E. Glutathion: chemical, biochemical and medicinal aspects. Pt.A. – N.Y., 1989. – P.333-405.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ФИТОСРЕДСТВА “АЛКОФОб” ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ

Ж.Б. Дашинамжилов, А.А. Диль, С.М. Николаев.

(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г.Улан-Удэ, директор – проф. В.М. Корсунов)

Резюме. Результаты экспериментальных исследований показали, что фитосредство “алкофоб” при экспериментальном алкогольном гепатите оказывает выраженное гепатопротекторное действие, обеспечивая стабилизацию мембранных структур гепатоцитов и предупреждая развитие синдромов цитолиза и холестаза.

Ключевые слова: экспериментальный гепатит алкогольный, фитосредство “алкофоб”.

Этиловый спирт (этанол) является веществом седативно-гипнотического действия, своеобразным “социальным” лекарством. Злоупотребление алкоголем (алкоголизм) – сложное заболевание, природа и причины которого окончательно не выявлены. Алкоголизм создает серьезные медицинские и общественные проблемы для многих стран.

Этанол и многие другие спирты с потенциально токсическими эффектами используются в промышленности, иногда в огромных количествах. Несмотря на большие успехи в области изучения его кинетики и токсикологии, многие аспекты этой важнейшей социальной, биологической и медицинской проблемы остаются еще мало изученными. В частности, весьма важным является изучение действия этанола на печень, как орган, принимающий непосредственное участие в метаболизме и утилизации этилового спирта, а также в компенсации нарушений, вызванных им [2].

По современным представлениям активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) является одним из общих звеньев патогенеза огромного множества заболеваний, сопровождающихся развитием стресса, воспаления, интоксикации, травматического повреждения и опухолевого перерождения тканей, а также ряда других типовых патологических состояний, относящихся к “свободнорадикальной патологии” [1,2,8,12].

Известно, что алкогольная интоксикация организма сопровождается выраженной активацией свободнорадикального окисления липидов в биологических мембранах клеток печени и на этом фоне снижением функциональных возможностей органа [8].

В связи с этим актуальным представляется поиск и создание эффективных средств, обладающих гепатопротекторным действием.

Цель настоящего исследования заключалась в определении гепатопротекторного действия комплексного растительного фитосредства “алкофоб”, полученного из травы тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.), содержащей эфирное масло, алкалоиды, смолы, органические кислоты, холин, каротин, микроэлементы; полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.), содержащей эфирное масло, в состав которого входит туйол, туйон, пинен и

другие, кроме того, найдены лактоны, гликозиды абсинтин и анабсинтин, фловон артемизетин; корней аира обыкновенного (*Acogus calamus* L.) и других видов сырья.

Эксперименты проведены на модели острого алкогольного гепатита у белых крыс обоего пола с исходной массой тела 150-160 г. Токсическое повреждение печени у животных вызывали путем внутрижелудочного введения 40%-ного этилового спирта по 0,7 мл на 100 г массы животных 1 раз в сутки в течение 14 дней [6]. Опытной группе животных вводили фитосредство “алкофоб” в виде отвара. Отвар готовили по ГФ XI изд. [5], исходя из соотношения сырья: вода – 1:10 и вводили в желудок белым крысам в объеме 1 мл на 100 г массы животных 1 раз в сутки на протяжении 14 дней. Интервал между введениями этанола и лекарственного средства соответствовал 5-6 ч. Животным другой группы по аналогичной схеме вводили препарат сравнения – водный раствор сиропа холосаса в объеме 1,0 мл на 100 г массы животного (доза, проявляющая оптимальный фармакотерапевтический эффект, установленный опытным путем). Животные контрольной группы получали в соответствующем объеме дистиллированную воду по аналогичной схеме. Исследования проводили на 7 и 14 сутки с начала экспериментов.

О степени антиоксидантной активности указанных средств судили по следующим показателям: активность ПОЛ контролировали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови по методике Р.А. Темирбулатова и Е.И. Селезнева [10], а в гомогенате печени – по методике И.Д. Стальной и Г.Г. Гаришвили [9]. В основе метода лежит свойство малонового диальдегида при высокой температуре в кислой среде реагировать с 2-тиобарбитуровой кислотой, в результате чего образуется окрашенный триметиновый комплекс с максимумом поглощения при 532 нм. Молярный коэффициент экстинкции этого комплекса $1,56 \cdot 10^5 \cdot \text{см}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$. Каталазную активность сыворотки крови крыс определяли методом Г.А. Бобенко, М.Н. Гайнацкого [4], активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по методу С. Чевари и соавт. [11].

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием критерия Стьюдента.

Влияние "алкофоба" на содержание МДА, активность СОД и каталазы у белых крыс при повреждении печени этанолом

Показатель	Интактные животные	Контроль (этанол)	Этанол+ "алкофоб"	Этанол+ Холосас
7 сутки				
МДА, нмоль/г ткани	2,48±0,11	4,48±0,14	2,98±0,28*	3,22±0,09*
МДА сыворотки крови, нмоль/мл	1,22±0,17	2,11±0,18	1,65±0,12*	1,94±0,15
Каталазная активность сыворотки крови, мг Н ₂ О ₂	3,36±0,22	2,17±0,16	2,87±0,22*	2,71±0,13*
СОД, мкмоль/л	8,46±0,24	5,12±0,36	6,44±0,28*	6,14±0,48*
14 сутки				
МДА, нмоль/г ткани	2,28±0,11	3,18±0,12	3,00±0,11	3,14±0,16
МДА сыворотки крови, нмоль/мл	1,22±0,17	2,63±0,21	1,88±0,16*	1,90±0,14*
Каталазная активность сыворотки крови, мг Н ₂ О ₂	3,36±0,22	1,75±0,18	3,50±0,28*	2,70±0,24*
СОД, мкмоль/л	8,46±0,24	4,22±0,28	5,84±0,16*	5,12±0,38*

Примечание: * – означает, что различия достоверны по отношению к контролю при $P < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований показали (табл.1), что введение животным этанола в указанной дозе сопровождается усилением процессов ПОЛ в гомогенате ткани печени. Так, на 7 сутки эксперимента у животных контрольной группы по сравнению с данными у интактных животных, в сыворотке крови и гомогенате ткани печени отмечается повышение содержания МДА в 1,8 раза, а на 14 сутки 2 и 1,4 раза, соответственно. Ускорение процессов ПОЛ в печени крыс, вероятно, связано с трансформацией этанола энзимами, локализованными на эндоплазматическом ретикулуле гепатоцитов, с образованием высокореакционноспособных и токсичных производных. Образовавшиеся агрессивные метаболиты инициируют процессы ПОЛ, нарушают проницаемость клеточных и субклеточных мембран, в результате чего происходит дезориентация ферментных систем, ухудшение метаболических процессов в печени [3,8]. Интенсификация ПОЛ в клеточных мембранах печени животных сопровождается снижением эндогенной системы антиокислительной защиты, на что указывает снижение СОД и каталазной активности сыворотки крови на 7 и 14 сутки наблюдения на 39%, 50% и 35%, 48% соответственно.

Курсовое введение белым крысам фитосредства "алкофоб" в указанной дозе значительно снижало токсическое действие этанола, о чем свидетельствовало достоверное снижение интенсивности ПОЛ в печени. В частности, содержание МДА на 7 и 14 сутки уменьшалось в гомогенате ткани печени и сыворотке крови у белых крыс, получавших наряду с этанолом, отвар "алкофоба", на 33% и 22%, 28% по сравнению с аналогичными показателями у крыс контрольной группы (табл.1).

Наряду с этим, на 7-14 сутки на фоне введения данного фитосредства отмечалось восстановление активности сыворотки крови СОД на 25%, 38% соответственно и повышение активности каталазы на 32% и 50% соответственно, что свидетельствует об

увеличении потенциала антиокислительной активности сыворотки крови.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что фитосредство "алкофоб" обладает гепатопротекторным действием, и не уступает по действию препарату сравнения холосас, а в некоторых случаях превосходит его по эффективности. С выявленным свойством, очевидно, связана его эффективность при многих заболеваниях. Свойство исследуемого средства предотвращать этаноловое повреждение печени реализуется гармоничным сочетанием в нем действующих биологически активных веществ, способных подавлять ПОЛ и предупреждать деструкцию мембран.

Мембранозащитный эффект фитосбора "алкофоб", на наш взгляд, обусловлен непосредственным влиянием флавоноидных соединений данного лекарственного средства, и может быть объяснен характером метаболических защитных реакций фенольных соединений. Так, при взаимодействии свободных радикалов с флавоноидами образуются радикалы, неспособные продолжать свободнорадикальный процесс [1,3,8,11]. Кроме того, фенольные соединения растительного происхождения способны не только нейтрализовать свободные радикалы, но и одновременно взаимодействовать с другими ингибиторами и восстанавливать активность более сильного ингибитора. Вследствие этого уменьшается «расход» эндогенных антиоксидантов в организме, что способствует более рациональному использованию внутренних резервов антиоксидантов [2,7,11].

Таким образом, можно полагать, что гепатопротекторное действие фитосредства "алкофоб" обеспечивает стабилизацию мембранных структур гепатоцитов, создает условия для проявления фармакологического действия для других биологически активных веществ и тем самым предупреждает, очевидно, развитие синдромов цитолиза и холестаза при этаноловом повреждении печени.

PHARMACOTHERAPEUTIC EFFECTIVENESS OF THE COMPLEX VEGETABLE PHITOMEANS "ALCOPHOB" IN ETHANOL-INJURED LIVER

Zh.B. Dashinamzhilov, A.A. Oil, S.M. Nikolaev

(Institute of General and Experimental Biology, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, Ulan-Ude)

The hepatoprotective and antioxidant action of the complex vegetable phitomeans "alcophob" is experimentally shown in hepatitis, caused by ethanol. It is revealed, that the course introduction of decoction of "alcophob" inhibites processes of lipid peroxidation, stimulates chologenic and cholagogic functions of liver, contributes to activation of intracellular regenerative processes and normalizes morphofunctional status of the liver.

Литература

1. Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений. – Киев, 1976. – 260 с.
2. Барабой В.А. Антиоксиданты и здоровье // Валеология: диагностика, средства и практика обеспечения здоровья. – СПб., 1993. – С.107-114.
3. Блюгер А.Ф., Майоре А.Я. Современное состояние проблемы клеточной и субклеточной экспериментальной патологии печени // Клеточная и субклеточная экспериментальная патология печени. – Рига, 1982. – С.5-7.
4. Бобенко Г.А., Гайнацкий М.Н. Определение активности каталазы в эритроцитах и сыворотке крови йодметрическим методом // Лаб. дело. – 1976. – №3. – С.157-158.
5. Государственная фармакопея СССР: вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. М.З. СССР. – 11-е изд., доп. – М: Медицина, 1990. – 400 с.
6. Мансурова И.Д., Олимова С.О. Активность микросомальной этанооксидающей системы при алкогольной интоксикации // Экспериментальная гепатология. – Рига: Зинатне, 1985. – С.41.
7. Николаев С.М. Экспериментальная фармакотерапия антиоксидантами повреждений печени // Фармакол. и токсикол. – 1983. – №1 – С.79-81.
8. Николаев С.М. Растительные лекарственные препараты при повреждениях гепатобилиарной системы. – Новосибирск: Наука, 1992. – 153 с.
9. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. – М., 1977. – С.66-68.
10. Темирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лаб. дело. – 1981. – №4. – С.209-211.
11. Чевари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах // Лаб. дело. – 1985. – №11. – С.678-681.
12. Sreejayan Nair, Rao Mysore N.A. Free radical scavenging activity of curcuminoids // *Arzneim. – Forsch.* – 1996. – Vol.46, N.2 – P.169-171.

© ЮГДУРОВА Е.Д., НИКОЛАЕВА Г.Г., НАГАСЛАЕВА Л.А., НИКОЛАЕВ С.М., МАРКАРЯН А.А. –

МЕТОДИКА УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЯ В КОЛИЧЕСТВЕННОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ЧАЕ "БАЙКАЛЬСКИЙ-6"

Е.Д. Югдурова, Г.Г. Николаева, Л.А. Нагаслаева, С.М. Николаев, А.А. Маркарян.

(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г.Улан-Удэ, директор – чл.-корр. РАН, проф. В.М. Корсунов)

Резюме. Разработана биологически активная добавка к пище в виде чая, для профилактики заболеваний мочевыводящей системы, в состав которой входят официнальные лекарственные растения. Для стандартизации выбрана методика количественного определения суммы флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии.

Ключевые слова: УФ-спектрофотометрия, методика количественного определения суммы флавоноидов, "Байкальский" чай.

Поиск и разработка новых эффективных средств, предназначенных для профилактики и лечения заболеваний почек, обусловлены широким распространением, особой тяжестью их течения, приводящих к потере трудоспособности населения [3,4,10].

Актуальность разработки лекарственных препаратов из растительного сырья, обладающих малой токсичностью и не оказывающих побочные действия при длительном применении, продиктована многообразием патогенеза заболеваний почек [3]. Для профилактики и лечения заболеваний почек целесообразно создание комплексных фитопрепаратов, обеспечивающих адекватность терапии в соответствии с поливалентным механизмом повреждений почек [8,10]. Заслуживает вни-

мания опыт зарубежных фирм по выпуску лечебных чаев, представляющих собой легко растворимые в воде комплексы биологически активных соединений из лекарственных растений.

На основании вышеизложенного нами была разработана биологически активная добавка к пище, в виде чая, обладающая противовоспалительной, антимицробной, спазмолитической, диуретической активностью, состоящая из смеси лекарственных растений: травы горца птичьего, листьев брусники обыкновенной, толокнянки обыкновенной и крапивы двудомной, цветков ноготков лекарственных.

В последние годы для вновь создаваемой продукции предъявляется высокая степень стандартизации, как для лекарственных сборов, так и для

чаев [2,7,9]. В связи с этим, нами предложена методика стандартизации сбора, основанная на спектрофотометрическом определении суммы флавоноидов, поскольку флавоноиды являются доминирующей группой биологически активных веществ, входящего в состав сбора, во многом обуславливая их суммарный фармакологический эффект [1].

Материалы и методы

Объектом для исследования служили образцы растений: листья брусники обыкновенной, крапивы двудомной и толокнянки обыкновенной, трава горца птичьего, цветки календулы лекарственной. Листья, цветки и траву собирали в период цветения растений.

Высушенное воздушным способом сырье, измельчали и просеивали через сито с диаметром отверстий 2-7 мм. Для исследования использовали воздушно-сухое сырье с содержанием влаги от 9,06 до 12,00%. Сгущение полученных извлечений на стадии экспериментальных исследований проводилось на вакуум-выпарном ротационном испарителе марки ИРМ-1.

Исследование качественного состава проводили методом одномерной и двумерной хроматографии на бумаге марки "Ленинградская-М", FN-16, FN-13 (Германия) и пластинках "Сорбил -УФ-254" в системах растворителей:

1. н-бутанол-уксусная кислота- вода (4:1:2);
2. уксусная кислота 15%;
3. электронные спектры соединений в УФ- и видимой областях записывали на приборах СФ-26 (Россия), UV-VIS (Германия) и Hitachi (Япония) в кюветах с толщиной поглощающего слоя 1 см.

Для регистраций УФ-спектров исследуемых веществ готовили 1-10% растворы в абсолютном этиловом спирте.

При разработке методик количественного определения были использованы хроматографически чистые вещества – стандарты: рутин-стандарт (ФС 42 –2508-87, ВИЛР).

Разработке методики количественного определения предшествовала работа по изучению поглощений в УФ-области спектра водного и водно-спиртового извлечений.

Для этого были приготовлены: водное и водно-спиртовое извлечение по следующей методике:

Около 10,0 г воздушно-сухого сырья чая "Байкальский-6" помещают в колбу объемом 200 мл, прибавляют 70 мл 70%, этилового спирта или 70 мл воды очищенной, присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане в течение 1 часа с момента закипания водной или водно-спиртовой смеси в колбе. После охлаждения смесь фильтруют в мерную колбу вместимостью 100 мл через бумажный фильтр и объем доводят соответствующим растворителем до метки (раствор А).

1 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 50,0 мл, доводят соответствующим растворителем до метки и перемешивают.

Спектр поглощения полученного раствора снимают в диапазоне длин волн 210-400 нм на саморегистрирующем спектрофотометре ГЕЛИОС

(USU) в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно снимают УФ спектры раствора РСО рутин в 70% этиловом спирте.

Для приготовления рабочих стандартных образцов: 0,05 г (точная навеска) РСО рутин, помещают мерные колбы объемом 100 мл, прибавляют 50 мл 70% спирта этилового и перемешивают до растворения рутин и доводят до метки тем же растворителем.

1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу объемом 100 мл, прибавляют 50 мл 70% этилового спирта, перемешивают и доводят тем же растворителем до метки.

Результаты и обсуждение

Для разработки методики количественного определения нами проведена работа по изучению поглощений в УФ-области спектра водного и водно-спиртового извлечений, полученных вышеописанными методами.

Результаты проведенных исследований приведены в таблице 1, и на рисунках 1 и 2.

Согласно полученным данным, приведенным в таблице 1 и рисунках 1 и 2 можно сделать следующие выводы, что спектры поглощения водного извлечения и извлечения 70 % этанолом отличаются наличием максимума поглощения при длине волны 268 нм.

Таблица 1.

Результаты спектрофотометрического исследования водно-спиртового и водного извлечений чая "Байкальский-6"

УФ-спектры поглощения	Максимумы, нм	Идентифицировано
Извлеч. 70% этанолом	—	282 нм
Водное извлечение	—	268 нм 283 нм
Рутин	256 нм	258 нм 290 нм
	359 нм	358 нм

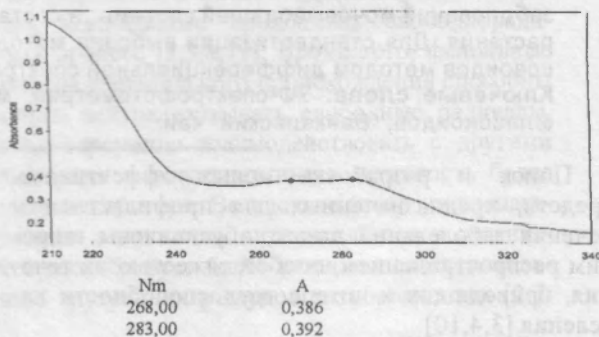


Рис. 1. УФ-спектры поглощения водного извлечения чая "Байкальский-6"

Наличие полос поглощения при 250-290 и 320-380 нм характерны для соединений флавонов и флавонолов [5]. Следовательно можно сделать вывод, что в водном и водно-спиртовом извлечениях из чая "Байкальский-6" обнаружены флавоноидные вещества и фенолкарбоновые кислоты, что

согласуется с данными исследований методом хроматографии в тонком слое сорбента.

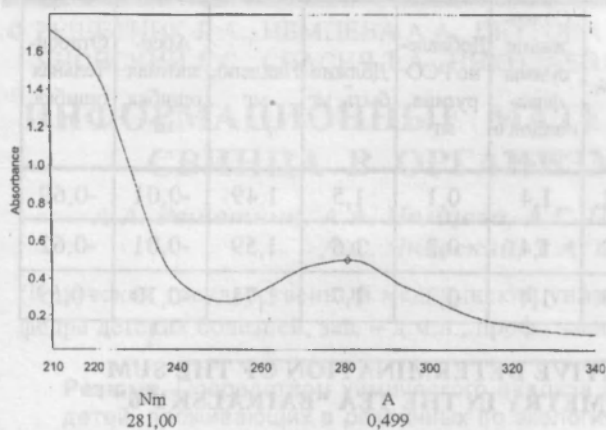


Рис.2. УФ – спектры поглощения извлечения из чая Байкальского 70% спиртом

В целях унификации методики количественного определения суммы флавоноидов, выбран в качестве стандартного вещества – рутин, как доминирующий компонент.

В основу разрабатываемой методики положен спектрофотометрический метод после реакции комплексообразования суммы флавоноидов со спиртовым раствором хлористого алюминия [5].

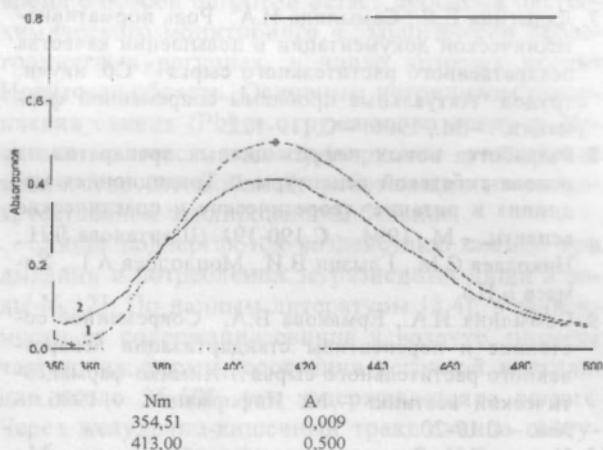


Рис.3. Дифференциальные спектры поглощения спиртового извлечения и стандартного раствора: 1 – РСО рутин с алюминия хлоридом; 2 – исследуемого раствора с алюминия хлоридом

При образовании комплекса наблюдается bathochromный сдвиг 1 полосы поглощения флавоноидов от 300-350 нм до 380-400 нм. Эта область достаточно удалена от спектров поглощения других фенольных соединений, содержащихся в исходном сырье. Чтобы исключить влияние сопутствующих окрашенных веществ, входящих в состав испытуемого чая, используется метод дифференциальной спектрофотометрии: раствор сравнения содержит те же компоненты, что и испытуемый, за исключением хлорида алюминия, а спектр приобретает четкий вид с ясно выраженным максимумом поглощения (рис.3).

Методика количественного определения суммы

флавоноидов методом спектрофотометрии

Сырье измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм (ТУ 23.2.2068-89).

Около 1,0000 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл 60% этилового спирта. Колбу присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане в течение 1 часа, периодически встряхивая для смывания частиц сырья со стенок. Затем извлечение процеживают через вату в мерную колбу вместимостью 100 мл, избегая попадания частиц сырья на вату. Вату помещают в колбу для экстрагирования, прибавляют 30 мл 60% этилового спирта и экстрагируют на кипящей водяной бане в течение 30 мин. Экстракцию повторяют в тех же условиях дважды, процеживая извлечение в ту же мерную колбу. После охлаждения объем извлечения доводят 60% этиловым спиртом до метки и перемешивают (испытуемый раствор).

В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, прибавляют 2 мл 2% раствора алюминия хлорида в 95% этиловом спирте и доводят объем тем же спиртом до метки, перемешивают и через 40 мин. измеряют оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 413 нм в кювете с толщиной слоя жидкости 10 см.

