

ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

А.А. Майборода

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

1,2

ИЮЛЬ — ДЕКАБРЬ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор А.А. МАЙБОРОДА,

М.Д. БЛАГОДАТСКИЙ, Ю.А. ГОРЯЕВ, Т.В. АСНЕР
(ответственный секретарь), В.И. КУЛИНСКИЙ, Е.П. ЛЕМЕШЕВСКАЯ,
И.В. МАЛОВ, Т.П. МАСЛАУСКЕНЕ, В.С. МЕРИАКРИ,
С.Б. ПИНСКИЙ, Л.А. УСОВ, Р.В. УШАКОВ, Т.П. СИЗЫХ
(зам. главного редактора)

ОСНОВАН В 1994 ГОДУ

ТОМ 1

ИРКУТСК — «МЕДИЦИНА» — 1994

**СПОНСОР ЖУРНАЛА — ФИРМА «БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ»
(Австрия)**

Адрес редакции: 664003, г.Иркутск, ул.Красного Восстания, 1,
редакция журнала «Сибирский медицинский
журнал»
телефон редакции: 24-69-78, 46-65-27

(Зав. редакцией О.В. Пономаренко)

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКТОРА 5

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Майборода А.А., Кирдей Е.Г., Семинский И.Ж., Цибель Б.Н.</i> Механизмы индукции воспаления. Сообщение 1	5
<i>Благодатский М.Д., Ларионов С.Н., Валиулин М.А., Суфианов А.А., Александров Ю.А.</i> Патоморфологические и клинические коррекции при сирингомиелии и первый опыт клинического применения сиринголейротрансплантации	10
<i>Куперт А.Ф., Солодун Ю.В.</i> Клинико-морфологические особенности при различных типах псевдоэрозий шейки матки	13
<i>Осипенко Б.Г.</i> Цитохром Р-450 в проблеме токсического повреждения печени	16
<i>Окладников В.И., Соловьева Е.С., Михалевич И.М.</i> Клинико-эпидемиологическая характеристика синдрома вегетативной дистонии	19
<i>Сизых Т.П., Ефимова Н.Ю.</i> Новые представления о патогенезе и клинике аспириновой бронхиальной астмы	21

ЗДОРОВЬЕ, ОБРАЗ ЖИЗНИ И ЭКОЛОГИЯ

<i>Гичев Ю.П.</i> Проблема охраны чистоты внутренней среды организма человека в зонах экологического неблагополучия	24
<i>Маслаускене Т.П., Иванушкина Т.Н., Куклин В.Г.</i> Изменение заболеваемости туберкулезом в связи с колебанием солнечной активности	27

ФАРМАКОЛОГИЯ, ФАРМАЦИЯ

<i>Кулинский В.И., Суфианова Г.З., Медведева Т.Н., Михельсон Г.В.</i> Протекторы рецепторного действия при полной ишемии головного мозга	29
--	----

ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<i>Титов И.И.</i> Организация экспертизы качества оказания медицинской помощи Восточно-Сибирским медицинским железнодорожным страховым обществом в лечебно-профилактических учреждениях ВСЖД	32
--	----

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СИБИРИ

<i>Карзилов А.И.</i> М.Г. Курлов — основоположник сибирской школы терапевтов	34
--	----

ЗАЩИЩЕННЫЕ ДИССЕРТАЦИИ — ИЗОБРЕТАТЕЛЬСТВО

<i>Пивоваров Ю.И.</i> Центрогенный генераторный механизм сердечных аритмий	37
<i>Енисеева Е.С.</i> Состояние гемодинамики и диастолическая функция правого и левого желудочков сердца у больных бронхиальной астмой	37
<i>Ефимова Н.Ю.</i> Функциональное состояние печени у больных аспириновой бронхиальной астмой	37
<i>Суфианов А.А.</i> Возможности хирургического лечения сирингомиелии путем трансплантации эмбриональной нервной ткани	37

АННОТАЦИИ МОНОГРАФИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ

<i>Harper's Biochemistry, 23 rd ed. Murray R.K., Granner D.K., Hayes P.A., Rodwell V.W.</i>	38
Неотложные состояния в практике врача-терапевта // Под ред. заслуж. врача РФ, д.м.н., проф. <i>Т.П. Сизых</i>	38
Классификация наиболее распространенных болезней внутренних органов// Под ред. заслуж.врача РФ, д.м.н., проф. <i>Т.П. Сизых</i>	38

Трансмеридиональный десинхроноз, его прогнозирование и профилактика у разных контингентов людей в норме и при некоторых заболеваниях// Под ред. проф. В.Л. Ярославцева	39
--	----

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Кузнецова Н.П., Цыренова С.А. Паранеопластические дерматозы	39
Николаева С.С., Аснер Т.В., Перетинская А.А. Случай дерматомиозита, обусловленного рецидивом гипернефроидного рака	41

ПОДГОТОВКА КАДРОВ

Тетенев Ф.Ф. Классификация основных категорий теории диагностики	42
--	----

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

Печень, стресс, экология. I Межреспубликанский симпозиум, 23—25 мая 1994 г., Иркутск	45
Лечение диабета сегодня и завтра. Симпозиум диабетологов, 21—25 июня 1994 г., Австрия, Вена	46
К сведению авторов	47

ОТ РЕДАКТОРА

О том, какого рода проблемы освещаются в «Сибирском медицинском журнале», можно судить, прочитав оглавление. Читатель найдет в нем много интересного. Это относится не только к работникам здравоохранения и преподавателям высшей школы, но и к представителям других смежных медицинских специальностей, без которых сегодня практически невозможно решить огромный круг вопросов состояния здоровья.

Основная задача журнала — предоставить трибуну для обмена опытом прежде всего врачам и сотрудникам медицинских институтов Сибири.

Журнал широко открыт для публикаций и фундаментальных исследований, и самых смелых теорий, и для обстоятельных обзоров, столь необходимых практическому врачу. Приглашаем Вас, дорогие коллеги, к тесному сотрудничеству на страницах нового журнала, продолжателя традиций вечно юного интеллигента Сибири — Иркутска с его созвездием науки и медицины.

Ответственность за взгляды, изложенные в статьях, несут только авторы. «Правила для авторов» публикуются в первом номере журнала.

Авторы, желающие опубликовать свои статьи в «Сибирском медицинском журнале» могут обратиться с просьбой о высылке текста «Правил для авторов» по адресу: 664003, г.Иркутск, ул.Красного Восстания, д.