В качестве раствора сравнения используют раствор: 1 мл испытуемого раствора; 0,1 мл разведенной уксусной кислоты доводят 95% этиловым спиртом до метки в колбе вместимостью 25 мл.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО рутин, приготовленного аналогично испытуемому раствору.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D^* \cdot m \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100}{D \cdot m^* \cdot 100 \cdot (100 - W)},$$

где D^* – оптическая плотность испытуемого раствора; D – оптическая плотность РСО рутин; m^* – масса сырья в граммах; m – масса РСО рутин в граммах; W – потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

Метрологическая характеристика методики количественного определения суммы флавоноидов представлена в таблице 2.

Таблица 2

Метрологическая характеристика методики количественного определения суммы флавоноидов в чае в пересчете на РСО рутин

f	X	S	P, %	$t_{(P, D)}$	Δx	E, %
10	1,45	0,02	95	2,78	0,024	$\pm 0,76$

Как видно из данных таблицы, относительная ошибка единичного определения с 95% вероятностью составляет: +0,76. Отсутствие систематиче-

ской ошибки методики доказано при помощи опытов с добавками при помощи ГСО рутина в навеску сырья. Результаты анализа представлены в таблице 3.

На основании "опытов с добавками" можно сделать вывод, что относительная ошибка опыта находится в пределах случайной ошибки предложенной методики, что свидетельствует об отсутствии систематической ошибки при определении суммы флавоноидов в чае в пересчете на РСО рутин.

Таблица 3
Результаты опытов с добавками РСО рутин

№	Содержание суммы флавоноидов в чае, мг	Добавлено РСО рутин, мг	Должно быть, мг	Найдено, мг	Абсолютная ошибка, мг	Относительная ошибка, %
1.	1,4	0,1	1,5	1,49	-0,01	-0,69
2.	1,4	0,2	1,6	1,59	-0,01	-0,62
3.	1,4	0,3	1,7	1,71	-0,10	+0,59

WORKING OUT THE METHOD OF QUANTATIVE DETERMINATION OF THE SUM OF FLAVANOID BY UV-SPECTROPHOTOMETRY IN THE TEA "BAIKALSKY-6"

E.D. Yugdurova, G.G. Nikolaeva, L.A. Nagaslaeva, S.M. Nikolaev, A.A. Markaryan

(Institute of General and Experimental Biology, Sub. Dep. of PAS. Ulan-Ude-City)

The tea, the biological active additive to the food was worked out for preventive treatment of diseases of urogenital system. The method of quantitative determination of the sum of flavanoid by UV-spectrophotometry was chosen for standardization.

Литература

1. Азизов И.К. Анализ и контроль качества лекарственных веществ с использованием спектральных методов анализа в видимой области спектра. – Дисс. на соиск. уч. степ. докт. фарм. наук. – М., 1993. – 222 с.
2. Акашкина Л.В., Российская Г.И., Лякина М.Н. Разработка и стандартизация фитопрепаратов // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения / Матер. 2-го Междунар. съезда, Санкт-Петербург – Валаам, 29 июня-2 июля.
3. Борисов И.А. Пиелонефрит // Нефрология / Под ред. И.Е. Тареева. – М. – 2000. – С.383-400.
4. Вельтищев Ю.Е., Юрьева Э.А., Баландина Е.К. Хронический пиелонефрит у детей. – М., 1980. – С.32-33.
5. Ермакова В.А., Самылина И.А., Баландина И.А. Вопросы стандартизации лекарственного растительного сырья // Лекарственные растения ботанического сада / Матер. тез. науч. конф., посв. 50-летию ботанического сада ММА им. И.М. Сеченова. – М.: Издательский дом "Русский врач". – 1996.
6. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения (Статистический справочник). – М., 1995; 1999; 2000.
7. Ладыгина Е.Я., Самылина И.А. Роль нормативно-технической документации в повышении качества лекарственного растительного сырья // Сб. научн. трудов "Актуальные проблемы современной фармации". – М., 1996. – С.119-122.
8. Разработка новых нефрозащитных препаратов на основе тибетской рецептуры // Традиционная медицина и питание: теоретические и практические аспекты. – М., 1994. – С.190-191. (Шантанова Л.Н., Николаев С.М., Глызин В.И., Мондодоев А.Г., Хамаев Б.И.).
9. Самылина И.А., Ермакова В.А. Современное состояние и перспективы стандартизации лекарственного растительного сырья // Химико-фармацевтический вестник. – М: Информация. – 1996. – №6. – С.19-20.
10. Ужегов Г.Н. Здоровье мочеполовой системы. – М.: Книжный дом "АНС", 1999. – С.7-8.

© РЕШЕТНИК Л.А., НЕМЦЕВА А.А., ПЕТРОВА А.Г., ГОНЧАРОВА Н.Н., УТЕНКОВА Т.Г., ЯНОВСКИЙ Л.С., СПАСИЧ Т.А., НИКОЛАЕВА Л.А. –

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ ПО БИОКУМУЛЯЦИИ СВИНЦА В ОРГАНИЗМЕ ДЕТЕЙ Г. ИРКУТСКА

Л.А. Решетник, А.А. Немцева, А.Г. Петрова, Н.Н. Гончарова, Т.Г. Утенкова, Л.С. Яновский, Т.А. Спасич, Л.А. Николаева.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.б.н., проф. А.А. Майборода, кафедра детских болезней, зав. – д.м.н., проф., засл. врач РФ Л.А. Решетник)

Резюме. Посредством химического анализа крови, волос, зубов определен уровень свинца у детей, проживающих в различных по экологической нагрузке районах г. Иркутска. Результаты исследования крови показали, что повышенный и высокий уровень свинца в условно "грязном" районе имеют 35% детей. При сравнении концентрации свинца в волосах и зубах детей г. Иркутска и других индустриальных городов России обнаружены близкие результаты, соответствующие "уровню озабоченности". Показана зависимость концентрации свинца в организме детей от места проживания.

Ключевые слова: тяжелые металлы, свинец, кровь, дети, Иркутская область.

Современная индустриализация городов ведет к постоянному увеличению содержания в окружающей среде высокотоксичных веществ, среди которых одно из первых мест занимают тяжелые металлы, в частности свинец [1,5,12]. В настоящее время с особой остротой встает проблема биогеохимического мониторинга в экологически неблагоприятных регионах, в число которых входит Иркутская область. Основным источником поступления свинца (Pb) в окружающую среду г. Иркутска является неконтролируемое увеличение количества автомобилей, работающих на низкокачественном этилированном бензине.

Люди подвергаются воздействию свинца при дыхании и потреблении загрязненной пищи и воды [6,12]. По данным литературы [3,4], в зависимости от содержания свинца в воздухе, размера частиц, их формы, состояния легочной вентиляции около 35-60% его задерживается в легких. Через желудочно-кишечный тракт свинца поступает около 5-10%. Установлено, что низкое содержание фосфора, кальция, железа и белка в пищевом рационе увеличивает всасывание свинца [3,10]. Поглощенный свинец поступает в кровь и распределяется в органах и тканях в зависимости от их кровоснабжения и тропности к металлу. При свинцовом токсикозе поражаются в первую очередь органы кроветворения, нервная система, органы чувств, почки и сердечно-сосудистая система [4,10,12,13]. У детей наиболее уязвимы для свинца кроветворная и нервная системы, что клинически проявляется анемией, нарушением психомоторного развития, синдромом минимальных мозговых дисфункций, включающим гиперактивность с дефицитом внимания и снижением индекса интеллектуальности IQ [7,13].

Основным показателем оценки воздействия свинца на состояние здоровья детей является уровень его содержания в крови [1,8,9]. Центром по

контролю за заболеваниями США (CDC) предложен, а Комитетом экспертов ВОЗ подтвержден (1997 г.), допустимый уровень свинца в крови 10 мкг/дл. Для оценки уровня накопления свинца в крови детей используются, как правило, принятые в США официальные медицинские нормативы:

– уровень свинца крови 0-9 мкг/дл оценивается как не опасный и не предполагает указания на отравление свинцом;

– уровень свинца в крови 10-14 мкг/дл – относится к пограничной зоне. Если уровень находится в таком диапазоне, это может привести к проблемам в обучении и поведении детей;

– уровень свинца 15-19 мкг/дл расценивается как повышенный. Клинически проявляется в виде астенического синдрома (головные боли, повышенная утомляемость, ухудшение памяти) и уратурии. Свинец в крови необходимо измерять каждые три месяца;

– 20-44 мкг/дл расцениваются как высокий уровень. Некоторые из этой категории детей нуждаются в лечении;

– диапазон уровня свинца в крови 45-69 мкг/дл может быть опасным для жизни без своевременного вмешательства;

– содержание свинца более 70 мкг/дл в крови требует неотложного медицинского вмешательства. При отсутствии лечения возможны эпилептические припадки, кома и летальный исход.

Однако известно, что негативное влияние свинца на рост, интеллектуальное развитие и слух наблюдается и при более низких его концентрациях [1,5,12]. Концентрация свинца в крови детей, превышающая 10 мкг/дл, в последние годы рассматривается как "настораживающий уровень", свидетельствующий о возможной токсической задержке психического развития.

Для оценки содержания свинца в биосредах человека также проводится исследование волос и

зубной ткани. Хотя в докладе Комитета экспертов ВОЗ указывается, что волосы не являются информативным показателем воздействия свинца, многие авторы считают, что концентрация химических элементов в волосах отражает их тканевое содержание, в то время как их содержание в крови контролируется гомеостатически и изменяется уже в далеко зашедших случаях заболевания [10, 12]. К тому же ценность исследования волос определяется простотой и неинвазивностью получения исследуемого материала, что особенно важно в педиатрической практике, а также при скрининговых исследованиях.

Согласно критериям, утвержденным Минздравом России в 1992 году, биологически допустимым уровнем содержания свинца в волосах детей считается 9 мкг/г [9]. Вместе с тем, по оценкам западных исследователей, "уровни озабоченности" (concern levels) содержания свинца составляют при концентрации его в волосах: для детей 3 мкг/г и более; для взрослых 6 мкг/г и более [14].

Количество свинца в зубных тканях является маркером продолжительного воздействия элемента [12]. По данным ученых из Германии [9] различия в значении показателя интеллектуальности IQ и показателей психомоторного состояния детей отмечены среди детей с содержанием свинца в зубах выше 10 мкг/г.

На основании Законов РФ "Об охране окружающей среды" от 19.12.1991г., "Об охране здоровья граждан" от 22.07.1993г. впервые в России провозглашено право граждан на охрану здоровья от неблагоприятных факторов окружающей среды, а также на информацию о негативных факторах, влияющих на здоровье. В этой связи во многих регионах России, как и во всем мире, ведется мониторинг содержания свинца в почве, растениях, биосубстратах человека. Службой санэпиднадзора, управлением по охране природы, научно-исследовательскими учреждениями Иркутской области разработаны подробные информационные материалы по внешним объектам, однако исследования по воздействию свинца на человека и, особенно, на детей единичны (А.Г. Петрова, Л.А. Решетник, О.В. Прокопьева). Поэтому, начиная с 1995 года по настоящее время, нами ведется оценка уровня содержания свинца в детском организме.

Целью настоящей работы было определение накопления свинца в крови, волосах и зубах детского населения г. Иркутска и сопоставление полученных данных с результатами известных исследований в России и разных странах мира.

Материалы и методы

Проведены исследования концентрации свинца в крови у детей, проживающих в экологически неблагоприятном по уровню свинцовой нагрузки районе г. Иркутска в сравнении с относительно благополучным районом города. Обследовано 119 детей с заболеваниями мочевыделительной системы, такими как хронический пиелонефрит и обменные нефропатии. Работа проводилась на ба-

зе Областной Детской Клинической больницы и детской поликлиники №3. Отбор проб и пробоподготовку осуществляли в соответствии с действующими методическими рекомендациями и ГОСТ Р 8.563-96. Забор и хранение анализов крови проводилось в обычной лабораторной посуде, из-за отсутствия специализированных образцов. Свинец определялся полярографическим методом на универсальном полярографе ПУ-1 (Россия) с ртутно-капельным электродом в Центральной научно-исследовательской лаборатории Иркутского государственного медицинского университета. Метод основан на регистрации полярограмм, представляющих собой зависимость тока, проходящего через электролитическую ячейку, от потенциала ртутно-капельного электрода [8].

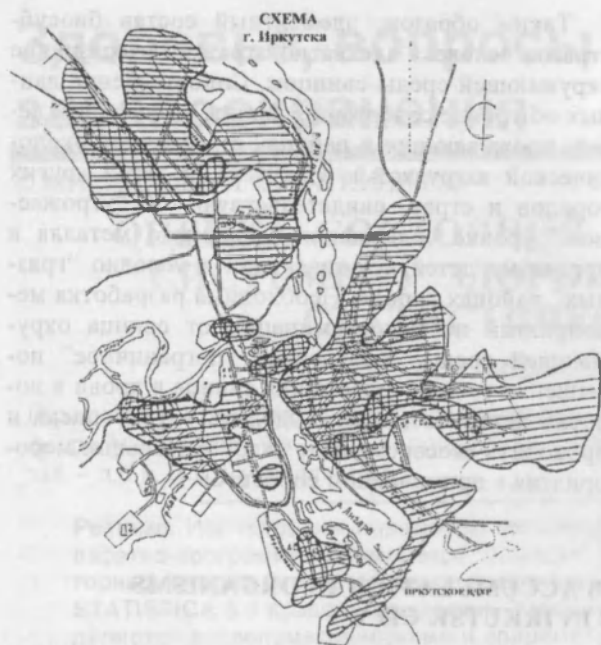
Также нами было отобрано 280 образцов проб волос детей на концентрацию свинца, из них 87 (31%) – проживало в условно "грязном" районе (Кировский район г. Иркутска, а также улицы, прилегающие к оживленным автотрассам) и 193 (68,9%) ребенка в условно "чистых" микрорайонах "Юбилейный" и "Солнечный". Данная группа включала как практически здоровых детей, так и детей с различными заболеваниями (алопеция, обменные нефропатии, атопический дерматит). Волосы для анализа состригали с 3-5 участков затылка, длина волос составляла 2-4 см, масса общей навески была в пределах 150-300 мг. Исследование проводилось методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной аргонной плазмой в научно-медицинском центре биотической медицины (г. Москва).

Отбор проб выпавших молочных зубов осуществлялся в детских стоматологических поликлиниках. Всего обследовано 36 детей, из них 16 (44,4%) – из условно "грязного" района г. Иркутска и 20 (55,5%) – из "чистого". На кафедре физических методов анализа Иркутского государственного университета определялся свинец в зубах методом атомно-абсорбционной спектроскопии.

Использованы методы математической статистики, проведена компьютерная обработка данных с помощью программы Microsoft Excel. Сравнивали между собой по средним с помощью критерия *t*. Разницу сравниваемых показателей считали достоверной при $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Проведенное исследование почв в различных районах г. Иркутска показало, что наибольшая концентрация свинца обнаруживается на территориях, прилегающих к автомагистралям – 145 мг/кг, когда предельно-допустимая концентрация элемента составляла 30 мг/кг. Пятнистое техногенное загрязнение почв свинцом представлено на карте г. Иркутска (рис.1). На рисунке четко видно, что свинец в концентрациях выше ПДК встречается практически по всей территории города, но выше СПДК, главным образом в местах с интенсивным движением автотранспорта. Это такие районы как Кировский, улица Джамбула, район аэропорта, предместье Рабочее.



▬ – превышение ПДК; ▨ – превышение 5 ПДК.

Рис.1. Загрязнение почв свинцом. ПДК=32,0 мг/кг

Результаты исследования крови показали, что в 41% случаев дети из условно “грязного” района имели уровень содержания свинца в пределах допустимых значений – до 10 мкг/дл. Пограничный уровень содержания свинца (10-14 мкг/дл) отмечен в 24% случаев у детей из этой группы, повышенный (15-19 мкг/дл) – в 20%, высокий (20-44 мкг/дл) – в 15% с максимальным значением 28,4 мкг/дл. Средний уровень содержания свинца у детей, проживающих в этом районе, составил $12,75 \pm 0,89$ мкг/дл. В то время, как у детей из условно “чистого” района средние уровни содержания свинца были ниже допустимого уровня и равнялись $4,15 \pm 0,67$ мкг/дл. Известно, что даже невысокое содержание свинца в окружающей среде оказывает биологическое воздействие на детский

организм, которое проявляется поражением паренхимы почечной ткани в виде оксалатно-кальциевой нефропатии и интерстициального нефрита [2]. В связи с тем, что нами проводился селективный скрининг детей, высокий уровень свинца в крови возможно мог быть связан с нарушением выделительной функции почек. Учитывая это, при сравнении полученных данных с известными данными ряда исследователей нами установлено, что средний уровень содержания свинца у детей загрязненного района г. Иркутска соответствует показателям индустриальных городов России, в частности Санкт-Петербурга и других странах – как то, Англия, США.

При определении уровня содержания свинца в волосах обнаружено, что у детей, проживающих в условно “грязном” Кировском районе и улицах, прилегающих к оживленным автотрассам, его уровень был выше, по сравнению с детьми из условно “чистого” района. Так содержание свинца, в волосах детей Кировского района составило в среднем $4,64 \pm 1,09$ мкг/г ($p < 0,01$), а в условно “чистых” микрорайонах – $1,19 \pm 0,19$ мкг/г ($p < 0,001$). Приведенные значения соответствуют показателям уровня содержания свинца в волосах детей таких городов как Нижний Новгород, Саратов и относятся к “уровню озабоченности”.

Проведенные исследования зубов соответствовало нашим предыдущим результатам. У детей 4-10 лет, проживающих в условно “грязном” районе г. Иркутска, средняя концентрация свинца равнялась $6,48 \pm 0,41$ мкг/г ($p < 0,001$), а в условно “чистом” – $2,83 \pm 0,51$ мкг/г ($p < 0,001$). Анализируя наши данные, можно сказать о том, что дети из условно “грязного” района г. Иркутска относятся к угрожаемым по интоксикации свинцом и развитию заболеваний со стороны органов кроветворения, мочевыделительной и нервной систем, а также сердечно-сосудистой.

В США, Англии и в г. Санкт-Петербурге проведены популяционные обследования населения,

Таблица 1.

Сравнительный анализ уровня содержания свинца в биосредах детей в ряде городов России и других стран

Наименование территории, страны	Возраст детей	Средний уровень содержания свинца в биосредах			Литературный источник
		в крови, мкг/дл	в волосах, мкг/г	в зубах, мкг/г	
Г. Иркутск	7-12				
Условно “грязный” район		$12,75 \pm 0,89^*$	$4,64 \pm 1,09^{**}$	$6,48 \pm 0,41^*$	
Условно “чистый” район		$4,15 \pm 0,67^*$	$1,19 \pm 0,19^*$	$2,83 \pm 0,51^*$	
Москва	7-14	–	$2,67 \pm 0,74$	–	12
Санкт-Петербург	6-8	2,6-15,3	–	$16,5 \pm 1,4$	9
Нижний Новгород	5-7	–	$4,4 \pm 0,46$	–	12
Саратов	5-7	–	$5,33 \pm 1,52$	–	12
США (национальное исследование 1976-1980 г.г. 1988-1991 г.г.)	7-12	15,0 3,0	2,0-4,0	6,0-11,0	5,11
Англия	6-12	$12,8 \pm 4$	–	8,0	9

Примечание: * – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$

в связи с повышенным интересом к данной проблеме. По данным национального исследования в США, в 2% случаев у американцев уровень содержания свинца в крови с 1976 по 1981 гг. равнялся 15 мкг/дл. Прделанные комплексные мероприятия по оздоровлению внешней среды позволили им к 1991 году добиться снижения уровня содержания свинца в крови населения до 3 мкг/дл. Близкие к этому значения отмечаются у жителей Англии и г. Санкт-Петербурга. Уровень содержания свинца в зубах профессионально занятого населения г. Санкт-Петербурга, проживающего вблизи автомагистралей, составило 16,5 ± 1,4 мкг/г (табл. 1).

В таких индустриальных городах как Нижний Новгород и Саратов отмечаются подобные тенденции на основании исследований уровня содержания свинца в волосах.

THE INFORMATION MATERIALS ON PB ACCUMULATION IN ORGANISMS OF CHILDREN LIVING IN IRKUTSK CITY

L.A. Reshetnik, A.A. Nemtseva, A.G. Petrova, N.N. Goncharova, T.G. Utenkova, L.S. Ianovsky, T.A. Spasich, L.A. Nikolaeva.

(Irkutsk State Medical University)

The level of plumbum in children, living in different ecological districts of Irkutsk city, was defined by means of chemical analysis of blood, hair and teeth. The results of the investigation of blood have shown that 35% of children have "high" and "higher" Pb level in the conditionally "dirty" region. Comparing Pb concentrations in hair and teeth of children between Irkutsk and other industrial cities in Russia shows close results corresponding to the level of "preoccupation". The concentration of Pb in children's organisms depends on the place of living. In article, data of neonatal screening on inborn hypothyreosis is analyzed and generalized.

Литература

1. Быков А.А., Ревич Б.А. Оценка риска загрязнения окружающей среды свинцом для здоровья детей в России // Медицина труда и пром. экология. – 2001. – №5. – С.6-10.
2. Ефимова А.А., Нежданова М.В., Сергеева Т.В. Состояние органов мочевой системы у детей, проживающих в загрязненном свинцом районе // Педиатрия. – 1996. – №5. – С.71-73.
3. Колбасов С.Е. Основные направления патогенеза токсического действия свинца // Свинец и здоровье детей: диагностика, лечение, профилактика. Сб. статей. – СПб., 1996. – С.43-45.
4. Корбакова А.И., Соркина Н.С., Молдодкина М.М. Свинец и его действие на организм // Медицина труда и пром. экология. – 2001. – №5. – С.29-33.
5. Ливанов Г.А., Соболев М.Б., Ревич Б.А. Свинцовая опасность и здоровье населения: клиника, диагностика и лечение токсического действия // Свинец и здоровье детей: диагностика, лечение, профилактика. Сб. статей. – СПб., 1996. – С.18-26.
6. Мудрый И.В. Тяжелые металлы в системе почва-растение-человек // Гиг. и сан. – 1997. – №1. – С.14-16.
7. Намазбаева З.И., Кулкыбаев Г.А., Джангозина Д.М. Информационное значение биокумуляции металлов в волосах у детей дошкольного возраста // Гиг. и сан. – 1999. – №1. – С.34-36.
8. Петрова А.Г. Влияние эколого-гигиенической обстановки на распространенность и патогенетические особенности течения хронического пиелонефрита у детей: Дисс. ... канд. мед. наук. Педиатрия. – Иркутск. 2002.
9. Ревич Б.А. Биомониторинг свинца как показатель свинцовой экспозиции // Свинец и здоровье детей: диагностика, лечение, профилактика. Сб. статей / Под ред. С.П. Нечипоренко – Санкт-Петербург, 1999. – С.76-85.
10. Решетник Л.А. Клинико-гигиеническая оценка микроэлементных дисбалансов у детей Прибайкалья: Автореф. ... докт. мед. наук. Гигиена, педиатрия. – Иркутск, 2000.
11. Решетник Л.А. Хронические болезни химической природы у детей в Восточной Сибири // Современные проблемы педиатрии и детской хирургии / Сб. статей. – Иркутск, 1998. – С.19-24.
12. Скальный А.В., Быков А.Т., Лимин Б.В. Диагностика, профилактика и лечение отравлений свинцом / Пособие для врачей. – М., 2002.
13. Чухловина М.Л. Свинец и нервная система. // Гиг. и сан. – 1997. – №5. – С.39-42.
14. Pangborn J. Mechanisms of detoxification and procedures for detoxification. Chicago: Doctor's Data, 1994. – 143 p.

Здоровье, вопросы практического здравоохранения

© МИХАЙЛОВА Л.А., ВЯТКИНА Г.Я. –

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ НА ОСНОВЕ СТАТИСТИЧЕСКОГО ПОДХОДА

Л.А. Михайлова, Г.Я. Вяткина.

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.И. Прохоренков, кафедра физиологии, зав. – д.м.н., проф. Ю.И. Савченков, кафедра медицинской и биологической физики, зав. – д.б.н. В.Г. Суховольский)

Резюме. Исследованы параметры внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы на аппаратно-программном комплексе "Valenta+" у 225 здоровых детей 7-12 лет. Проведенный факторный анализ (метод главных компонент) с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 5.0 позволил выделить 2 главные компоненты. Первая главная компонента определяется антропометрическими и спирометрическими показателями ребенка. Вторая главная компонента описывает ритмичность работы сердца ребенка и характеризует особенности вегетативной нервной системы. Распределение здоровых детей младшего и среднего школьного возраста в координатах этих двух главных компонент представляет собой единый массив с его определенными границами. Это свидетельствует об отсутствии значимых половых и возрастных отличий детей 7-12 лет и адекватности проведенного математического анализа.

Ключевые слова: здоровые дети, кардиореспираторная система, факторный и кластерный анализ.

Современный уровень развития физиологии и медицины позволяет получить широкий спектр физиологических показателей, на основе которых дается оценка функционального состояния организма. Особое значение в настоящее время придается анализу функционального взаимодействия различных его систем. Общеизвестна связь системы кровообращения и дыхания в обеспечении энергетических потребностей организма [5,8]. Указанные системы являются подсистемами единой функциональной системы транспорта и потребления кислорода – ФСТПК. Изменения в уровне функционирования любого из составных ее звеньев (легочная вентиляция, кровообращение, эритроциты, тканевое дыхание) приводит к перестройке работы этих подсистем, обеспечивая достижение полезного результата – адекватного снабжения тканей кислородом. Использование показателей кардиореспираторной системы и оценка степени напряженности ее работы позволяют оценить функциональное состояние этой системы в конкретных условиях существования [7]. С целью получения интегральной оценки исследуемой системы нами был проведен статистический анализ ряда диагностических параметров, характеризующих ее работу.

Материалы и методы

Было проведено обследование 225 детей обоих полов 7-12 лет, проживающих в одном из районов г.Красноярска. Обследованные дети не имели хронических заболеваний кардиореспираторной системы и в последние 3 месяца не болели ОРВИ. Показатели внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы были получены на аппаратно-

программном комплексе "Valenta+". Состояние ритмологических характеристик сердца были изучены с использованием метода кардиоинтервалографии (КИГ) и клиноортостатической пробы (КОСП) по А.М. Баевскому [3]. Из всего набора снятых и расчетных показателей были отобраны 36 наиболее информативных характеристик, описывающих показатели антропометрических, спирометрических, электрокардиографических, гемодинамических и ритмографических исследований. Полученный массив данных содержал значения возраста, массы, длины тела, дыхательных объемов в покое и при дыхательных нагрузках, артериального давления, минутного объема кровообращения, длительности среднего сердечного цикла в покое и после ортостатической пробы, числовые характеристики вариационных ЭКГ до и после пробы. Использование функциональных нагрузочных проб при исследовании кардиореспираторной системы (кардиоинтервалография (КИГ) и проба с задержкой дыхания) позволяют выявить функциональные резервы данной системы и оценить степень напряженности ее работы. Использование данных вариационной пульсометрии позволило сделать вывод о состоянии регуляторных систем организма [3].

Для выявления определяющих показателей, характеризующих функциональное состояние рассматриваемой системы, и исключения дублирующих параметров, был проведен факторный анализ данных с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 5.0. Для обработки полученных результатов обследования был выбран метод главных компонент. В данном методе

при оценивании факторных нагрузок в качестве критерия оптимальности используется минимум расхождения между ковариационной матрицей исходных признаков и той, которая получается после оценивания нагрузок [4].

Для точного воспроизведения корреляции и дисперсии между переменными необходимо было найти все компоненты в новых координатах [2]. С целью определения маркеров оценки функционального состояния кардиореспираторной системы ребенка требовалось выделить меньшее число общих факторов и сделать так, чтобы выделенные факторы как можно точнее приближали наблюдаемые параметры. Максимальное число факторов было выбрано нами равным трем, а минимальное – собственное значение равным одному. Из анализа были исключены все данные, имеющие пропущенные значения любой из анализируемых переменных.

Результаты и обсуждение

Проецирование массива исходных данных на полученное трехмерное пространство делает их наглядными, дает возможность классификации и сравнительного анализа исследуемых объектов [1]. Анализ изменения собственных чисел ковариационной матрицы позволяет сделать вывод о возможности сокращения размерности анализируемого пространства до $N=3$. Выделенные три компоненты объясняют 82,5% общей дисперсии рассматриваемых вариантов.

Для интерпретации полученного решения результаты факторного анализа были представлены на графике (рис. 1).

В первом выделенном факторе значимыми являются показатели, определяющие функционирование системы внешнего дыхания ребенка, значения которых являются зависимыми от антропометрических показателей обследуемого, что хорошо согласуется с результатами исследований ряда ученых [7]. Относительно второго фактора можно сказать, что весомый вклад в его определение вносят величины, характеризующие ритмичность работы сердца.

Важной характеристикой главных компонент, полученных в результате анализа, является матрица “нагрузок”. При построении главных компонент для предварительно центрированных и нормированных анализируемых переменных, элементы матрицы нагрузок определяют степень тесноты парной линейной связи между полученными главными компонентами и исходными признаками. Одновременно значения нагрузочных коэффициентов определяют удельный вес влияния нормированной главной компоненты на данный признак [6]. Из вида построенной в результате компонентного анализа матрицы факторных нагрузок следует, что первая главная компонента наиболее тесно

связана с показателями антропометрического обследования и спирометрии: массой ($a=0,77$), длиной тела ($a=0,85$), жизненной емкостью легких, измеренной на выдохе (ЖЕЛвд) ($a=0,78$), резервным объемом вдоха (Ровд) ($a=0,73$), объемом форсированного выдоха (ОФВ1) ($a=0,80$), пиковой объемной скоростью воздушного потока (ПОС) ($a=0,82$), пиковой объемной скоростью воздушного потока измеренной при вдохе (ПОСвд) ($a=0,79$), значением емкости легких при форсированном вдохе (ФЖЕЛ) ($a=0,75$). Характер приведенных переменных дает возможность считать, что первая главная компонента, характеризует состояние респираторной системы ребенка. Наряду с дыхательными объемами важную роль в значении первой главной компоненты вносят характеристики дыхательной системы, полученные при дыхательных нагрузках, что позволяет судить о ее резервах [8].

Вторая главная компонента связана с длительностью кардиоинтервала в покое (RR1) ($a=-0,87$), длительностью кардиоинтервала после ортостатической пробы (RR2) ($a=-0,83$), наиболее часто встречаемое значение кардиоинтервала в покое (Мо1) ($a=-0,8$). Данная компонента интерпретируется как характеризующая ритмичность работы сердца.

Полученные результаты позволяют рассчитывать первую главную компоненту следующим уравнением:

$$F1 = 0,0948 * M + 0,1084 * P + 0,1016 * \text{ЖЕЛвд} + 0,0921 * \text{Ровд} + 0,1112 * \text{ОФВ1} + 0,1108 * \text{ПОС} + 0,1071 * \text{ПОСвд} + 0,1053 * \text{ФЖЕЛ}$$

где M – масса тела; P – длина тела (рост); ЖЕЛвд – жизненная емкость легких, измеренная при выдохе; Ровд – резервный объем вдоха; ОФВ1 – объем форсированного выдоха; ПОС – пиковая объемная скорость воздушного потока, определяемая при форсированном вдохе, ФЖЕЛ – жизненная емкость легких определяемая при форсированном вдохе (все величин берутся нормированными).

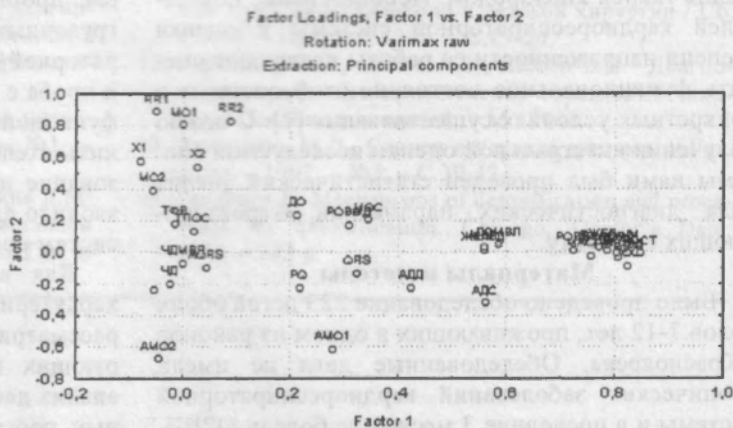


Рис. 1. Факторное решение для анализа данных работы кардиореспираторной системы здоровых детей

Вторая компонента может быть рассчитана из уравнения:

$$F2=0,2082*RR1+0,1960*RR2+0,1891*Mo1$$

где RR1 – длительность кардиоинтервала в покое; RR2 – длительность кардиоинтервала при клинортогостатической пробе; Mo1 – значение наиболее часто встречаемого кардиоинтервала в покое (все величины берутся нормированными).

На основе проведенного анализа можно сделать вывод, что функциональное состояние кардиореспираторной системы ребенка определяется дыхательными объемами, значения которых зависят от его антропометрических показателей и характеризуют состояние системы внешнего дыхания, а также стабильностью сердечного ритма.

Переход к меньшему числу переменных, осуществленный в результате линейного преобразования исходных переменных, позволил получить проекцию ста наблюдений 36-мерных характеристик на плоскость первых двух главных компонент, построенным по исходным 36 признакам. Построение проекции массива проведенных 36-мерных наблюдений на плоскость первых двух главных компонент показало, что все обследованные дети составляют единое множество и не разделяются в новых координатах на группы. Это дает возможность говорить об области значений целого ряда параметров, позволяющих судить о состоянии кардиореспираторной системы детей 7-12 лет.

Определяя границы данной области, мы рассчитали расстояние – r от центра координат до каждой из полученных точек, представляющих обследованных детей.

Результаты представлены на рисунке 2 в 98% случаев дети находились в области $r=2,7$. Положение каждого из обследованных определялось целым рядом показателей систем, как внешнего дыхания, так и сердечно-сосудистой и его вегетативным статусом, что позволило, на наш взгляд, говорить о комплексной оценке состояния кардиореспираторной системы. Анализ “положения ребенка” в новых координатах может быть ис-

пользован для определения уровня функционирования данной системы.

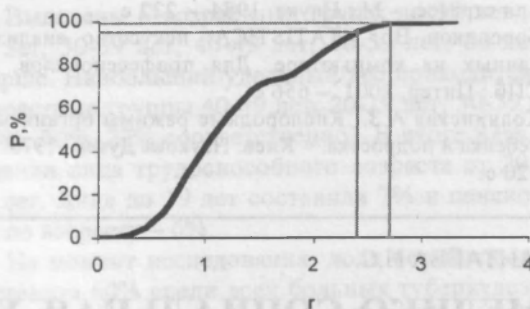


Рис.2. Распределение детей, определяемое значениями главных компонент, выделенных при анализе

Таким образом, использование метода главных компонент для оценки состояния функциональных систем организма дает важную информацию о влиянии конкретных параметров этих систем на состояние организма в целом. Выделены 2 главные компоненты, характеризующие функционирование кардиореспираторной системы. Первая главная компонента определяется антропометрическими и спирометрическими показателями ребенка. Вторая главная компонента описывает ритмичность работы сердца ребенка и характеризует особенности вегетативной нервной системы. При решении обратной задачи для каждого ребенка получена своя координата ($F1$; $F2$), которая зависит от его антропометрических данных, параметров внешнего дыхания и кровообращения. Распределение здоровых детей младшего и среднего школьного возраста в координатах полученных двух главных компонент представляет собой единый массив с его определенными границами. Это свидетельствует об отсутствии значимых половых и возрастных отличий детей 7-12 лет, а также об адекватности проведенного математического анализа.

Авторы выражают благодарность заведующему кафедрой медицинской и биологической физики КрасГМА д.б.н. В.Г. Суховольскому за участие в обсуждении результатов исследований.

ESTIMATION OF THE CONDITION OF RESPIRATORY AND CARDIOVASCULAR SYSTEMS IN HEALTHY CHILDREN ON THE BASIS OF THE STATISTICAL APPROACH

L.A. Mikhajlova, G.JA. Vyatkina

(Krasnoyarsk State Medical Academy)

Parameters of external breath and cardiovascular system on a hardware-software complex “Valenta +” in 225 healthy children of 7-12 years old have been investigated. The conducted factorial analysis (method of main components) with use of package of applied programs STATISTICA 5.0 allowed to allocate 2 main components. The first main component is defined by anthropometrical and spirometric parameters of a child. The second main component describes rhythm of work of heart of a child and characterizes features of vegetative nervous system. Distribution of healthy children of younger and average school age in coordinates of these two main components represents uniform massif with its certain borders. It shows the absence of significant sexual and age differences in children of 7-12 years old and adequacy of the conducted mathematical analysis.

Литература

1. Айвазян С.А., Бухштабер В.М., Енюков И.С., Мешалкин Д.Д. Прикладная статистика. Классификация и снижение размерности. – М.: Финансы и статистика, 1989. – 607 с.
2. Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ: Подход с использованием ЭВМ. Пер. с англ. – М.: Мир, 1982. – 488 с.

3. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – М.: Наука, 1984. – 222 с.
4. Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. – СПб.: Питер, 2001. – 656 с.
5. Колчинская А.З. Кислородные режимы организма ребенка и подростка. – Киев: Наукова Думка, 1973. – 320 с.
6. Карпман В.Л., Белоцерковский З.Б., Гудков И.А. Тестирование в спортивной медицине. – М.: Физкультура и спорт, 1988. – 208 с.
7. Михайлова Л.А. Система транспорта и потребления кислорода у детей на Крайнем Севере // Физиология человека. 2001. – Т.27, №6. – С.38.
8. Розенблат В.В., Малафеева С.Н., Поводатор А.М. и др. Два типа адаптации кардиореспираторных показателей человека к физической нагрузке // Физиология человека. –985. – Т.11, №1. – С.102.

© ХАНТАЕВА Н.С. –

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Н.С. Хантаева.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.б.н., проф. А.А. Майборода, кафедра общественного здоровья и здравоохранения ИГМУ, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Гайдаров)

Резюме. Анализ данных литературных источников свидетельствует о нарастании социальной обусловленности туберкулеза в России. В статье представлены комплексная медико-социальная характеристика контингента больных и анализ медико-социальных факторов, влияющих на заболеваемость туберкулезом легких.

Ключевые слова: туберкулез, социальная дезадаптация, медико-социальные факторы риска заболеваемости.

Интенсивная урбанизация в России и в бывшем СССР, как процесс коренных изменений в образе и условиях жизни большинства населения страны, была связана с массовой миграцией населения, изменением структуры занятости, перестройкой семейных отношений, что сопровождалось необходимостью адаптации к непривычным условиям жизни. Социокультурная адаптация порождает свои огромные нагрузки, которые не могут остаться без последствий для здоровья и жизни людей [5,8].

Основными эпидемиологическими характеристиками течения туберкулезной инфекции в регионе следует считать негативную динамику эпидемиологических показателей, повышение роли экзогенной инфекции при увеличении резервуара эндогенной инфекции, рост эпидемиологического значения “групп риска” в отношении заболевания туберкулезом, изменение структуры контингентов больных туберкулезом. Клинические проявления туберкулеза отличают рост острых, деструктивных и распространенных форм, высокий удельный вес первичной и вторичной лекарственной устойчивости, снижение эффективности терапии, рост частоты хронических сопутствующих заболеваний [9].

Опасность положения определяется еще тем, что наибольшую распространенность эти формы туберкулеза получили в группах населения, которых невозможно в полной мере осуществлять эпидемиологический надзор. “Социально-отягощенные лица” являются одной из наиболее важных групп риска заболевания туберкулезом. К этой группе относятся прибывшие из учреждений УИН МЮ РФ, лица злоупотребляющие алкоголем, наркоманы, безработные, мигранты, лица БОМЖ, неквалифицированные рабочие. Числен-

ность данных категорий больных постоянно увеличивается в связи с падением уровня жизни и притоком мигрантов из стран СНГ [1,6].

Значение мигрантов в распространении туберкулезной инфекции и ухудшении эпидемиологической ситуации в последние годы значительно возросло. Высокая заболеваемость туберкулезом лиц, принадлежащих к категории “мигрант”, невозможность контроля медицинскими службами этих особенно опасных очагов инфекции приводит к дальнейшему распространению туберкулеза. Контакт с большим числом здоровых людей, высокая миграционная подвижность этих больных, сложность их диспансерного наблюдения является причиной их большой эпидемиологической опасности, чем бацилллярных больных туберкулезом – постоянных жителей. Изучение социального статуса, клинической и возрастно-половой структуры впервые выявленных и зарегистрированных больных туберкулезом – мигрантов позволяет определить особенности распространения и организовать выявление и лечение туберкулеза. Отработка системы учета и регистрации, проведение доступных противоэпидемиологических мероприятий среди различных групп мигрантов позволит ограничить распространение туберкулезной инфекции в городе [1,7].

В условиях изменившейся социально-экономической обстановке в городе и в целом по стране, появилась новая эпидемиологически значимая категория населения – лица, вышедшие из заключения. Заболев туберкулезом в местах лишения свободы, часто лекарственно-устойчивыми формами, они несут болезнь в общество. Проблема выявления и излечения туберкулеза на свободе у данной категории больных на сегодня очень актуальна.

Приоритетным направлением в решении данной проблемы должно быть разработка мер по улучшению организации взятия на учет больных из числа бывших заключенных и улучшение преемственности между противотуберкулезными учреждениями разных ведомств. Взаимное информационное сотрудничество, преемственность противотуберкулезных учреждений Минздрава и Минюста России способствует улучшению диспансерного обслуживания больных туберкулезом легких [2,4].

Накопление (мониторинг) и комплексный анализ противотуберкулезной медико-экономической и социальной информации о факторах риска необходимы для выработки мероприятий, их реализации и контроля с целью управления эпидемиологическими ситуациями и процессами на уровне взаимодействия различных государственных и негосударственных субъектов. Недостаточная открытость и достоверность такой информации, раннее имеющие место в здравоохранении, отнюдь не способствовали прогнозированию и развитию межведомственного взаимодействия [3,8].

С учетом медико-социальной характеристики больных туберкулезом к ним необходим особый подход в решении социальной проблемы и трудовой занятости. Прежде всего нужны новые организационные формы фтизиатрической помощи с учетом социального статуса больного при выборе стационарного или амбулаторного лечения, а также медицинских показаний. Важнейшей целью лечения должна быть не только медицинская эффективность, но и скорейшая и полная реабилитация больного [3].

Материалы и методы

Нами проведено социологическое исследование по изучению медико-социального статуса больного и факторов, обуславливающих уровень социальной дезадаптации различных слоев населения.

Исследование проводилось на базе Областной противотуберкулезной больницы г. Иркутска (130 коек), которая в настоящее время не функционирует, в связи с реорганизацией в отделение Областного противотуберкулезного диспансера.

Для исследования нами была специально разработана анкета "Медико-социальная характеристика больного туберкулезом органов дыхания" из 28 вопросов, посвященных медико-социальной характеристике больных и социально-гигиеническим факторам, обуславливающие уровень социальной дезадаптации.

Результаты и обсуждение

Методом анкетного опроса были получены данные о 160 госпитализированных больных туберкулезом органов дыхания, среди них было мужчин – 78%, женщин – 22%.

Изучение медико-социального статуса больных туберкулезом показало следующие его основные характеристики: возраст, пол, образование, профессия, наличие работы, среднемесячный доход, характеристика жилищных условий; харак-

тер питания, наличие вредных привычек, путь выявления заболевания и т.д.

Выделены 6 возрастных групп: до 19 лет, 20-29 лет, 30-39 лет, 40-49 лет, 50-59 лет, 60 лет и старше. Наибольший удельный вес приходится на возрастные группы 40-49 лет, 20-29 лет, 30-39 лет (35%, 30%, 22% соответственно). В итоге 87% составили лица трудоспособного возраста от 20 до 50 лет. Лица до 19 лет составили 7% и пенсионеры по возрасту – 6%.

На момент исследования, доля неработающих составила 60% среди всех больных туберкулезом, пенсионеры (6%), инвалиды (35%). Таким образом, почти все больные туберкулезом составляют социально незащищенные группы граждан.

В социальной характеристике больного туберкулезом большое значение имеет его образование, основная профессия, особенности и условия труда. Среди опрошенных высшее образование имели 3%, среднее специальное – 25%, общее среднее образование – 62%, начальное – 7% и без образования – 3%. На момент исследования были трудоустроены только 40%.

Среднемесячный доход оценивался по следующей шкале: до 500 руб., от 500-1000 руб., от 1000-1500 руб., от 1500-2000 руб., от 2000 и более. В соответствии с вышеуказанной шкалой процентное распределение дохода составило 40%, 25%, 12%, 10%, 13% соответственно. В итоге всего 23% больных туберкулезом имеют денежный доход на уровне прожиточного минимума (в соответствии с 2002 г.).

Анализ жилищных условий заболевших показал, что у преобладающего большинства больных (60%) отсутствовали благоустроенные жилищные условия (централизованное водоснабжение и отопление, канализация, телефонная связь и т.д.) Частичное благоустройство имели лишь 21,4% и вполне удовлетворительные условия проживания были в 26,6%. При этом в 32,5% случаев среди опрошенных обеспеченность жилой площадью на одного члена семьи отражает высокую скученность и тесный постоянный контакт из-за малых площадей для проживания.

При исследовании характера и частоты питания 81% респондентов отметили трехразовое горячее питание. Однако это следует отнести не столько к бытовым условиям, сколько к нахождению в момент опроса данных больных в условиях стационарного лечения. Те же, кто питался в домашних условиях, указали на отсутствие горячего питания или его одноразового приема в течение дня (16,4%), а двухразовое питание – в 14,2% случаев.

Обращает на себя внимание то, что в 10% случаев больные провели определенный срок в местах лишения свободы, и 25% – употребляли наркотики.

В целом ряде литературных источников [3,5,6] выявляли вредное влияние курения у больных туберкулезом. Из всех опрошенных нами среди больных туберкулезом некурящие составили 33%.

Туберкулез легких был обнаружен как при профилактических флюорографических обследованиях, так и при обращаемости с различными жалобами к врачам поликлиник, медсанчастей и других лечебных учреждений. Так удельный вес больных, выявленных при профилактических обследованиях, составил 33%, при плановой флюорографии – 27%, при обращении с различными жалобами – 40%.

Таким образом, проведенное медико-социальное исследование показало, что у больных туберкулезом органов дыхания в большинстве своем наибольшее влияние на заболеваемость туберкулезом оказывали возраст, пол, социальные и профессиональные факторы. Усугубляют положение такие социальные явления, как низкий образовательный и культурный уровень, вредные привычки, неудовлетворительные материально-бытовые условия и несбалансированное питание.

MEDICAL AND SOCIAL DESCRIPTION OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

N.S. Khantaeva

(Irkutsk State Medical University)

The data analysis of literary sources shows the accumulation of social background of tuberculosis in Russia. The complex medical and social description of patient contingent and the analysis of medical and social factors influencing upon morbidity with pulmonary tuberculosis are presented in the article.

Литература

1. Стародубов В.И., Сон И.М., Сельцовский П.П., Литвинов В.И. Влияние туберкулеза у мигрирующего населения на эпидемиологическую ситуацию // Сб. трудов: "Научные труды (к 75-летию ведущего противотуберкулезного учреждения г. Москвы)". – Москва, 2001. – С.69-71.
2. Колесников В.В., Фоменко В.И. Влияние больных туберкулезом легких, освободившихся из мест лишения свободы, на контингенты противотуберкулезных диспансеров // Проблемы туберкулеза. – 2002. – №8. – С.11-13.
3. Ламбаев Т.П., Невзоров В.П. Медико-социальный портрет больного туберкулезом в Забайкалье // Проблемы туберкулеза. – 2001. – №7. – С.37-40.
4. Лямина Е.Л., Рогожина Н.А., Гурьянов В.Н. Туберкулез легких у лиц, бывших в заключении // Проблемы туберкулеза. – 2003. – №10. – С.44-45.
5. Комаров Ю.М., Веселкова И.Н. Некоторые проблемы охраны здоровья населения городов // Сб. науч. трудов: "Теоретические и прикладные проблемы современного здравоохранения и медицинской науки". – Москва, 2001. – С.211-220.
6. Тишина Т.В. Проблемы народонаселения в РФ и социально-экономические аспекты на региональном уровне // Мат. науч.-практ. конф.: Анализ, оценка и управление рисками на уровне региона: техногенные, природные, социальные аспекты. – Иркутск, 2001. – С.284-290.
7. Рыбка Л.Н., Пунга В.В. Туберкулез у беженцев из Дальнего зарубежья // Проблемы туберкулеза. – 1996. – №5. – С.12-13.
8. Фоминых О.М. Современные медико-социальные аспекты туберкулеза органов дыхания в условиях крупного промышленного центра Западной Сибири: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Оренбург, 2000. – 19 с.
9. Свистунова В.П. Системность противотуберкулезной службы в сфере регионального здравоохранения // Мат. межрегиональной научно-практической конференции "Ведомственное здравоохранение: проблемы и перспективы" – Хабаровск, 2001. – С.74-76.

© ШЕВЧЕНКО В.В., УПАТОВ В.В., ЯМЩИКОВ А.С. –

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В УСЛОВИЯХ КРУПНОГО ГОРОДА (НА ПРИМЕРЕ г. КРАСНОЯРСКА)

В.В. Шевченко, В.В. Упатов, А.С. Ямщиков.

(Главное управление здравоохранения администрации г. Красноярска, начальник – д.м.н., проф. В.В. Шевченко)

Резюме. Авторами рассмотрены медико-социальные проблемы травматизма в городе Красноярске. Обоснованы подходы к совершенствованию специализированной помощи больным травматологического профиля на основе создания единой системы, включающей амбулаторный, стационарный и реабилитационный этап. Представлен опыт реорганизации муниципальных учреждений здравоохранения, направленной на оптимизацию управления процессом оказания травматологической помощи с соблюдением принципов единого организационно-методического руководства и преемственности. Определены перспективы дальнейшего развития структурно-функциональных компонентов травматологической службы реорганизованного учреждения.

Ключевые слова: травматизм, реабилитация, реорганизация.

Травматизм является одной из важнейших медико-социальных проблем, поскольку охватывает все возрастные группы населения, и его уровень в

России за последние годы характеризуется выраженным ростом. Тем самым наносится существенный ущерб современному обществу, поскольку

ку травмы чаще регистрируются у людей активного трудоспособного возраста – в основном мужчин [2,3].

В Красноярском крае травмы, отравления и болезни костно-мышечного аппарата в структуре общей заболеваемости занимают пятое место. В 2003 году по данным управления здравоохранения администрации Красноярского края удельный вес данной патологии составил 8%. В структуре первичной заболеваемости травмы и отравления занимают второе место после болезней органов дыхания.

Еще более значима проблема травматизма в г. Красноярске, поскольку его уровень на протяжении последних 5 лет повысился на 13,0%. Анализ основных показателей не позволяет в ближайшее время прогнозировать снижение, как числа пострадавших, так и числа смертельных исходов. Кроме того, остается актуальной проблема детского травматизма, уровень которого за последние 5 лет увеличился на 7,5%. Неблагоприятная тенденция в динамике травматизма оказывает отрицательное влияние на показатели здоровья населения г. Красноярска и демографическую ситуацию в целом.

В процессе предотвращения травматизма как социального явления возможности службы здравоохранения относительно невелики. Однако этого нельзя сказать о лечении и реабилитации больных травматологического профиля. Своевременное использование комплекса реабилитационных мер, даже не полного их перечня, позволяет получить эффективные результаты не менее чем в 2/3 всех случаев. Причем данный показатель у травматологических больных существенно выше, чем, например, у больных с сердечно-сосудистой патологией, болезнями нервной системы и органов чувств [1].

В настоящее время в Красноярских лечебно-профилактических учреждениях различного уровня население города и территорий Красноярского края получает широкий спектр высококвалифицированной медицинской травматологической помощи. В ряде учреждений внедрены и успешно применяются современные медицинские технологии. Жители региона имеют возможность получать лечение на высоком технологическом уровне в стационарных условиях. Однако следует отметить, что качество лечебного процесса во многом зависит от полноты и эффективности проводимых мероприятий на всех его этапах. Одним из самых важных, является этап реабилитации, закрепляющий и усиливающий эффект от оперативного лечения, предотвращающий или значительно отодвигающий во времени хирургическое вмешательство при многих заболеваниях и последствиях травм опорно-двигательного аппарата. При этом восстановительные мероприятия могут выполняться в амбулаторных условиях, что уменьшает стоимость лечения.

В связи с этим весьма перспективной является идея создания в городе единой травматологиче-

ской службы. В соответствии с данным направлением главным управлением здравоохранения администрации г. Красноярска реализовано решение, позволяющее наиболее эффективно использовать экономический и административный ресурсы, с применением принципа обратной связи и преемственности. В начале 2004 года к муниципальному учреждению здравоохранения “Городская клиническая больница №7” присоединены пять травматологических пунктов из состава муниципальных учреждений здравоохранения (поликлиник и больниц). Основной задачей реорганизации является эффективное и экономичное использование имеющихся ресурсов, увеличение доступности и повышение качества травматологической помощи жителям города, сбалансированное оказание амбулаторно-поликлинической и госпитальной помощи. В процессе подготовки реорганизации главным управлением здравоохранения администрации г. Красноярска принят ряд ключевых организационных мер: разработан проект постановления администрации города о реорганизации МУЗ ГКБ №7. После подписания Постановления от 08.08.2003 г. №345 “О реорганизации муниципального учреждения здравоохранения “Городская клиническая больница №7” главным управлением здравоохранения издан приказ о создании комиссии по реорганизации учреждения. В состав комиссии включены специалисты медицинского, экономического и организационного профиля, благодаря чему оптимизирован процесс передачи травматологических пунктов в состав МУЗ ГКБ №7. В работе комиссии наряду с решением административных, кадровых и финансово-экономических вопросов большое внимание уделено медико-организационным аспектам. Предусмотрены все условия, необходимые для обеспечения бесперебойного оказания медицинской помощи в травмпунктах на переходном этапе, учтен запас требуемых медикаментов, перевязочных средств и других расходных материалов. Отработаны вопросы взаимодействия со службой скорой медицинской помощи, профильными стационарными отделениями и амбулаторно-поликлиническими учреждениями.

Муниципальное учреждение здравоохранения “Городская клиническая больница №7” имеет в составе три стационарных отделения хирургического профиля общей мощностью 205 коек и четыре отделения терапевтического профиля мощностью 190 коек.

В структуре медицинской помощи, оказываемой стационарами хирургического профиля МУЗ ГКБ №7, более 50% приходится на экстренную хирургическую и травматологическую помощь.

При создании на базе МУЗ “Городская клиническая больница №7” структуры, объединяющей все травмпункты города и базовый стационар, для эффективной организации неотложной и экстренной травматологической и хирургической помощи в городе решено несколько принципиальных задач:

1. Единое организационно-методическое руководство службой;
2. Проведение эффективных мер по установлению оптимальных пропорций между объемами оказываемой медицинской помощи на догоспитальном и госпитальном этапах;
3. Регулирование баланса между уровнями потребления населением ресурсов здравоохранения и имеющимися ограниченными экономическими возможностями;
4. Преемственность на всех этапах лечения травм – от оказания первичной медицинской помощи, хирургического стационарного лечения – до проведения реабилитационных мероприятий с использованием объединенной материально-технической базы травмпунктов и внедрением стационарозамещающих технологий долечивания больных;
5. Диспансеризация больных, перенесших травмы.

Проведенная реорганизация позволила более эффективно использовать имеющиеся кадровые, технологические и материальные ресурсы без увеличения объемов финансовых затрат и, кроме того, решить актуальную проблему нехватки расходных материалов (гипс, рентген-пленка и т.п.) путем рационального централизованного перераспределения.

В лечении пострадавших от травм все более активно применяются различные методы оперативных вмешательств. Соотношение операций, выполненных в условиях стационара и поликлиники составляет 3:2. Это требует формирования и четкого функционирования в городе единой травматологической службы, которая бы располагала определенными возможностями для квалифицированного и специализированного лечения и реабилитации больных и пострадавших травматолого-ортопедического профиля.

Поиск оптимальных вариантов организации системы реабилитации травматологических больных, оценки эффективности и качества медико-реабилитационных услуг представляет актуальную проблему реформирования здравоохранения в части оказания травматологической и реабилитационной помощи городскому населению.

Медицинская реабилитация травматологических больных с современных экономических позиций является одним из наиболее рентабельных видов медицинской помощи. Вместе с тем на данный момент оказание реабилитационной помощи при травме опорно-двигательного аппарата и тяжелой спинальной травме в городе Красноярске остается сложнейшей задачей практического здравоохранения, как с позиции организации процесса реабилитации, так и с позиции его реализации.

Имеющийся в г. Красноярске единственный дневной реабилитационный травматологический стационар на базе МУЗ "Городская больница №2" работает с полной нагрузкой. Здесь проводится реабилитация травматологических больных Со-

ветского района г. Красноярска с использованием лечебного массажа, различных видов разгрузки опорно-двигательного аппарата, специально разработанных видов лечебной гимнастики, механотерапии, электро-и парафинолечения, гирудотерапии, гипо- и гипертермического лечения и т.д.

Однако использование одного дневного стационара на площадях травматологического пункта для г. Красноярска не достаточно.

По статистическим данным за 2003 год в г. Красноярске травмировалось 219 924 чел. (детей – 130 743 чел.) Из них поверхностные травмы получили 74 118 (детей – 44 601) чел., травмы верхних конечностей – 25 108 (детей – 15 547) чел., травмы нижних конечностей – 17 668 (детей – 10 366) чел., переломы позвоночника, костей туловища и других областей тела – 2632 (детей – 1373) чел., вывихи, растяжения, травмы мышц и сухожилий 28 279 чел. (детей – 16 969). Значимость проблемы травматизма обусловлена не только высокой частотой его случаев, как у взрослых, так и детей, но и значительным удельным весом в структуре причин временной нетрудоспособности – 24% всех случаев.

После повреждений опорно-двигательного аппарата (ОДА) часто развиваются функциональные нарушения, резко ограничивающие бытовые возможности больного (самостоятельно двигаться, обслуживать себя), нарушающие трудоспособность и нередко приводящие к инвалидности.

Проблема организации лечения посттравматических состояний (туго подвижность – контрактуры суставов) остается актуальной в настоящее время в связи с достаточно большой распространенностью и тенденцией к росту количества травм (особенно ДТП).

По данным статистики, тяжелая инвалидность возникает в 50% случаев. Особенно высок процент утраты трудоспособности после множественных переломов костей, повреждений пальцев кисти, травматических ампутаций.

Недооценка роли этапной реабилитации ведет к увеличению сроков пребывания на больничном листе, необоснованному переводу на инвалидность лиц, которым трудоспособность могла быть восстановлена [4]. Основная причина инвалидности в большинстве случаев связана с наличием выраженных суставных контрактур. Таким образом, учитывая работоспособный возраст больных, проблема восстановления является не только медицинской, но и социальной.

Основными принципами реабилитации травматологического контингента являются:

1. Поэтапный комплекс лечебных мероприятий должен осуществляться в условиях специально организованного учреждения, располагающего всеми необходимыми видами восстановления (ЛФК, механотерапия, массаж, теплопроцедуры, физиотерапия – это основные виды лечения в реабилитации травм);
2. Ранняя реабилитация (в периоде иммобилизации - сокращает сроки лечения на 15-20%);

3. Необходимость строго индивидуального подхода к каждому больному;
4. Реабилитация должна осуществляться интенсивно и непрерывно до восстановления (полного или частичного) функции травмированной конечности;
5. Процесс лечения должен быть под контролем специально подготовленного персонала.

Травматологические пункты г. Красноярска не проводят достаточного восстановительного лечения ввиду отсутствия материально-технической базы, загруженности, отсутствием свободных площадей для создания реабилитационных отделений и других причин.

Отсутствие замкнутого цикла: стационар – травмпункт – центр реабилитации, а также разрозненность в лечебной работе ЛПУ и отсутствие достаточного финансирования данной структуры являются основными недостатками в оказании реабилитационной помощи травматологическим больным.

Проанализировав сложившуюся обстановку в г. Красноярске по оказанию реабилитационной помощи и статистические данные по травматологическим больным главное управление здравоохранения администрации г. Красноярска пришло к выводу что, проводимые реабилитационные мероприятия дают возможность быстрого восстановления утраченных функций опорно-двигательного аппарата, а также уменьшается процент больных, имеющих группу инвалидности и длительную утрату трудоспособности.

Качественное осуществление реабилитационной помощи возможно лишь при наличии достаточно мощно оборудованного реабилитационного центра, как одного из ключевых этапов единой травматологической службы города.

Организационно-функциональная структура городской травматологической службы должна включать три основных этапа оказания медицинской помощи: амбулаторный, стационарный и реабилитационный. В настоящее время проведенные реорганизационные мероприятия позволили сформировать на догоспитальном этапе единую сеть травмпунктов с централизованным руководством.

В перспективе дальнейшая оптимизация деятельности амбулаторного этапа травматологической помощи предполагает расширение возможности доступа ко всем диагностическим и лечебным службам МУЗ "Городская клиническая больница №7", обеспечение плановой госпитализации больных в травматологическое отделение стационара, что позволит реализовать принцип преемственности и обратной связи. На этой основе будет обеспечена возможность создания и ведения еди-

ной базы данных больных травматологического профиля.

Важным моментом, обеспечивающим единый подход к управлению сетью травматологических пунктов города и реализацию преемственности амбулаторного и стационарного этапов является введение в штатное расписание учреждения должности заместителя по амбулаторно-поликлинической работе, имеющего специализацию по травматологии и ортопедии, который одновременно является главным внештатным специалистом.

Деятельность стационарного этапа как составной части травматологической службы предполагает упорядочивание движение потока больных в процессе госпитализации и обеспечивает возможность своевременной передачи их на долечивание в амбулаторных условиях. Несомненным преимуществом является наличие профильных кафедр, что повышает уровень качества оказания медицинской помощи на основе использования современных научных достижений и прогрессивных технологий диагностики и лечения травматологической патологии, обобщенных в учебно-методических материалах. Кроме того, на клинической базе профильных кафедр всемерно обеспечивается возможность додипломной подготовки специалистов и повышения их квалификации на последипломном этапе.

Заключительным этапом в оказании комплексной травматологической помощи является реабилитационный центр, создание которого позволит под контролем специально подготовленного персонала осуществлять все необходимые виды восстановительного лечения на ранних этапах, реализовать принцип индивидуального подхода до максимально возможного восстановления функций травмированных органов.

Таким образом, в современных условиях существует объективная необходимость внедрения высокоинтенсивных и эффективных методов диагностики и лечения, создания единого стандарта качества лечения и реабилитации, организации управляемой службы по оказанию специализированной травматологической помощи. Одним из путей решения поставленных задач является создание единого специализированного комплекса учреждений, включающего амбулаторный, стационарный и реабилитационный этапы. В перспективе это позволит получить высокие результаты лечения, будет способствовать активному внедрению научных достижений в практику здравоохранения, эффективному обучению медицинских кадров. В итоге одним из ключевых позитивных результатов будет значительное повышение качества оказываемой помощи.

IMPROVEMENT OF SPECIALIZED TRAUMATIC HELP IN CITY (KRASNOYARSK)

V.V. Shevchenko, V.V. Upatov, A.S. Yamschikov

(The Krasnoyarsk Central Health Administration)

The authors consider medical and social problems of traumatism in Krasnoyarsk. There have been grounded the approaches to improvement of specialized help to sick person of traumatic profile on basis of es-

tablishing the united system including dispensary, stationary and rehabilitation stage. The experience of reorganization of the municipal institutions of public health, directed to an optimization of management of rendering traumatic help with observance of principle of united organizing and methodical instruction and succession is offered. The outlook for further development of structured and functional component of traumatic services of a reorganized institution is determined.

Литература

1. Гончарова Г.Н. Реабилитация (опыт, проблемы, перспективы). – Красноярск, 1998. – 252 с.
2. Сидорова Г.В., Сидорова Н.А., Дудин П.Е. и др. Социальная значимость травматизма взрослых //

Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2002. – №2. – С.41-43.

3. Розенфельд Л.Г., Тесленко В.Р. Травматизм как особенности. – Челябинск, 2002. – 356 с.
4. Юмашев Г.С., Ренкер К. Основы реабилитации. – М.: Медицина. – 1973. – 112 с.

© ШОЙКО С.В., ШЕВЧУК Н.А., МИНЕЕВ Н.М. –

ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ ПО ЗАЩИТЕ ПРАВ ГРАЖДАН В СИСТЕМЕ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ (по данным Иркутского филиала ГУ ТФОМС граждан Иркутской области)

С.В. Шойко, Н.А. Шевчук, Н.М. Минеев.

(Государственное учреждение Территориальный фонд обязательного медицинского страхования граждан Иркутской области, исполнительный директор – С.В. Шойко)

Резюме. Приведен сравнительный анализ работы по защите прав застрахованных граждан по ОМС на территории, подведомственной деятельности Иркутского филиала за 2001-2003 гг.

Ключевые слова: обращения граждан, экспертиза качества медицинской помощи, финансовые санкции.

На территории, подведомственной Иркутскому филиалу ГУ ТФОМС граждан Иркутской области (ИФ ГУ ТФОМС), действует 12 страховых медицинских организаций, одной из основных задач которых является защита прав застрахованных [2,3,5,6,7,8]. Для выполнения этой задачи в структуре всех страховых медицинских организаций созданы отделы по защите прав застрахованных. В ИФ ГУ ТФОМС мероприятия по защите прав застрахованных осуществляются штатными специалистами с привлечением внештатных экспертов, кроме того ими оказывается методическая помощь специалистам отделов по защите прав застрахованных страховых медицинских организаций (СМО).

В результате проводимой среди населения разъяснительной работы по повышению уровня информированности о правах застрахованных в системе обязательного медицинского страхования (ОМС), наличия стендов с информацией о правах пациентов в каждом медицинском учреждении

количество обращений граждан в СМО и ИФ ГУ ТФОМС с каждым годом увеличивается (рис.1).

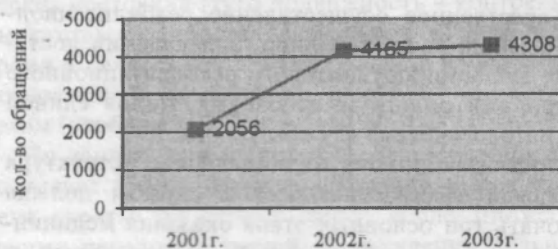


Рис.1. Динамика числа обращений в ИФ ГУ ТФОМС и СМО.

Застрахованные обращаются в ИФ ГУ ТФОМС и СМО не только с жалобами, но и за консультацией по самым различным вопросам.

Как видно из рис.1, в 2003 г. в ИФ ГУ ТФОМС и СМО зарегистрировано 4308 обращений, что на 143 обращения (3,3%) больше, чем в 2002 г. и на

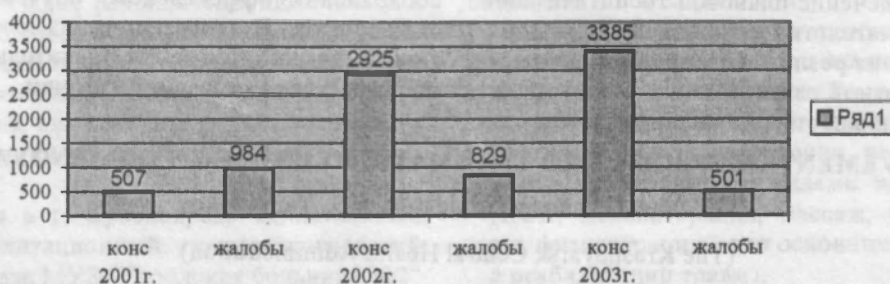


Рис. 2.Количество обращений за период с 2001 по 2003 годы

2252 (47,7%) больше, чем в 2001 г. Из общего числа зарегистрированных в 2003 г. обращений – 261 письменное (6,3%).

Обоснованными обращениями в 2003 г. (рис.2) признано 501 обращение, что составляет 11,6% от числа всех обращений. В 2003 г. число обращений, признанных обоснованными, по сравнению с 2002 г., уменьшилось на 328 или 39,6%. При этом число обращений за консультацией увеличилось с 507 в 2001 г. до 3385 в 2003 г. (в 6,7 раза). Таким образом, при общем увеличении числа обращений, прослеживается четкая тенденция уменьшения числа обоснованных обращений с одновременным ростом числа обращений за консультацией (рис.2).

Кроме того, отмечается прямая зависимость количества обоснованных обращений граждан от суммы нецелевого использования медицинскими учреждениями средств ОМС. Чем больше сумма средств ОМС, использованных медицинскими учреждениями не по целевому назначению, тем больше поступает от населения обоснованных обращений граждан (рис.3).



Рис.3. Зависимость количества обоснованных обращений от суммы нецелевого использования средств ОМС медицинскими учреждениями

В 2003 г. наибольшее количество обоснованных обращений поступило на работу: лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) – 434 (86,6%); органов исполнительной власти – 31 (6,2%); страхователей – 22 (4,4%); страховых медицинских организаций – 2 (0,4%); других структур – 12 (2,4%).

В РФ основными причинами обращений граждан в ТФОМС и СМО в 2002г. являлись [7]:

- обеспечение граждан страховыми медицинскими полисами;
- нарушение права на выбор ЛПУ;
- недостатки в лекарственном обеспечении;
- взимание средств за оказанную медицинскую помощь.

Как следует из рисунка 4, в структуре основных обращений, связанных с нарушением прав граждан, в 2002 и 2003 гг. в ИФ ГУ ТФОМС первое место занимают обращения по поводу лекарственного обеспечения в стационарах (41% и 44% соответственно), на втором месте – обращения по

поводу обеспечения полисами ОМС (20 и 18%), на третьем – по поводу выбора ЛПУ в системе ОМС (12%, и 16%). Среди обоснованных обращений граждан в 2001 г. на первое место вышли обращения, связанные с обеспечением полисами ОМС (42%), на второе – обращения по поводу взимания денежных средств (20%), на третье – по поводу лекарственного обеспечения (11%).

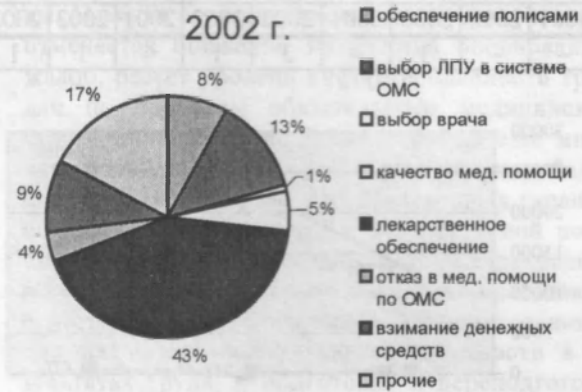


Рис.4. Структура основных обращений граждан, связанных с нарушением прав граждан (без учета консультаций) за 2001 – 2003 годы.

Задачей ИФ ГУ ТФОМС и СМО [1,8] является разрешение в досудебном порядке споров и конфликтных ситуаций, возникающих между застрахованными и медицинскими учреждениями в ходе оказания медицинской помощи (табл. 1).

Число случаев разрешения обращений граждан в досудебном порядке.

Всего кол-во случаев			Из них удовлетворено			В том числе с материальным возмещением			Сумма возмещения в рублях		
2001	2002	2003	2001	2002	2003	2001	2002	2003	2001	2002	2003
984	829	501	984	829	501	118	42	42	463680	141462,0	123376,8

Как следует из таблицы, все случаи обособленных обращений рассмотрены и удовлетворены в досудебном порядке. При этом отмечается снижение случаев рассмотрения обращений с материальным возмещением со 118 – в 2001 г. до 42 – в 2003 г. и, соответственно, с уменьшением суммы возмещения с 463680 руб. до 123376,8 руб.

Судебная защита прав граждан применялась в тех случаях, когда разрешить вопрос в досудебном порядке не представлялось возможным

(табл.2). Отчетные данные страховых медицинских организаций свидетельствуют, о том, что за защитой своих прав в суды обращались непосредственно пациенты, а активность страховых медицинских организаций в судебной практике защиты прав граждан отсутствовала.

Приведенные данные свидетельствуют о преимущественном разрешении спорных вопросов в досудебном порядке.

Таблица 2.

Динамика рассмотренных в судебном порядке нарушений прав граждан

Находится дел в судебном производстве на начало года			Подано судебных исков за отчетный период			Кол-во рассмотренных дел									Сумма возмещения по удовлетворенным искам, руб.		
						всего			отказано			удовлетворено					
2001	2002	2003	2001	2002	2003	2001	2002	2003	2001	2002	2003	2001	2002	2003	2001	2002	2003
-	-	3	-	3	1	-	1	1	-	-	1	-	1	-	-	999	-

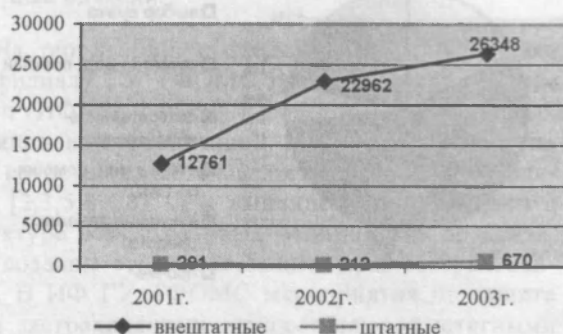


Рис. 5. Динамика числа проведенных экспертиз качества медицинской помощи

Контроль качества медицинской помощи осуществляется штатными специалистами ИФ ГУ ТФОМС, СМО и внештатными экспертами, до-

пущенными к экспертной работе в установленном порядке [1,4,5,7].

Всего за период с 2001 по 2003 годы внештатными экспертами филиала и СМО проведено 62071 экспертиз, штатными – 1173, в том числе по годам 12761, 22969, и 26348 соответственно (рис.5).

За три года внештатными экспертами при проведении экспертизы качества медицинской помощи обнаружено всего 48467 дефектов (табл.3).

Среди них в 2002 и 2003 гг. преобладали дефекты, связанные с оказанием медицинской помощи ненадлежащего качества, на втором месте – с некачественным ведением медицинской документации дефекты первого места занимали дефекты ведения медицинской документации.

Финансовые средства, удержанные с медицинских учреждений из-за частичной или полной не-

Таблица 3.

Структура дефектов медицинской помощи

Выявленные дефекты оказания медицинской помощи	Число выявленных дефектов по годам					
	2001		2002		2003	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Выявлено дефектов всего	8775	100%	20011	100%	19681	100%
Оказание медицинской помощи ненадлежащего качества	3502	39,9%	11531	57,6%	10970	55,7%
Завышение объема оказываемой помощи	516	5,9%	492	2,5%	602	3,1%
Необоснованная госпитализация	535	6,1%	281	1,4%	424	2,2%
Отсутствие медицинской документации или нарушения ее ведения	4022	45,8%	7345	36,7%	7425	37,7%
Непрофильная госпитализация	191	2,2%	53	0,3%	63	0,3%
Другие	9	0,1%	309	1,5%	197	1,0%

Таблица 4.

Удержание финансовых средств с медицинских учреждений из-за частичной или полной неоплаты медицинских услуг по результатам экспертизы качества медицинской помощи и медико-экономической экспертизы реестров с 2001 по 2003 годы и их использование

Использование удержанных средств	Суммы финансовых средств		
	2001 г.	2002 г.	2003 г.
Остаток удержанных с медицинских учреждений средств на начало отчетного периода	343503,0	70304,0	12554,0
Удержано средств из-за частичной или полной неоплаты медицинских услуг по результатам ЭКМП и МЭЭ реестров	2204793,0	7136721,4	2182828,0
Использовано удержанных средств – всего, из них направлено:	2477992,0	7207025,4	2180571,3
1. На ликвидацию причин ненадлежащего качества медицинских услуг, в частности на:	1185636,0 (47,8%)	70304,0 (1,0%)	50898,5 (2,3%)
– улучшение условий оказания медицинской помощи	71300,0	24561,0	32440,5
– повышение квалификации медицинского персонала	462436,0	13044,0	18458,0
– внедрение новых технологий	651900,0	32699,0	–
2. В резерв оплаты медицинских услуг	1292356,0 (52,2%)	7128918,4 (98,9%)	2098745,7 (96,2%)
3. На ведение дела страховой медицинской организации	–	7803,0 (0,1%)	30927,1 (1,4%)
4. На другие цели	–	–	–

оплаты медицинских услуг по результатам экспертизы качества медицинской помощи и медико-экономической экспертизы реестров, и их использование представлены в таблице 4.

Как следует из таблицы, в целях увеличения финансирования медицинских учреждений, большая часть удержанных финансовых средств, сформированная в резерве оплаты медицинских услуг СМО, снова возвращалась в медицинские учреждения. На ведение дела страховых медицинских организаций в 2002 г. истрачено 0,1%, а в 2003 г. – 1,4%.

Таким образом, приведенные данные показывают, что работа по защите прав граждан, проводимая всеми субъектами обязательного медицинского страхования, дает положительные результа-

ты. В связи с увеличением числа консультаций, отмечается снижение количества обоснованных жалоб, растет уровень информированности граждан по вопросам обязательного медицинского страхования. В то же время остается еще много нерешенных проблем. Это и обеспечение сбалансированности объемов государственных гарантий бесплатной медицинской и лекарственной помощи по обязательному медицинскому страхованию и их финансового покрытия, и совершенствование оплаты труда медицинских работников, основанной на материальной заинтересованности в результатах труда, и подготовка и переподготовка специалистов по защите прав граждан и экспертизе качества медицинской помощи, и др.

ABOUT ORGANIZATION OF WORK ON PROTECTION OF RIGHTS OF CITIZENS IN SYSTEM OF COMPULSORY MEDICAL INSURANCE ON THE TERRITORY, SUBORDINATED TO IRKUTSK BRANCH SE TFOMI OF CITIZENS OF IRKUTSK REGION

S.V. Shoyko, N.A. Shevchyck, N.M. Mineev.

(State establishment. Territorial fund of obligatory medical insurance of the citizens of Irkutsk region)

The comparative analysis of work on protection of the rights of the insured citizens on obligatory medical insurance on the territory of subordinated activity of Irkutsk branch during 2001-2003 years.

Литература

1. Возмещение вреда (ущерба) застрахованным в случае оказания некачественной медицинской помощи в рамках программы обязательного медицинского страхования: Методические рекомендации федерального фонда обязательного медицинского страхования, №1993/36.1-и от 5 мая 1998 г.
2. Закон РФ от 28.06.91г. "О медицинском страховании граждан в Российской Федерации" (в ред. Закона РФ от 02.04.93 г., №4741-1) с изменениями от 02.04.93 г., 24.06.94 г.
3. Конституция Российской Федерации от 12.12.93 г. // Российская газета. – 1993, 25 дек. – №237.
4. О совершенствовании контроля качества медицинской помощи населению Российской Федерации. Приказ Минздрава РФ и ФФОМС от 24.10.1996 г. №363/77 (с изменениями от 21.01.1997 г.) – 3-10 с.
5. Организация обязательного медицинского страхования. Учебное пособие / Под ред. Тэгай Н.Д., Шойко С.В. – Иркутск, 2002. – 160 с.
6. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан (в редакции Федеральных законов от 02.03.98 №30-ФЗ, от 20.12.99 №214-ФЗ, от 02.12.2000 №139-ФЗ, от 10.01.2003 №15-ФЗ, от 27.02.2003 №29-ФЗ, с изм., внесенны-

ми Указом Президента РФ от 24.12.93 №2288) – 29-34 с.

7. Таранов А.М. Избранные лекции по обязательному медицинскому страхованию. М. Федеральный фонд ОМС, 2002. – 43-52 с.

8. Территориальная система обеспечения и защиты прав граждан в условиях обязательного медицинского страхования: Методические рекомендации федерального фонда обязательного медицинского страхования. Утверждены приказом ФФОМС №73 от 6 сентября 2000 г.

Случаи из практики

© БАТЬЯНОВ И.С., ИВАНОВА О.А., ЗЕМЧЕНКО О.А., КЛЕВЦОВА О.В. –

КОМПЕНСИРОВАННЫЙ СИНДРОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА У ПОЖИЛОГО СПОРТСМЕНА

И.С. Батьянов, О.А. Иванова, О.А. Земченко, О.В. Клевцова.

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – проф. А.А. Дзизинский, кафедра функциональной диагностики, зав. – доц. И.С. Батьянов; клиническая больница №10 г. Иркутска, гл. врач – Ю.Я. Горбунов; областной врачебно-физкультурный диспансер “Здоровье”, гл. врач – д.м.н. РФ Г.И. Губин; областная клиническая больница, гл. врач – П.Е. Дудин)

Резюме. Приведено описание клинического случая компенсированной формы синдрома слабости синусового узла у пожилого спортсмена. Сделан вывод, что регулярные аэробные дозированные физические нагрузки позволяют обеспечить компенсацию сердечной деятельности в условиях её хронотропной патологии.

Ключевые слова: синдром слабости синусового узла, физические нагрузки, сердечная компенсация.

Синдром слабости синусового узла (СССУ) – распространённая, но относительно малоизученная патология с вариантами течения от субклинических до жизнеугрожающих. В литературе встречаются различные подходы к диагностике, классификации и врачебной тактике при СССУ [1, 2,3,4].

Приводим клиническое наблюдение, иллюстрирующее вариабельность клинического течения СССУ, в частности, у пожилых спортсменов.

Больной В., 68 лет, активный спортсмен, занимается лыжами, плаванием, бегом и пр. Обратился к врачу для оформления допуска к участию в лыжных соревнованиях. Жалоб не предъявляет. Анамнестически: указать время появления брадикардии затрудняется, отмечает улучшение общего самочувствия при регулярных физических аэробных нагрузках. При физикальном осмотре – брадикардия, другой патологии не обнаружено.

На ЭКГ – выраженная синусовая брадикардия, ЧСС=40 уд. в мин, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

ЭхоКГ (Алока 5500): аорта 3,3 см, левое предсердие 3,4 см, правое предсердие 3,4 см. Правый желудочек 2,7 см, толщина в диастолу 0,4 см, время ускорения в ЛА 139 мсек, признаки лёгочной гипертензии не выявлены. Левый желудочек: КДР 5,5 см, КСР 3,6 см, толщина в диастолу 0,9 см, ММЛЖ 137 г. Аортальный клапан: створки не уплотнены, с кальцинатами до 0,5 см, расхожде-

ние 1,8 см, поток через клапан ламинарный. Митральный клапан: створки не уплотнены, подвижны, движение дискордантное, расхождение 2,5 см, поток через клапан ламинарный. Трикуспидальный клапан: створки не изменены, поток через клапан ламинарный. Клапан лёгочной артерии: створки не изменены, поток через клапан ламинарный. ЦДК: небольшая регургитация из аорты. Зоны акинезии не выявлены. Систолическая функция ЛЖ: УО 91 мл, ФВ 61%, тип выброса 1,14 м/с, гиперкинетический. Диастолическая функция ЛЖ: тип наполнения 0,49/0,77 м/с, гипертрофический. Признаки диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, дегенеративные изменения аортального клапана, аортальная недостаточность I степени.

Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ (“Кардиотехника” 4000): ЧСС днём средняя 41, минимальная 33, максимальная 82 уд. в мин, ЧСС ночью средняя 38, минимальная 34, максимальная 58 уд. в мин. Циркадный индекс=1,07. На фоне синусовой брадикардии с адекватной реакцией ЧСС на физическую нагрузку зарегистрированы: суправентрикулярные парасистолы одиночные и спаренные с частотой 6 в мин, эпизоды предсердного ускоренного замещающего ритма с ЧСС 57 уд. в мин, желудочковая парасистолия с частотой 2 в час, постпарасистолическая депрессия синусового узла с синоатриальной паузой 2296 мсек. Ишемических изменений ST-T не зафиксировано.

Чреспищеводная электрокардиостимуляция (ЧП ЭКС) (УЭКС "Восток"): ВСАП=320 мс (N=300 мс), ВВФСУ=1320 мс (N=1600 мс). После введения 1,0 мл 0,1% атропина – ВСАП=280 мс, ЧСС увеличилась с 45 до 60 уд. в мин. Синоатриальная блокада 1 степени, обусловленная избыточным парасимпатическим тонусом.

Велозргометрия (ВЭМ) (стресс-ЭКГ "Shiller"): выполнена по непрерывно нарастающей методике, начиная с 25 Вт, по 3 мин, при исходных АД=125/70 мм рт. ст., ЧСС=39 уд. в мин. Достигнута нагрузка 125 Вт при АД=170/100 мм рт. ст. и ЧСС=78 уд. в мин. Проба остановлена в связи с недостаточным приростом ЧСС. Ангинозных болей, кардиалгии, одышки, слабости, патологического смещения сегмента ST не зафиксировано. Реакция на нагрузку нормотоническая. Толерантность к физической нагрузке высокая. Тест на ишемию не оценивается.

Показатели липидного спектра в пределах нормы. От предложенной коронарографии больной отказался.

Пациенту выставлен диагноз: идиопатический СССУ, компенсированная форма, выраженная синусовая брадикардия, синоатриальная блокада 1 степени, суправентрикулярная одиночная и спа-

ренная парасистолия, предсердный замещающий ускоренный ритм, постэктопическая депрессия синусового узла с синоатриальной паузой до 2300 мс; идиопатическая блокада правой ножки пучка Гиса; идиопатический кальциноз аортального - логию сложной аритмии и клапанного порока доступными методами установить не удалось. Можно предположить, что дегенеративные изменения в специализированной системе и клапанах аорты являются следствием ранее перенесенного эндомиокардита и/или носят сенильный характер.

Больному разрешено продолжать занятия физкультурой в прежнем режиме. Медикаментозные препараты не назначались. Рекомендовано наблюдение кардиолога во врачебно-физкультурном диспансере "Здоровье".

Очевидно, что регулярные дозированные аэробные физические упражнения, систематически стимулируя симпатический тонус, способствуют оптимизации экстракардиальной регуляции сердечной деятельности: повышению ЧСС, адекватной реакции на физическую нагрузку и, тем самым, компенсации СССУ. Данное наблюдение показывает благотворное влияние физкультуры при сложной автоматической аритмии сердца – СССУ у больного пожилого возраста.

THE COMPENSATED SICK SINUS SYNDROM IN ELDERLY SPORTSMAN

I.S. Batyanov, O.A. Ivanova, O.A. Zemchenko, O.V. Klevtsova

(Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies, Clinical Hospital №10, Regional Medical-Culture center "Health", Regional Clinical Hospital)

The description shows the clinical case of the compensated form of a sick sinus syndrom in the elderly sportsman. The conclusion has been made that the regular aerobic dosed physical loads provide the compensation of the cardiac activity in its pathologic conditions.

Литература

1. Батьянов И.С. Синдром слабости синусового узла. Пособие для врачей. – Иркутск: Облформпечат. – 1995. – 23 с.
2. Дошицын В.Л. Лечение аритмий сердца. – М.: Медицина. – 1993. – 320 с.
3. Кушаковский М.С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение). Руководство для врачей. Изд-е 2-е. – СПб: Фолиант. – 1998. – 640 с.
4. Медведев М.М. Холтеровское мониторирование в комплексной диагностике синдрома слабости синусового узла. Вестник аритмологии. – 2003. – №32. – С.24-30.
5. Шульман В.А., Егоров Д.Ф., Матюшин Г.В., Выговский А.Б. Синдром слабости синусового узла. – СПб., Красноярск, 1995. – 439 с.

© КРИВОВА В.Н., САВВАТЕЕВА В.Г., ЦУРКАН С.В., ИЛЬЧУК Г.А., ДЕРЯГИНА Т.В., ЕРЫПАЛОВА Л.Я. –

АНАЛИЗ ОПЫТА ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

В.Н. Кривова, В.Г. Савватеева, С.В. Цуркан, Г.А. Ильчук, Т.В. Дерягина, Л.Я. Ерыпалова.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.б.н., проф. А.А. Майборода, кафедра педиатрии №2, зав. – д.м.н., проф. В.Г. Савватеева; городская детская поликлиника №2, гл. врач – Т.А. Кодесникова).

Резюме. Проведено обследование детей с врожденными пороками сердца. Изучен характер пороков, их сочетание, стадии нарушения кровообращения, послеоперационные осложнения.
Ключевые слова: дети, врожденные пороки сердца, анализ опыта.

Врожденные пороки сердца (ВПС) – патологическое состояние, характеризующееся дефектами развития сердца и магистральных сосудов.

Среди причин ВПС ведущее место принадлежит полигенному мультифакториальному наследованию – 90%, в меньшей степени: хромосомные нарушения – 5%, мутация одного гена – 2-3%, факторы среды – 1-2% [3,6].

К факторам риска рождения ребенка с ВПС относят возраст матери (моложе 18 или старше 30 лет), эндокринные заболевания супругов, токсикоз и угроза прерывания беременности в I триместре, мертворожденные в анамнезе, наличие детей с врожденными пороками развития у ближайших родственников. Риск рождения ребенка с ВПС может установить только генетик, поэтому родителей из групп риска необходимо направить на медико-генетическую консультацию [9].

Известно более 90 вариантов ВПС и множество их сочетаний [9].

В Европе частота ВПС составляет 6,6 на 1000 живорожденных, в США – 5,76, в Канаде – 3,57. К первому месяцу выживают около 90% детей, к году – около 80%, к 15 годам – 77% [7].

В России доля ВПС в структуре сердечно-сосудистых заболеваний составляет 16% и колеблется на уровне 29,8% у детей до 14 лет и 42,7% – у подростков на 100000 населения [14].

Прогноз жизни детей с ВПС зависит от характера порока сердца, сопутствующих заболеваний, тяжести нарушения кровообращения, сроков оперативной коррекции и послеоперационных осложнений.

Изучение этих факторов явилось целью настоящего исследования.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 87 детей с ВПС в возрасте от 7 дней до 15 лет, на базе городской детской поликлиники №2 в течение 5 лет.

Из них 37 девочек и 50 мальчиков. От 7 дней до 3 лет – 22 (25,3%), 3-7 лет – 10 (11,5%), 7-10 – 19 (21,8%), 11-13 – 20 (23%), 14-15 – 16 (18,4%).

Всем детям проведено клиническое и инструментальное исследование. Целенаправленный сбор анамнеза, электрокардиография сердца (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, фонокардиография (ФКГ), рентгенография органов грудной полости, эхокардиография (ЭхоКГ), доплероэхокардиография, зондирование полостей сердца. Клинические и биохимические анализы крови, мочи и другие исследования по показаниям.

Согласно классификации, ВПС бледного типа с артерио-венозным шунтом: дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), открытый артериальный проток (ОАП), открытый атриовентрикулярный канал (АВК) выявлены у 63 (72,4%) детей.

ВПС синего типа с вено-артериальным шунтом: транспозиция магистральных сосудов (ТМС), болезнь Фалло, атрезия трикуспидального клапана (АТК) – у 3 (3,5%).

ВПС без сброса, но с препятствием на пути кровотока из желудочков (стенозы легочной артерии и аорты) – у 21 (24,1%).

Компенсация кровообращения установлена у 21 (24,2%) ребенка, начальная стадия декомпенсации (H_I) – у 29 (33,3%), вторая стадия периода “А” (H_{IIA}) – у 37 (42,5%).

Результаты и обсуждение

В структуре ВПС у детей преобладали пороки бледного типа, среди них: ДМПП – 26 (29,9%), ДМЖП – 19 (21,8%), ОАП – 10 (11,5%), стенозы легочной артерии – 8 (9,2%), стенозы аорты – 13 (14,9%). Сочетанные пороки наблюдались у 10 (11,5%), аномалия Эбштейна – 1 (1,1%).

Большинство детей с ВПС родились от молодых и здоровых родителей и только у 17 (19,5%) установлено в анамнезе мертворожденные, выкидыши, токсикозы с угрозой выкидыша, отслойка плаценты, недоношенность.

Частые ОРВИ, более 6 раз в год, наблюдались у 28 (32%) детей, пневмонии – у 17 (19,5%).

Среди сопутствующих заболеваний обнаружены синдромы: Шерешевского-Гернера – 1 (1,1%), Мориака – 1 (1,1%), перинатальная энцефалопатия – у 27 (31%), подростковый юношеский диспитуитаризм – у 13 (14,9%).

Изменения со стороны костной системы обнаружены у 10 (11,5%) больных: не сросшиеся кости черепа, башенный череп, эпикант, искривление позвоночника, истончение 10 ребра, дисплазия тазобедренного сустава, квадрипарез, детский церебральный паралич.

При осмотре был найден ограниченный цианоз у 11 (12,6%) детей, диффузный цианоз при беспожойстве – у 9 (10,3%), акроцианоз – у 5 (5,7%), отеки коленных и голеностопных суставов – у 7 (8%).

При пальпации разлитой сердечный толчок установлен у 29 (30%) детей (ДМЖП, ДМПП), усиленный – у 23 (26%) (ОАП, стенозы легочной артерии), систолическое дрожание сердца – у 17 (19,5%), а у 7 (8%) детей – грубое, границы сердца увеличены вправо в пределах 0,5-1 см (ДМЖП, ДМПП) – у 13 (14,9%). Парастернальный выявлен горб у 9 (10,3%) (ОАП, ДМЖП, стеноз легочной артерии, аномалия Эбштейна).

При аускультации выслушивалось усиление или ослабление тонов сердца, систолический или систоло-диастолический шум разной интенсивности с подтверждением ФКГ: при ДМПП – расщепление I тона, увеличение его амплитуды во II межреберье слева, веретенообразный или ромбовидный систолический шум;

при ДМЖП – высокочастотный систолический шум, связанный с I тоном, занимающий 2/3 или всю столу – пансистолический шум;

при ОАП – во II-III межреберье слева “классический” систоло-диастолический машинный шум или шум мельничного колеса. При повышении давления в легочной артерии шум Грехема-Стил-ла;

при стенозах – высокоамплитудный, занимающий всю систолу ромбовидной формы систолический шум;

при тетраде Фалло – ослабление II тона, систоло-диастолический шум.

На ЭКГ регистрировались признаки гипертрофии миокарда предсердий и желудочков. Для гипертрофии миокарда левого предсердия характерен двугорбый зубец P (P-“mitrale”) в отведениях I, aVL, V₅, V₆, увеличенная отрицательная фаза в отведениях V₁ и V_{4R}. Продолжительность зубца увеличивается до 0,08 с и более у новорожденных и детей первого года жизни, и до 0,12 с – старше года.

Признаками гипертрофии миокарда правого предсердия являются смещение угла α P вправо, высокий остроконечный зубец P_{II,III}, aVF (более 2-3 мм) при нормальной продолжительности (P-“pulmonale”), увеличение положительной фазы в отведениях V₁, V_{4R}.

О гипертрофии обоих предсердий свидетельствуют признаки, характерные как для P-mitrale, так и для P-pulmonale: двухфазный P_{V1}, ширина отрицательной волны P_{V1} составляет 0,03-0,04 с; высокий расширенный и расщепленный P в прекардиальных отведениях и отведениях от конечностей; в отведениях II, III, aVF, V₂, V₃ он остроконечный, высокий; в I, II, aVL и первых прекардиальных – расширенный и расщепленный.

Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка: отклонение электрической оси сердца влево; зубец R_{V1} или R_{aVF} большей амплитуды; зубец R_{V4R-V1} отсутствует или меньше, чем зубец S_{V4R-V1}, или отношение R/S в этих отведениях меньше для данного возраста; уширенный интервал Q-R в левых прекардиальных отведениях; дискордантность зубца T к основному зубцу.

Признаки гипертрофии миокарда правого желудочка: отклонение электрической оси сердца вправо; у новорожденных высокий зубец T_{V1}, R_{aVR} более 4 мм; R_{V1} – более 17 мм; R/S в V₁ – более 4 мм; форма qR в V₁, V₂; время внутреннего отклонения в V₁, V₂ – более 0,03с.

Для комбинированной гипертрофии миокарда желудочков: сочетание признаков гипертрофии миокарда правого или левого желудочков. Для левого – отклонение электрической оси сердца влево; доминантные зубцы R_{V5,6} с высоким положительным T_{V5,6}; зубец Q в V_{5,6} больше 3 мм. Для правого – отклонение электрической оси сердца вправо, доминантные зубцы R или R¹ в правых грудных отведениях; R>Q в aVR; S>R в V₆.

При рентгеноскопии грудной полости выявлены застой или снижение кровенаполнения малого круга кровообращения.

Данные ЭхоКГ позволяют провести более точную анатомическую диагностику пороков и при неосложненных пороках (ДМПП, ДМЖП, частично открытый АВК, коарктация аорты) выполнение операций без катетеризации и ангиографии [9].

У больных с начальной стадией декомпенсации (Н_I) наблюдались одышка при физической нагрузке, умеренный цианоз, увеличение печени на 1,5 см.

При декомпенсации кровообращения (Н_{IIA}) – одышка и цианоз выражены в покое, усиливаются при физической нагрузке, застойные явления в малом круге кровообращения, увеличение печени до 2-3 см, край печени более плотный.

У 3 (3,4%) детей первого года жизни наблюдалась пароксизмальная тахикардия, синусовая тахикардия – у 12 (13,8%), синусовая брадикардия – у 5 (5,7%), укорочение интервала P-Q = у 17 (19,5%), атриовентрикулярная блокада II – у 11 (12,6%), синдром слабости синусового узла – у 7 (8%), синдром WPU – у 5 (5,7%).

Пример. 3. Саша, родился от 3^и беременности, первых родов (2 мед. аборта). Родители (мать 27 лет, отец 20 лет) здоровы. Беременность в первую и вторую половины протекала с токсикозом. В 34 недели началась отслойка плаценты, схваток не было, проведено кесарево сечение. Вес при рождении 1850 г, длина 44 см, 3-6 баллов по шкале Апгар, перинатальная энцефалопатия. Ребенок сразу взят на ИВЛ, на которой находился 5 суток, с диагнозом гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. Затем был переведен в патологию новорожденных, откуда через два дня в центр хирургии и реанимации новорожденных. При поступлении состояние крайне тяжелое, клиническая картина кардиогенного шока. На коже верхней половины туловища усилен венозный рисунок, “высокий” и “твердый” пульс на лучевых артериях. На бедренных артериях пульс не выявляется. Тоны сердца глухие, систолический шум на верхушке, АД на верхних конечностях 123/85 мм рт. столба, на нижних – не определяется. ЭхоКГ – умеренная дилатация верхних отделов сердца, анатомия сосудов и камер сердца нормальная. Ангиография – предуктальная коарктация аорты. ЭКГ – ритм синусовый с ЧСС = 167 в минуту, отклонение электрической оси сердца вправо, признаки гипертрофии миокарда правого желудочка. Рентгенография грудной клетки – признаки очагово-сливной пневмонии, больше справа. Операция: торакотомия, коарктомия, анастомоз аорты конец-в-конец. Проведено лечение: антибактериальная, метаболическая, иммуностимулирующая терапия. Состояние ребенка улучшилось.

Диагноз основной заключительный: ВПС, предуктальная коарктация аорты, Н_{IIA}, кардиогенный шок, геморрагический синдром. Сопутствующий: двусторонняя пневмония смешанного генеза, внутричерепное кровоизлияние, судорожный синдром, недоношенность. Рекомендовано: диспансерное наблюдение, оформление инвалидности. Катамнез, 3 г. Практически здоров, физическое и нервно-психическое развитие соответствует возрасту.

Хирургическая коррекция ВПС проведена 36 (41,4%) больным, повторная – 4 (11,4%), сохраняется сброс (ДМЖП) у 1 (2,7%), остановка сердца – у 1 (2,7%), ишемический инсульт – у 1 (2,7%), инфаркт миокарда – у 1 (2,7%), смерть (тетрада Фалло) – у 1 (2,7%).

У большинства детей после операции наблюдалась синусовая брадикардия – 22 (61,1%), полная блокада правой ножки пучка Гиса – у 7

(19,4%), неполная – у 3 (8,3%), нарушение процесса реполяризации – 5 (7,1%).

Оформлены были на инвалидность 21 (24%) ребенок, на инвалидности с ВПС и другими заболеваниями – 9 (10,3%), сняты с диспансерного учета – 6 (6,9%).

Все дети с ВПС находятся на диспансерном наблюдении кардиолога поликлиники и кардиохирургов. Кратность наблюдения устанавливается индивидуально в зависимости от характера порока сердца и стадии декомпенсации.

Реабилитационные мероприятия направлены на улучшение качества жизни больных, для чего

необходима оценка функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы до и после операции, характера и объема двигательного режима, проведение лечебно-оздоровительных мероприятий.

Таким образом, результат проведенного анализа выявил различный характер ВПС у детей, их сочетания, стадии нарушения кровообращения, послеоперационные осложнения. Прогноз жизни больных с ВПС зависит от характера порока сердца, сроков оперативной коррекции, послеоперационных осложнений.

INBORN HEART DISEASES IN CHILDREN

V.N. Krivova, V.G. Savvateeva, S.V. Tsurcan, G.A. Ilchuk, T.V. Deryagina, L.Y. Jeripalova

(Irkutsk State Medical University)

The children with inborn heart diseases were tested. The nature of inborn heart diseases, their combinations, the stages of disturbance of blood circulation and post operating complications were investigated.

Литература

1. Амосов Н.М., Бендет А.Я. Терапевтические аспекты кардиохирургии. – Киев: “Здоровье”, 1983. – С.33-96.
2. Баикл Г. Врожденные пороки сердца и крупных сосудов. Пер. с англ. – М.: “Медицина”, 1980. – 312 с.
3. Белоконов Н.А., Подзолков В.П. Врожденные пороки сердца. – М.: “Медицина”, 1991. – 350 с.
4. Белоконов Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей: Руководство для врачей. В 2 т. М.: “Медицина”, 1987. – 480 с.
5. Беспалова Е.А., Иваницкий А.В., Ильин В.Н. и др. Пренатальная эхокардиографическая диагностика врожденных пороков сердца, относящаяся к аномалиям конотрункуса // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – №6. – С.35-41.
6. Бураковский В.А., Бухарин В.А., Подзолков В.П. и др. Врожденные пороки сердца. В книге “Сердечно-сосудистая хирургия”. – 1989. – С.345-382.
7. Материалы XXXIV Конгресса Европейской ассоциации детских кардиологов. Болгария, София, сентябрь 1999 года // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – №1. – С.59-60.
8. Николаева А.А., Отева Э.А., Егорова Н.А. и др. Кабинет семейного консультирования в крупной поликлинике города как первое звено первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Педиатрия. – 2001. – №2. – С.102-104.
9. Подзолков В.П., Шведунова В.Н. Врожденные пороки сердца // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т.9, №10. – С.430-432.
10. Прахов А.В. Транзиторная недостаточность трикуспидального клапана у новорожденных // Педиатрия. – 2001. – №3. – С.92-95.
11. Селиваненко В.Т., Нефедов Е.П. Изменения сократительной способности миокарда при различных его состояниях у больных с врожденными пороками сердца после операции // Кардиология. – 1989. – №8. – С.57-61.
12. Таболин В.А., Ильина А.Я. Кашин В.Н. и др. Клиническая характеристика состояния новорожденных от женщин с пороками сердца // Педиатрия. – 2001. – №3. – С.38-42.
13. Школьникова М.А., Кривцова Л.А. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни. М.: ИД “Медпрактика – М”, 2002. – 160 с.
14. Школьникова М.А., Осокина Г.Г., Абдулатинова И.В. Современные тенденции сердечно-сосудистых заболеваемости и смертности у детей в Российской Федерации; структура сердечной патологии детского возраста // Кардиология. – 2003. – №8. – С.4-8.

Страницы истории науки и здравоохранения

© СКВОРЦОВ М.Б., БРЕГЕЛЬ А.И., ТРУХАН Р.Г. –

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ СЛУЖБА В ИРКУТСКЕ: РАЗВИТИЕ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

М.Б. Скворцов, А.И. Брегель, Р.Г. Трухан.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.б.н., проф. А.А. Майборода, кафедра госпитальной хирургии, зав. – д.м.н., проф. С.Б. Пинский, Областная клиническая больница, гл.врач – П.Е. Дудин)

Резюме. Современная эндоскопия в Иркутске началась в первой половине 20 столетия. В клиниках Иркутского медицинского института хирурги, терапевты, оториноларингологи, урологи, использовали по показаниям исследования трахеи, пищевода, желудка и др. органов с помощью существовавших тогда жестких эзофаго- и бронхоскопов, отечественных гастроскопов и др. К середине 60-х годов эти аппараты стали использоваться в хирургии пищевода, легких и трахеи. Более редкими были торакоскопии, лапароскопии. С начала 70-х годов клиники госпитальной, общей и факультетской хирургии стали оснащаться современными фибробронхоскопами, эзофагогастродуоденофиброскопами. Быстро расширился круг сотрудников клиники практических врачей, освоивших эту технику как в Иркутске, так и на периферии. К середине 80-х годов гастрофиброскопами оснастились большинство районов области, а методическими и практическими центрами по-прежнему оставались клиники медицинского университета, разрабатывающие методологию не только диагностики и лечебной эндоскопии, но и принципы активного выявления ранних форм болезней и предболезненных состояний. Неуклонно расширялся диапазон лечебных эндоскопических манипуляций. В настоящее время широко используются лапаро- и торакоскопические хирургические методики, совершенствуется эндотрахеальная и эндоэзофагеальная хирургия с применением лазерных технологий. Растет уровень квалификации врачей-эндоскопистов, чему способствует преподавание эндоскопии в пред- и постдипломной подготовке врачей.

Ключевые слова: эндоскопическая служба, история, Иркутск.

*Современная эндоскопия в Иркутске началась не на пустом месте. К началу 70-х годов различные эндоскопические манипуляции широко выполнялись врачами различной специальности. Так, ректороманоскопию выполняли врачи-хирурги практически всех хирургических больниц и поликлиник по показаниям. В отделении хирургии областной больницы наряду с этим были выделены врач-проктолог – П.К. Перевалова и Г.Н. Хомиченко. Они широко, грамотно и по показаниям выполняли ректороманоскопии практически всем нуждающимся из области и отделения. Подобные манипуляции выполняли и врачи-терапевты и инфекционисты. Бронхо- и эзофагоскопии под местной анестезией выполняли оториноларингологи. Преимущественно эта работа была сконцентрирована в ЛОР-клинике Иркутского медицинского института и в соответствующих отделениях областной и в детской городской клинической больницах. ЛОР-врачи указанных больниц также успешно бужировали больных с рубцовыми стриктурами пищевода с применением эзофагоскопии и без нее. Торакоскопии выполнялись в туберкулезной хирургической больнице. Лапароскопии были единичными и широкая хирургическая общественность о них знала мало. Гастроскопия выполнялась редко и была непопулярна, поскольку тогда еще не было современных гастрофиброскопов.

Современное звучание эндоскопия в нашем городе получила в больницах, где развивалась торакальная хирургия. В них со 2-й половины 60-х годов стали применяться ригидные бронхоскопии и эзофагоскопии под наркозом в торакальном отделении дорожной больницы (зав. – доц. В.Н. Бойцов, 1966 г.) и хирургическом – областной клинической больницы (М.Б. Скворцов, 1967). Эти процедуры тогда, как и теперь, были громоздки, требовали достаточно серьезного оснащения и достаточных условий для их проведения и потому, с высоты сегодняшнего положения дел они не могли в достаточном количестве обеспечить потребности практической хирургии органов груди, поскольку выполнялись хирургами-энтузиастами. Специализированной службы еще не было. Настоящее процветание эндоскопии произошло в начале 70-х годов, когда клиники госпитальной хирургии (В.И. Астафьев), общей хирургии (А.В. Серкина), факультетской хирургии (А.А. Реут) приобрели первые эндоскопы на основе фиброоптики. Это были гастрофиброскопы. Новую технику быстро освоили сотрудники клиник (В.А. Агеенко, М.Б. Скворцов, И.К. Аманбаев) и практические врачи (В.С. Крупенин). Уже к середине 70-х годов стали массовыми в областной больнице поднаркозная бронхоскопия (Е.Г. Григорьев, Н.В. Шинкарев, В.П. Шуликовский, Р.Г. Трухан), так-

же и эзофагоскопия – ригидными эзофагоскопами (М.Б. Скворцов, В.П. Шуликовский, В.Н. Хлыстов), став центром по оказанию экстренной помощи и проведению плановых и экстренных процедур у больных в до- и послеоперационном периоде (извлечение инородных тел, остановка легочных кровотечений, бужирование пищевода, диагностические и лечебные бронхоскопии у легочных больных и т.д.). Быстро расширялся круг врачей, применявших гастродуоденоскопию как в указанных клиниках, так и в лечебных учреждениях области. Здесь уместно отдать должное одному из старейших эндоскопистов области А.В. Вторушину, который в середине 70-х годов сумел организовать, оснастить и сделать доступной эндоскопию очень высокого методического и практического уровня в крупном северном регионе нашей области – г. Братске.

Быстро появились гастродуоденоскопы в большинстве районов, и к середине 80-х годов ими были укомплектованы почти все крупные городские и районные больницы области. Методическими и практическими центрами эндоскопии оставались и остаются поныне хирургические клиники мединститута, где к тому времени разрабатывались научные подходы к диагностике и лечению с использованием эндоскопической техники. В клинике госпитальной хирургии были апробированы и внедрены в широкую практику методики выявления заболеваний и предболезненных состояний кардии, – диссинергии сфинктерного аппарата желудка. Они позволили выявить закономерности распространения этой патологии среди населения и привести к практическому решению проблемы ранней диагностики и своевременного отбора на оперативное лечение больных с рефлюкс-эзофагитом и др. заболеваниями пищевода (М.Б. Скворцов, П.Ш. Пипия, 1978, 1980). Эти исследования были обобщены в диссертационных исследованиях П.Ш. Пипия (1984), В.В. Шишкина (1991) и О.М. Александрова (2000). Тогда же впервые в нашей стране были выявлены и опубликованы диагностические критерии, позволяющие не только установить источник гастродуоденального кровотечения, но и прогнозировать перспективность или неперспективность консервативного и хирургического лечения при желудочных кровотечениях различной этиологии (М.Б. Скворцов, П.Ш. Пипия, В.П. Шуликовский, 1980, 1981). В дальнейшем они получили развитие и совершенствование в докторской диссертации С.П. Чикотеева (1995).

Если в это время эндоскопистами были хирурги, то с начала 80-х годов стали появляться и специалисты-эндоскописты, занимавшиеся только эндоскопией, и число их постоянно увеличивалось.

В клинике госпитальной хирургии в 70-е-80-е годы были разработаны теоретические обоснования поднаркозной эзофагоскопии для использования ее при бужировании рубцовых сужений пищевода, усовершенствованы методики, эзофаго-

скопии и бужирования пищевода, которые использованы более, чем у 1200 больных в течение более 30 лет. Они освещены и обобщены в диссертационных исследованиях М.Б. Скворцова (1991), В.Н. Хлыстова (1991) и В.В. Дрокова (2000). В настоящее время они поставлены “на поток” и применяются практически всеми эндоскопистами и торакальными хирургами областной больницы. Здесь же с середины 70-х годов по настоящее время разработаны и широко применяются различные методики эндоскопии трахеобронхиального дерева при легочных кровотечениях, обобщенные в диссертационных исследованиях Е.Г. Григорьева, (1990) и В.Е. Пака (1991). С конца 80-х годов в клинике развиваются эндоскопические методики лечения рубцовых стриктур трахеи (М.Б. Скворцов, Е.В. Нечасев, Н.В. Шинкарев А.В. Тузов). Широко применяется видеоэзофаго- и видеобронхоскопия, налажено использование высокоэнергетического лазерного устройства в лечебных целях при эзофаго- и трахеоскопии и при торакоскопии (М.Б. Скворцов, Н.В. Шинкарев). За последние 3 года в клинике выполнено 403 ригидных поднаркозных трахеобронхоскопии, 437 поднаркозных эзофагоскопий. Широкое применение эндоскопических методов в лечении привело к концентрации больных с заболеваниями пищевода в клинике госпитальной хирургии и к необходимости создания центра по лечению больных с заболеваниями пищевода (руководитель М.Б. Скворцов, 1992). Это в свою очередь привело к концентрации здесь и больных с кардиоспазмом. Для решения ряда трудных вопросов лечения кардиоспазма были разработаны собственные инструменты, методики кардиодилатации (М.Б. Скворцов, Р.Г. Трухан, С.В. Журавлев, 1990, 1996, 1998). Они позволили обоснованно расширить эндоскопические методики лечения кардиоспазма и уменьшить до 10% показания к оперативному лечению болезни. За последние 3 года в клинике выполнена 98 кардиодилатаций пищевода более, чем у 30 больных, оперативное лечение выполнено лишь троим. Приказом №103 от 28.12.1983 г. в Иркутской областной клинической больнице было создано отделение эндоскопии, зав. отделением – Р.Г. Трухан. Все годы наряду с плановой работой отделение оказывает экстренную эндоскопическую помощь по линии санитарной авиации, ежегодно выполняя до 100 выездов в районы области и городские больницы (Р.Г. Трухан, С.В. Журавлев).

В клинике общей хирургии ИГМУ в 70-е и 80-е годы под руководством проф. С.Б. Пинского были разработаны методики эндоскопического лечения при заболеваниях желудка и в первую очередь – при кровотечениях. А.И. Брегелем был разработан новый способ эндоскопического гемостаза феракрилом, который лег в основу его кандидатской диссертации (1987). Эндоскопической диагностике и лечению гастродуоденальных кровотечений из поверхностных поражений слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки

была посвящена диссертационная работа Е.А. Кельчевской (1991).

В клинике факультетской хирургии ИГМУ под руководством проф. А.А. Реута освоение гастроскопии начал С.В. Афанасьев (1975), позже в создании отделения эндоскопии приняли активное участие И.К. Аманбаев и С.М. Кузнецов. Здесь были проведены серьезные исследования А.В. Щербатых (1990) по эндоскопической диагностике и лечению рефлюкс-гастрита, С.М. Кузнецовым – по использованию колоноскопии при массовых осмотрах (1986). Важным вкладом в разработку эндоскопической диагностики функциональных нарушений двенадцатиперстной кишки стали докторские диссертации А.В. Щербатых (2000) и Г.Ф. Жигаева (1993). В клинике с 1995 г. внедрены в практику лапароскопические операции (А.В. Лубсанов).

В клинике детской хирургии на базе городской детской Ивано-матренинской больницы, а затем и в Областной детской клинической больнице широко применяются современные методики гастрофиброскопии, ригидные и фибробронхоскопии и эзофагоскопии с одновременным использованием лечебных процедур – бужирование пищевода, санации и другие – на трахеобронхиальном дереве.

Быстрыми темпами развивается эндоскопия и эндохирургия в областном онкологическом диспансере (А.В. Белоногов, 2000), где нашли широкое применение методики современной эндоскопической пищеводной и желудочной хирургии, эндоскопическое применение высокоэнергетических лазеров и др.

Открытие в Иркутске диагностического центра, оснащенного современным оборудованием, привело к появлению еще одного эндоскопического отделения, имеющего достаточно большую “пропускную” способность. Следует отметить попытки молодых исследователей найти пути в совершенствовании диагностики заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта (В.Г. Неустроев).

История становления *лапароскопии* в Иркутской области в определенной мере повторяет этапы ее развития во всем мире. Вначале она применялась при хронических заболеваниях органов брюшной полости и в первую очередь – печени. Наибольший опыт проведения лапароскопических исследований на этом этапе в семидесятые годы был накоплен в эндоскопическом отделении МСЧ Братского ЛПК, руководимом А.В. Вторушиным. С накоплением опыта стала очевидной возможность и необходимость использования этого метода в неотложной хирургии. Высокая информативность лапароскопии сделала этот метод одним из важнейших при диагностике острых заболеваний брюшной полости.

В Иркутске ургентная лапароскопия получила наибольшее распространение в клинике общей хирургии, где она используется при большинстве острых хирургических и гинекологических забо-

леваний с 1977 г. (А.И. Брегель). При острых заболеваниях брюшной полости, когда обычными методами установить или отвергнуть ургентную патологию живота не удается, лапароскопия почти в 50% наблюдений позволяет изменить предполагаемый диагноз и выбрать рациональную лечебную тактику. Это приобрело особую важность при остром панкреатите, холецистите, воспалительных инфильтратах и др. Лечебная лапароскопия дополняет проводимую традиционными методами терапию, а в ряде случаев, в частности при остром панкреатите, может стать ведущим методом лечения. Существенно расширяют диагностические возможности лапароскопии при повторных осмотрах брюшной полости. Динамическая лапароскопия с 1984 года широко применяется в клинике общей хирургии ИГМУ, под руководством проф. С.Б. Пинского. Были усовершенствованы гильзы для проведения повторных эндоскопий, техника выполнения манипуляции, описана эндоскопическая динамика ряда острых заболеваний брюшной полости при их благоприятном и неблагоприятном течении (И.Ю. Олейников, А.И. Брегель). Были разработаны и усовершенствованы методы лечебной лапароскопии при остром холецистите, панкреатите, воспалительных инфильтратах, острых гинекологических заболеваниях. Позже методика динамической лапароскопии стала с успехом применяться на кафедре детской хирургии ИГМУ в Ивано-матренинской детской больнице, в больницах города Ангарска и др.

Появление видеолапароскопии позволило выйти на новый, качественно более высокий уровень. С 1992 года на клинических базах хирургических кафедр, а затем – и во многих лечебных учреждениях области стали выполняться лапароскопические операции – холецистэктомии, аппендэктомии, рассечение спаек и др. Наиболее распространенной из них является лапароскопическая холецистэктомия. Количество операций составляет по области несколько тысяч. Более широкому внедрению малоинвазивных хирургических вмешательств в настоящее время препятствует высокая стоимость аппаратуры и расходных материалов.

Анализ результатов диагностической и лечебной эндоскопии с применением лапароскопии и гастроскопии в неотложной абдоминальной хирургии положен в основу докторской диссертации А.И. Брегеля (2000), и кандидатских диссертаций И.Ю. Олейникова, Л.П. Милюковой. Минимально инвазивные вмешательства в диагностике и лечении хирургических заболеваний у детей были изучены и успешно защищены в докторской диссертации В.Н. Стальмаховичем (2001). Детально исследовано лапароскопическое лечение варикоцеле у детей в кандидатской диссертации П.С. Юркова (2000).

Получает все большее распространение торакоскопия в грудной хирургии. Клиника госпитальной хирургии ИГМУ в этом направлении

проводит начальную работу и обоснование применения методик в различных клинических ситуациях.

В настоящее время в Иркутской области имеется 142 штатные единицы эндоскопистов, 136 из них занято 82 физическими лицами. Высшую категорию имеют 12, первую – 12, 2-ю – 10 врачей. Сертифицированы 60 врачей. Эндоскопические исследования проводятся в 81 отделениях и кабинетах (7 отделений и 74 кабинета).

В 2001 году в области выполнено 192434 эндоскопических манипуляции, из них ФГС – 136333, ФБС – 17937, ФКС – 33919.

Из общего числа хирургических операций в области (153280) с использованием эндоскопической техники выполнено 8257 (5,4%).

Эндоскописты Иркутска М.Б. Скворцов, А.И. Брегель, Р.Г. Трухан, С.В. Журавлев, В.Н. Стальмахович, А.А. Реут, Г.Ф. Жигаев, А.И. Щербатых, С.М. Кузнецов и другие неоднократно выступали с докладами и сообщениями на Всероссийских и международных конгрессах в Москве, Иркутске и др. городах страны. Это, как правило, самобытные, аргументированные сообщения, стоящие во многом на равных с сообщениями из ведущих клиник страны.

Подготовка специалистов по эндоскопии проводится на профильных кафедрах Иркутского государственного медицинского университета и ГИДУВа. На кафедре госпитальной хирургии ИГМУ постоянно проводится подготовка врачей и студентов по эндоскопии. Уже 5 лет как курс эндоскопии включен в программу подготовки субординаторов-хирургов медуниверситета (М.Б. Скворцов, Р.Г. Трухан, С.В. Журавлев). На кафедре факультетской хирургии в последние годы проводится элективный курс для студентов 4 курса по эндоскопии. На 5-6 курсах преподаватели кафедры госпитальной хирургии систематически ведут занятия со студентами в эндоскопических кабинетах областной больницы (зав. отделением Р.Г. Трухан). Совместно со студентами с использованием видеоэндоскопии выполняются трахеобронхоскопии, бужирование и эндопротезирование трахеи, видеоэзофагоскопия и бужирование пищевода, лазерные торакоскопические, трахео- и эзофагоскопические манипуляции (проф. М.Б. Скворцов, зав. отд. Н.В. Шинкарев). В госпитальной хирургической клинике совместно с НИИ хирургии НЦ РВХ (дир. и зав. – член-корреспондент РАМН, проф. Е.Г. Григорьев, проф. М.Б. Скворцов) постоянно обучаются врачи-эндоскописты в ординатуре (12), в виде специализации или тематического усовершенствования (23), осуществляется предсертификационная подготовка (34). Одновременно кафедры общей, факультетской и госпитальной хирургии ИГМУ проводят совместную подготовку в ординатуре врачей-хирургов и эндоскопистов по эндоскопии. Обучение врачей-эндоскопистов проводится также на кафедре хирургии Иркутского ГИДУВа (проф. Л.К. Куликов, доц. В.Ф. Соболевич).

Таким образом, возникшая из “недр” иркутской хирургии современная эндоскопическая служба за сравнительно короткий срок проделала значительный путь вперед и встала на один уровень с ведущими клиниками страны. Опорой и основным двигателем вперед являются хирургические клиники ИГМУ и ГИДУВа. Эндоскопическая служба, несмотря на отсутствие системы планового оснащения и обновления эндоскопического оборудования, имеет сравнительно высокий материально-технический уровень оснащения действующей медицинской техникой.

Тем не менее, следует отметить, что не все гладко. До настоящего времени имеет место запоздалая диагностика рака пищевода, желудка, легких, прямой кишки. Многие из этих проблем могут быть решены еще большим развитием эндоскопии и не столько на уровне клиник и супертехнологий, сколько на уровне рядового врача-эндоскописта, т.к. именно он встречается впервые с больным и его болезнью, на первом этапе – в поликлинике, там проводят первичную диагностику у больных и у потенциально больных людей, а на этом этапе работа недостаточно эффективна. Субъективные факторы как уровень и качество подготовки врача-эндоскописта, его личные качества – добросовестность, объем умений и навыков, степень загруженности и др., да и качество изображения в окуляре аппарата или на экране видеомонитора тоже играют далеко не последнюю роль. Поэтому наряду с ростом уровня диагностических и клинических центров требуется повышать уровень и качество работы первичного звена, т.е. рядовых эндоскопистов. Необходимо существенно увеличить количество физических лиц среди врачей-эндоскопистов, чтобы освободить их от перегрузок при совместительстве. Нуждаются в сертификации более 20 из них, аттестованы на категорию лишь 41,5% (34 из 82). Необходимо регулярная планомерная переподготовка врачей-эндоскопистов, повышение уровня и глубины их знаний, необходимо индивидуальное воспитание каждого врача по многим общечеловеческим и сугубо медицинским аспектам. И только выполнив эту задачу, можно будет рассчитывать на существенное улучшение ранней диагностики раковых и нераковых заболеваний органов системы пищеварения, дыхания и др. Важная роль в этом вопросе принадлежит уровню и качеству обучения специалистов. А оно-то (обучение) и не организовано, не упорядочено, т.к. нет формального лидера, нет в Иркутске педагогического и методического Центра, который мог бы возглавить эту работу. Несомненно, в этом вопросе велика роль эндоскопического научного общества, которое берет часть этой работы на себя, можно часть врачей обучить на центральных базах, но все ли смогут пройти обучение в центре? Каждый ли сможет побывать на заседании научного общества или выступить на нем с докладом? По-видимому, нет. Следовательно, пока еще рано делать упор на самообразование, совершенно оче-

видно, что мало оснований рассчитывать на поддержку из Центральные ВУЗов. Эти вопросы необходимо и возможно решать на месте, в Иркутске, где есть хорошая материальная база, подготовлены кадры. У нас имеется достаточно много лидеров в разных направлениях эндоскопии, имеющих большой опыт как практической и научной работы высокого качества, так и педагогической работы. Достигнутые достижения необходимо объединять, координировать работу разных направлений для решения главных и наиболее актуальных задач практического здравоохранения. И стало очевидным, что усилиями общественных организаций проблему не решить. При отсутствии формального лидера проблема не сдвинется с места. Таким лидером может и должна стать кафедра эндоскопии в ИГМУ, которой сейчас еще нет и создание которой совершенно необходимо.

ENDOSCOPIC SERVICE IN IRKUTSK-CITY. DEVELOPMENT, PROBLEMS AND PERSPECTIVES

M.B. Skvortsov, A.I. Bregel, R.G. Trukhan

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk Regional Hospital)

Modern endoscopy began in the first part of XX century. At clinics of Irkutsk Medical Institute surgeons, therapists, otorhinolaryngologists, and urologists conducted investigations of trachea, esophagus, stomach and other organs with the help of hard esophago- and bronchoscopes and gastroscopes of home production, existed at that time. To the middle of 60 years these apparatuses started to be used in surgery of esophagus, lungs and trachea. Thoracoscopies and laparoscopies were conducted more rarely. Since beginning 70 years the clinics of general and faculty surgery began to be equipped with modern respiratory bronchoscopes, esophagogastroduodenofibrosopes and fibrobronchoscopes. The collaborators of the Clinics of Hospital, General and Faculty Surgery rapidly mastered the equipment. The group of medical practitioners, who mastered the equipment, grew quickly both in Irkutsk-city and in outlying districts. To the middle of 80 years the most part of regional clinics were equipped with gastrofibrosopes and the clinics of Irkutsk Medical University stayed, as before, the methodical and practical centers, elaborating the methods not only diagnosis and therapeutic endoscopy, but the principles of active revealing early forms of diseases and premorbid conditions. The range of endoscopic manipulations is widening to the side of their use with therapeutic purpose. At present laparo- and thoracoscopic surgical methods are widely used, endotracheal and endoesophageal surgery is perfecting. The laser technologies are also used in endoscopy. The qualification level of physicians – endoscopists grows, the introduction of teaching endoscopy into practice of Medical University and Institute for Medical Advanced Studies is conducted.

Литература

1. Астафьев В.И., Скворцов М.Б., Пипия П.Ш., Зеленин Н.Р. Пути повышения эффективности диагностики рака желудка при массовых осмотрах населения // Пути повышения эффективности онкологического компонента массовых профилактических осмотров городского и сельского населения. Тез. Всес. симпозиума. – Ленинград, 1982. – С.4-5.
2. Астафьев В.И., Скворцов М.Б., Григорьев Е.Г., Пипия П.Ш., Крапива А.И. Селективная трансarterиальная хромогастроскопия в диагностике рака желудка // Эндоскопия в неотложной хирургии органов брюшной полости. – Тезисы докл. Всероссийск. научно-практ. конференции хирургов. – Саратов, 1980. – С.183-184.
3. Астафьев В.И., Скворцов М.Б., Шуликовский В.П., Шинкарев Н.В. Бужирование пищевода. Возможности и эффективность при рубцовых стриктурах // Хирургия пищевода. (Ошибки и опасности). Тез. Всес. конфер. по хирургии пищевода. – Москва, 1983. – С.51-52.
4. Брегель А.И. Диагностическая и лечебная эндоскопия в неотложн. Абдоминальн. хирургии // Ав-

Ассоциация хирургов выступает с предложениями:

1. обратить внимание Комитета по здравоохранению Иркутской области на необходимость укрепления материально-технической базы эндоскопической службы и в первую очередь – на амбулаторном уровне.
2. Продолжить оснащение хирургических клиник высокотехнологичным эндоскопическим оборудованием, учитывая профильность и специфичность работы отделений.
3. Выступить перед медицинским университетом с инициативой образования кафедры для последипломного обучения врачей-эндоскопистов – кафедры эндоскопии.

*Доложено на заседании съезда Ассоциации хирургов Иркутской области 23.04.2002 г.

- тореф. ... дисс. док. мед. наук. – Иркутск, 2000. – 39 с.
5. Брегель А.И., Олейников И.Ю., Мутин Н.А., Лубсанов А.В. Организация и становление эндоскопической службы в клинике общей хирургии // Акт. вопросы клинической хирургии. – Иркутск, 1996. – С.36-40.
6. Брегель А.И., Олейников И.Ю., Мутин Н.А. Эндоскопическая служба в многопрофильной клинической больнице // Сб. научно-практ. работ "Актуальные вопросы клинической медицины". – Иркутск, 1999. – С.29-32.
7. Григорьев Е.Г., Скворцов М.Б., Шуликовский В.П., Чикотеев С.П., Хлыстов В.Н. Фарингозофагоскопия как метод выполнения щадящих операций при некоторых заболеваниях пищевода и обеспечение безопасности исследования // Материалы к совещанию проблемной комиссии по ОРЛ ученого медицинского совета МЗ РСФСР и респ. научно-практ. конференции оториноларингологов. – Иркутск, 1980. – С.165-167.
8. Григорьев Е.Г., Скворцов М.Б. История кафедры госпитальной хирургии Иркутского государствен-

- ного медицинского университета. Актуальные вопросы клинической медицины // Тез. докладов научно-практ. конференции, посвящ. 125-летию Иркутской областной клинической больницы. – Иркутск, 1997. – С.14-23.
9. Жигаев Г.Ф. Вопросы патогенеза, клиники и лечения дуоденального стоаза // Автореф. ... дисс. докт. мед. наук. – Саратов, 1991. – 20 с.
 10. Кузнецов С.М. Полипы толстой кишки (эпидемиологическое и клинко-морфологическое исследование) // Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Иркутск, 1987. – 22 с.
 11. Пинский С.Б., Брегель А.И., Агеенко В.А., Олейников И.Ю., Суховский В.С. Организация экстренной эндоскопической помощи при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости // Неотложная хирургия (Организация, диагностика, лечение). – Тезисы к Всесоюзной конференции. – Иркутск, 1983. – С.24-26.
 12. Пинский С.Б., Брегель А.И., Мутин Н.А. Организационно-методические аспекты проведения неотложных лапароскопий // Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии. – Тез. итоговых работ. – Иркутск, 1990. – Т.1. – С.65-67.
 13. Реут А.А., Скворцов М.Б., Пирожков В.Ф., Пипия П.Ш. Эндоскопическая картина при гастрите // Акт. проблемы терапии в Восточной Сибири. – Иркутск, 1980. – С.94-95.
 14. Скворцов М.Б., Хлыстов В.Н. Поднаркозная эзофагоскопия в условиях диффузионного дыхания // Вестник хирургии. – 1976. – №10. – С.97-98.
 15. Скворцов М.Б., Пипия П.Ш. Диссинергия сфинктерного аппарата желудка // Юбилейная конференция Иркутского мединститута. – Тез. докл. научн. конф., посв. 50-летию Иркутского госуд. мед. ин-та. – Иркутск, 1980. – С.87-89.
 16. Скворцов М.Б., Пипия П.Ш., Шуликовский В.П. Неотложная эндоскопия при эзофагогастродуоденальных кровотечениях // Язв. болезнь желудка и 12-п кишки. ИГМИ. Научн. труды. – Вып.153. – Иркутск, 1982. – С.104-108.
 17. Скворцов М.Б., Пипия П.Ш. Эндоскопическая диагностика заболеваний желудка в условиях массового осмотра на промышленных предприятиях // Диспансеризация населения и автоматизированные информационные системы, медицинская техника для диспансеризации всего населения. Тез. докл. Всесоюз. совещ. – 4-5 декаб. 1984 г. – Москва, 1984. – С.60-61.
 18. Скворцов М.Б., Трухан Р.Г., Честнов К.А., Латышев С.А. Лечение кардиоспазма // Реконструктивная и восстановительная хирургия пищевода. – Сб. научн. работ. – Иркутск, 1985. – С.101-105.
 19. Скворцов М.Б., Трухан Р.Г., Шуликовский В.П., Кельчевская Е.А. Организация и итоги работы эндоскопической службы за 5 лет. – Акт. вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии // Тез. докладов IV итоговой научн. сессии Иркутского филиала ВНИИ АМН СССР. – Ч.1. – Иркутск, 1986. – С.30-31.
 20. Скворцов М.Б., Пипия П.Ш., Аржанов С.Я., Шишкин В.В. Клинико-эндоскопическая и рентгенологическая диагностика недостаточности кардии при массовых осмотрах // Акт. вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии. – Иркутск, 1987. – Ч.1. – С.7-8.
 21. Скворцов М.Б., Трухан Р.Г., Журавлев С.В. Техника дилатации и результаты лечения кардиоспазма. // Хирургия грудной стенки и лечение кардиоспазма. – Тез. докладов VII расширенного пленума проблемной комиссии “Грудная хирургия”. – Рига, 1990. – С.155-157.
 22. Скворцов М.Б., Пак Е.А., Шишкин В.В., Гольдберг О.А., Булыгин В.Я. Диагностика и хирургическое лечение рефлюкс-эзофагита // Хирургия. – 1991. – №9. – С.40-45.
 23. Скворцов М.Б., Кауров В.В., Юдин А.Г., Шинкарев Н.В. Диагностическая и лечебная торакоскопия как альтернатива хирургической операции при заболеваниях и травмах груди // 4-й Российско-японский межд. симпозиум. – Тез. докладов. – Иркутск, 1996. – С.17.
 24. Скворцов М.Б., Шуликовский В.П., Трухан Р.Г. История развития и становления эндоскопии в областной клинической больнице // Акт. вопросы клинической медицины. Тез. докладов научн.-практической конференции, посвящ. 125-летию Иркутской областной клинической больницы. – Иркутск, 1997. – С.54-58.
 25. Скворцов М.Б. Методика преподавания эндоскопии субординаторам-хирургам // Акт. вопросы современной клинической медицины. – Иркутск, 1997. – С.43-46.
 26. Скворцов М.Б., Тузов А.В., Шуликовский В.П., Трухан Р.Г. Эндоскопическое лечение рубцовых сужений трахеи // 2-й Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. – Москва, 1997. – С.328-329.
 27. Скворцов М.Б., Александров О.М., Дроков В.В., Ивженко Е.В., Терпугова Н.О. Распространенность, диагностика, особенности течения и лечение рефлюкс-эзофагита // Эпидемиология основных неинфекционных заболеваний на Севере и в Сибири. – Красноярск, 1998. – С.366-371.
 28. Скворцов М.Б., Шинкарев Н.В., Нечаев Е.В., Тузов А.В. Комплексная оценка состояния больных при выборе тактики лечения стенозов трахеи // Профилактика, диагностика и лечение рубцовых стенозов трахеи. – Москва, 1999. – С.50-51.
 29. Скворцов М.Б. Лечение рубцовых сужений трахеи // Матер. научно-практ. конф. к 75-летию республиканской больницы им. Н.А. Семашко. – Улан-Удэ, 1999. – С.130-131.
 30. Скворцов М.Б. Опыт организации последипломного обучения врачей по специальности эндоскопия на кафедре госпитальной хирургии ИГМУ // Материалы научно-практ. конф., посвящ. 60-летию хирурга Е.Н. Цыбикова. – Улан-Удэ, 2000. – С.111-113.
 31. Скворцов М.Б., Александров О.М., Дроков В.В. Рефлюкс-эзофагит. Механизмы патогенеза и развития осложнений. Исходы заболевания. Обоснование лечения // Акт. вопросы торакальной хирургии. – Сб. тезисов межд. конф. – Краснодар, 2000. – С.155-157.
 32. Скворцов М.Б., Пак Е.А., Рунович А.А., Шинкарев Н.В. Развитие грудной хирургии в Иркутской области // Вестник ассоциации хирургов Иркутской области. – Новосибирск, “Наука”, 2003. – С.21-24.
 33. Скворцов М.Б., Александров О.М., Красникова Н.О., Дарибазарон Ц.Д. Рефлюкс-эзофагит-предраковое заболевание пищевода. Роль и возможности эндоскописта в своевременной диагностике и лечении // Акт. вопросы эндоскопической диагностики и лечения раннего рака пищеварительного тракта. – VI Российско-японский симпозиум по эндоскопии

- пищеварительного тракта. Сб. тез. – Москва, 2004. – С.23-25.
34. Стальмахович В.Н. Минимально инвазивные вмешательства в диагностике и лечении хирургических заболеваний у детей // Автореф. ... дисс. докт. мед. наук. – Иркутск, 2001. – 48 с.
35. Трухан Р.Г., Скворцов М.Б. Профилактика и лечение легочных осложнений при тотально-субтотальной пластике пищевода желудком. Роль бронхофиброскопии в санации бронхиального дерева // Тез. Всесоюзного симпозиума. Пластика пищевода. – Москва, 1991. – С.36-37.
36. Шишкин В.В. Диагностика и хирургическое лечение рефлюкс-эзофагита и его осложнений. // Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. – Иркутск, 1991. – 20 с.
37. Щербатых А.В. Рефлюкс-гастрит при хронической дуоденальной непроходимости // Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. – Иркутск, 1990. – 15 с.
38. Щербатых А.В. Функциональные нарушения двенадцатиперстной кишки у больных с патологией органов гепатогастродуоденальной зоны // Автореф. ... дисс. докт. мед. наук. – Иркутск, 2000. – 34 с.
39. Юрков П.С. Лапароскопическое лечение варикоцеле у детей // Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. – Иркутск, 2000. – 28 с.

Основы медицинского права

© ВОРОПАЕВА И.В., ТЕТЕРИНА Л.Р., ВОРОПАЕВ А.В., ИСАЕВ Ю.С. –

ПРАВА ПАЦИЕНТОВ (Сообщение I)

И.В. Воропаева, Л.Р. Тетерина, А.В. Воропаев, Ю.С. Исаев.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.б.н., проф. А.А. Майборода)

Резюме. Права пациента являются частным случаем прав и свобод человека и гражданина. Знание и выполнение данных правовых норм при осуществлении профессиональной деятельности медицинскими работниками является залогом соблюдения прав пациентов и основой профилактики тяжб пациентов с лечебными учреждениями.

Ключевые слова: права пациентов

Человек, в течение своей жизни имеет возможность добиться выполнения определенных, поставленных им задач, реализовать намеченные планы и т.д. Но достижению поставленных целей всегда обязательно сопутствовать одно, абсолютно необходимое условие. Это условие – здоровье.

Если у человека возникают проблемы со здоровьем, он обращается к квалифицированному специалисту – врачу. Доверяя ему самое ценное, невосполнимое и незаменимое, что у него есть, человек, обращаясь за медицинской помощью, должен иметь гарантии относительно качества проводимого лечения, ведь утраченное здоровье практически невозможно восстановить.

Права пациента с недавних пор привлекают возрастающее внимание исследователей. Вместе с тем природа и структура этих прав, способы их реализации остаются нераскрытыми, в связи с чем они часто игнорируются в медицинской практике.

Однако если систематизировать все то, что относится к правам в области охраны здоровья в действующем законодательстве, можно более или менее четко себе представить их перечень и пути реализации на практике.

Права пациента являются частным случаем прав и свобод человека и гражданина [11].

Человек, обратившийся за оказанием медицинской помощи, обладает следующими правами.

1. Право граждан на охрану здоровья и бесплатную, качественную медицинскую помощь в соответствии с Программой государственных гарантий по обеспечению граждан РФ бесплатной медицинской помощью (п.1 ст.41 Конституции Российской Федерации [1]; ст.ст. 17, 20,21 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан (далее Основы) [2]; ст.6 Закона Российской Федерации “О медицинском страховании граждан в Российской Федерации” (далее ЗоМС) [4]).

2. Право граждан на обязательное медицинское страхование (ст.ст. 1,6 ст.6 ЗоМС).

3. Право граждан на выбор страховой медицинской организации (ст.6 ЗоМС).

4. Право граждан на выбор лечебно-профилактического учреждения (ст.6 ЗоМС).

5. Право граждан на выбор врача (ст.6 ЗоМС).

6. Право граждан на возмещение ущерба в случае причинения вреда его здоровью при оказа-

нии медицинской помощи (ст.ст. 1064, 1068 Гражданского Кодекса Российской Федерации [3]; ст.ст. 66, 67, 68 Основ; ст.6 ЗоМС; ст.45. Федерального Закона "О лекарственных средствах" (далее ФЗОЛС)).

7. Право граждан на государственную систему обеспечения доступности лекарственных средств (ст.42 ФЗОЛС"; п.3 постановления Правительства Российской Федерации "О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшения обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения" от 30.07.94 г. №890).

8. Право женщин на планирование семьи и регулирование репродуктивной функции (ст. 35, 36, 37 Основ).

9. Право граждан на проведение экспертизы (раздел IX Основ).

10. Право граждан на отказ от патологоанатомического вскрытия (ст. 48 Основ).

11. Право граждан на трансплантацию органов (закон Российской Федерации "О трансплантации органов и (или) тканей человека"; ст.47 Основ).

12. Право граждан на охрану здоровья при распространении рекламы (ст.5 Федерального Закона "О рекламе"; ст.44 ФЗОЛС; Указ Президента Российской Федерации от 17.02.95 г. №161 "О гарантиях права граждан на охрану здоровья при распространении рекламы").

13. Право на охрану здоровья граждан страдающих психическими заболеваниями (закон Российской Федерации "О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании").

14. Право на охрану здоровья граждан, страдающих ВИЧ-инфекцией (Федеральный Закон "О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека").

15. Право граждан на обжалование действий государственных органов и должностных лиц, ущемляющих права и свободы граждан в области охраны здоровья (ст.69 Основ; Федеральный Закон "Об обжаловании в суд действий и решений, нарушающих права и свободы граждан").

Отдельно, более подробно остановимся на блоке специфических прав, которыми наделяется определенная группа людей, обратившихся за предоставлением им медицинских услуг – пациентов.

Права пациента

В соответствии со ст.30 Основ при обращении за медицинской помощью и ее получении пациент имеет право на:

1. уважительное и гуманное отношение со стороны медицинского и обслуживающего персонала;

Это право – не просто декларативная норма. Оно основывается на конституционных принципах, нашедших свое выражение, в частности, в Гражданском кодексе в гл. 8 "Нематериальные права и их защита". Каждый гражданин имеет

право на жизнь, здоровье, достоинство личности, личную неприкосновенность личности, честь, деловую репутацию, неприкосновенность частной жизни, личную и семейную тайну. Соблюдение этих прав очень важно, т.к. психическое и душевное благополучие больного является необходимым элементом при оказании медицинских услуг [7]. В России, к сожалению, пока нет действенного механизма соблюдения правил медицинской деонтологии, в отличие, например, от Франции, где существует и реально применяется Кодекс медицинской деонтологии, причем за его нарушение ЛПУ или частнопрактикующего врача могут лишиться лицензии, что превратит их деятельность в незаконную.

2. выбор врача, в том числе семейного и лечащего врача, с учетом его согласия, а также выбор лечебно - профилактического учреждения в соответствии с договорами обязательного и добровольного медицинского страхования;

Реализация выбора ЛПУ на практике затруднено, т.к. оно ограничено принципом территориальности оказания медицинской помощи, который существует во всех странах, где имеется сектор государственного здравоохранения. Так что данное право остается в большей степени декларативным, нежели гарантированным [10].

3. проведение по его просьбе консилиума и консультаций других специалистов;

Этим правом пациенты пользуются крайне редко. Однако оно вполне реально. Не только врач, но и сам пациент вправе решать, нужен ли ему консилиум или консультация специалиста или нет. Но, конечно, это право имеет отдельные объективные ограничения. Например, если нет возможности созвать консилиум, то пациенту будет (временно) отказано в этом праве.

4. обследование, лечение и содержание в условиях, соответствующих санитарно-гигиеническим требованиям;

5. облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством, доступными способами и средствами;

Это вопрос не допущения боли, а психического отношения врачующего к страданиям врачующего, т.е. вины, а отсюда – ответственности за причинение вреда. Равным образом правовые последствия обследования, лечения и содержания в условиях, соответствующих санитарно-гигиеническим требованиям (п.3 той же статьи), определяются не степенью соответствия этим требованиям, а характером и величиной вреда интересам пациента, причиненного их несоблюдением [9].

6. сохранение в тайне информации о факте обращения за любой медицинской помощью, о состоянии здоровья, диагнозе и иных сведений, полученных при его обследовании и лечении, о соответствии со ст.61 настоящих Основ;

Соблюдение врачебной тайны – это свидетельство уважения к частной жизни больного, к его личности и достоинству. В соответствии со ст.61 Основ, не допускается разглашение сведе-

ний, составляющих врачебную тайну, лицами, которым они стали известны при обучении, исполнении профессиональных, служебных и иных обязанностей.

7. информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство в соответствии со статьей 32 настоящих Основ;

Поскольку оказание медицинских услуг является договором, а он, в свою очередь, является осознанным волевым актом, то информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство является обязательным (п.7 ст.30 Основ). Реализуя свое право на здоровье и личную неприкосновенность, пациент вправе и отказаться от медицинского вмешательства (п.8 ст.30 Основ). Если же медицинская помощь в таких обстоятельствах все-таки предпринимается вопреки или независимо от отказа от нее, выраженного обладателем права, она может рассматриваться только как посягательство на принадлежащее ему благо. Причем, если в результате оказанной таким образом медицинской помощи имеет место умаление здоровья в его физическом значении, речь идет, по меньшей мере, о посягательстве на здоровье и о нарушении права на здоровье; а если медицинская помощь была оказана без умаления здоровья в его физическом значении, это расценивается как посягательство на личную неприкосновенность [6].

8. отказ от медицинского вмешательства в соответствии со ст.33 настоящих Основ;

Это право фактически является продолжением предыдущего: если пациент имеет право на дачу добровольного согласия, то он может отказаться его давать, но из этого правила есть ряд исключений (ст.34 Основ). Например, если лицо страдает заболеванием, представляющим опасность для общества. Также при отказе родителей или иных законных представителей лица, не достигшего возраста 15 лет, либо законных представителей лица, признанного в установленном законом порядке недееспособным, от медицинской помощи, необходимой для спасения жизни указанных лиц, больничное учреждение имеет право обратиться в суд для защиты интересов этих лиц [13].

9. получение информации о своих правах и обязанностях и состоянии своего здоровья в соответствии со ст.31 настоящих Основ, а также на выбор лиц, которым в интересах пациента может быть передана информация о состоянии его здоровья;

Пациент должен знать не только о своих обязанностях, но и о своих правах. Это положение накладывает соответственные обязанности на медработников быть должным образом осведомленными в этой области [12].

Так же, пациент имеет право знакомиться со всей документацией, касающейся его состояния здоровья, как и получать разъяснения у врача. Однако, что касается неблагоприятного прогноза, то у пациента есть право как знать, так и не знать правду о своем состоянии здоровья.

10. получение медицинских и иных услуг в рамках программ добровольного медицинского страхования;

В соответствии с п.10 ст.30 Основ пациент имеет право на получение медицинских и иных услуг в рамках программ добровольного медицинского страхования – имеется в виду, очевидно, помимо программ обязательного медицинского страхования. Значит ли это, что вне рамок программ обязательного и добровольного медицинского страхования пациент не может получать медицинские услуги? Естественно, нет. И в частные медицинские организации, и в государственные и муниципальные учреждения здравоохранения, имеющие на то соответствующее разрешение, каждый вправе обратиться за получением платных медицинских услуг [4].

11. возмещение ущерба в соответствии со ст.68 настоящих Основ в случае причинения вреда его здоровью при оказании медицинской помощи;

В случае причинения вреда здоровью пациента при оказании ему медицинской помощи он имеет право на возмещение (компенсации) ущерба не в соответствии со ст. 68 Основ, как это установлено п.11 ст.30 Основ, и, вообще, не на основании положений Основ, а в соответствии с действующим гражданским законодательством, в частности согласно положениям ст.1064 ГК РФ [3]. Причем, вред, причиненный жизни и здоровью гражданина вследствие недостатка товара или услуги, а так же вследствие недостоверной или недостаточной информацией о товаре (работе, услуге) подлежит возмещению (продавцом, изготовителем, исполнителем) независимо от их вины и от того, состоял ли потерпевший с ними в договорных отношениях или нет (ст.1095 ГК РФ) [14]. Так же оказание медицинских услуг регулируется законом “О защите прав потребителей” [5].

12. допуск к нему адвоката или иного законного представителя для защиты его прав;

При реализации этого права, можно сослаться на ч.12,13 ст. 30 Основ: наличие карантина в лечебном учреждении не является основанием для отказа в допуске законного представителя для защиты прав и законных интересов пациента.

Родители или иные члены семьи могут находиться при ребенке (до наступления 18 лет) в течение всего времени его пребывания в больничном учреждении (ст.22 Основ).

13. допуск к нему священнослужителя, а в больничном учреждении на предоставление условий для отправления религиозных обрядов, в том числе на предоставление отдельного помещения, если это не нарушает внутренний распорядок больничного учреждения;

14. право на обращение с жалобой.

В случае нарушения прав пациента он может обращаться с жалобой непосредственно к руководителю или иному должностному лицу лечебно-профилактического учреждения, в котором ему оказывается медицинская помощь, в соответст-

вующие профессиональные медицинские ассоциации и лицензионные комиссии либо в суд [14].

Однако, как показал опыт специалистов из Пермского медицинского правозащитного центра, "сознание чиновников прежней эпохи еще не готово для разумного выхода из конфликтных ситуаций с существенной экономией финансовых средств". Поэтому судебный способ защиты прав пациентов во много раз эффективнее досудебного в плане быстроты и результативности.

Большинство граждан, права которых были каким-то образом нарушены, не обращаются ни в суд, ни в вышестоящие органы. Среди причин не обращения пострадавшие пациенты обычно называют: 1) чрезмерную затянутость судебного разбирательства; 2) сомнение в независимости судебно-медицинской экспертизы; 3) высокий уровень госпошлины и иных судебных расходов. Корни такого отношения к суду заключаются в незнании и неверном понимании своих гражданских прав и возможностей судебной системы.

Права и обязанности пациента как потребителя медицинских услуг

Если права пациента как личности определяют свободу владения, пользования и распоряжения принадлежащими ему непередаваемыми благами, то права пациента в качестве потребителя определяют возможность приобретения им передаваемых благ, способных удовлетворить его нужды, потребности, запросы. Такие блага заключаются в товарах, работах, услугах медицинского назначения.

Намеревающиеся приобрести и приобретатели товаров, работ и услуг для личных надобностей признаются законом потребителями. В целом потребитель вправе знать, кто, что, когда и как ему предоставит в виде товара, работы или услуги. Потенциальный или действительный пациент – это потребитель медицинских работ и услуг. В качестве потребителя услуг в соответствии с Законом "О защите прав потребителей" (далее ЗоЗПП), пациент обладает следующими правами:

1. Право на безопасность услуг (ст.7 ЗоЗПП).

2. Право на информацию об исполнителе и об услугах (ст.8-10 ЗоЗПП).

3. Право на соблюдение исполнителем сроков оказания услуги (ст.27 ЗоЗПП). Применительно к оказанию медицинских услуг сроки их оказания имеют значение прежде всего в контексте своевременности.

4. Право на соблюдение исполнителем качества оказываемых услуг и отсутствие недостатков оказанных услуг (ст.29 по смыслу ст.4 ЗоЗПП).

5. Право на информацию об обстоятельствах, которые могут повлиять на качество оказываемой услуги (ст.36 ЗоЗПП).

6. Право не обладать специальными познаниями о свойствах и характеристиках услуг (п.2 ст.12 ЗоЗПП).

7. Право на выбор и использование применимых санкций за неисполнение или ненадлежащее исполнение обязательств по договору: безвоз-

мездного устранения недостатков, соответствующего уменьшения цены оказанной услуги, возмещения понесенных расходов по устранению недостатков своими силами или третьими лицами, расторжения договора и полного возмещения убытков.

Медицинская помощь – это деятельность по поводу здоровья. По поводу здоровья складываются отношения между врачающими и врачуемыми. Эти отношения состоят в передаче товаров, работ и услуг медицинского назначения.

Так же необходимо отметить, что пренебрежение требованиями лечебно-охранительного режима пациентами не является нарушением закона [8]. Тем не менее, не допускается (под страхом отказа в судебной защите, а не в порядке запрета медицинским персоналом) злоупотребление пациентом принадлежащим ему правом в ущерб законным интересам других лиц (п.1 ст.10 ГК РФ), например такое намеренное пренебрежение требованиями лечебно-охранительного режима, вследствие которого окружающие вынуждены поступать своими интересами, испытывать неоправданные неудобства.

Таким образом, перечень прав пациента не ограничивается установленным ст. 30 Основ и является открытым. Права и свободы человека и гражданина, в т.ч. права пациента, являются непосредственно действующими. Они определяют смысл, содержание и применение законов, деятельность законодательной и исполнительной власти, местного самоуправления и обеспечиваются правосудием (ст.18 Конституции РФ). Права, которыми пациент наделяется по договору, дополняют те, которыми он обладает от рождения и/или в силу закона.

В соответствии с Законом Российской Федерации "О медицинском страховании граждан в Российской Федерации" реализацию государственной политики в области обязательного медицинского страхования осуществляют Федеральные и территориальные фонды ОМС [6]. Информация о правах граждан в области охраны здоровья должна быть доступна для изучения каждому гражданину

Сложившаяся в этой сфере реализации прав пациентов ситуация может иметь два варианта решения. Первый* – Россия пойдет по американскому пути, где суды завалены исками от пациентов и недостаток врачей особо-рисковых специальностей (акушер-гинеколог и т.п.). Второй вариант, более актуальный и приемлемый для нашего менталитета – европейский (например, Франция), где правам пациентов корреспондируют строго регламентированные обязанности врачей (Кодекс общественного здравоохранения).

Чтобы не допустить преобладания американского варианта взаимоотношений ВРАЧ – ЛПУ – ПАЦИЕНТ, необходимо повышать правовую культуру и грамотность в первую очередь медицинских работников (это обязанность руководителей ЛПУ), а также и всего населения; прини-

мать на федеральном уровне законы, регулирующие эту область (лучше единый кодекс о здравоохранении). В этом случае конфликты между вра-

чом и пациентом будут решаться намного быстрее и эффективнее.

THE PATIENT'S RIGHTS (Communication I)

I.V. Voropaeva, L.R. Teterina, A.V. Voropaev, U.S. Isaev

(Irkutsk State Medical University)

The patient's rights are constitutive parts of human's and citizen's rights and liberties. Knowledge and execution of these juridical norms in health workers occupational activities is the base of patient's rights observance and prevention of patient's litiges against hospital.

Литература

1. Конституция Российской Федерации от 12.12.93 г. // Российская газета. – 25.12.1993 г. – Ст.237.
2. Основы законодательства Российской Федерации "Об охране здоровья граждан" от 22.07.93 г. // Ведомости СНД и ВС РФ 19.08.1993 г. – №33. – Ст.1318.
3. Гражданский кодекс Российской Федерации (ч.1). от 30.11.94 г. №51-ФЗ (В ред. от 12.08.96 г.) // Российская газета. 2.12.1994 г. – Ст.238-239.
4. Закон РФ от 28.06.91 г. "О медицинском страховании граждан в Российской Федерации" (в ред. Закона РФ от 02.04.93 г., №4741-1) (с изменениями от 02.04.93 г., 24.06.94 г.) // Ведомости СНД и ВС РФ. – 4.07.1991 г. – №27. – Ст.920.
5. Закон РФ от 7.02.1992 г. "О защите прав потребителей" (в ред. Закона от 17.12.99 г. №213-ФЗ) // Российская газета от 7.02.1992 г.
6. Возмещение ущерба (вреда) застрахованным в случае оказания некачественной медицинской помощи в рамках программы обязательного медицинского страхования: Методические рекомендации федерального фонда обязательного медицинского страхования №1993/36.1 от 5 мая 1998 г.
7. Жилиева Е.П. Аналитический обзор по защите прав пациентов в промышленно развитых странах. – М.: ФФОМС, 1997. – С.75-92.
8. Новоселов В.П., Канунникова Л.В. Правовое регулирование профессиональной деятельности работников здравоохранения. – Новосибирск: Изд-во НГОНБ, 2000. – 256 с.
9. Стеценко С.Г. Право и медицина: проблемы соотношения. М., 2002. – 210 с.
10. Ушаков Е.В. Права и гарантии в системе медицинской помощи. Что нужно знать пациенту. – М.: ТК Велби, КноРус, 2003. – 200 с.
11. Квернадзе Р.А. Некоторые аспекты становления и развития законодательства в области здравоохранения // Государство и право. – 2001. – №8. – С.102-106.
12. Сергеев Ю.Д. Юридическая защита прав и законных интересов граждан в сфере охраны здоровья // Рекомендации для граждан и некоммерческих организаций по защите прав и интересов населения в области охраны здоровья. – М., 1997. – С.60-113.
13. Сергеев Ю.Д. Медицинское право в Российской Федерации // Медицинское право. – 2003. – №2 – С.3-7.
14. Тихомиров А.В. К вопросу об обязательствах вследствие причинения вреда здоровью при оказании медицинских услуг // Закон и право. – 2001. – №8. – С.24-33.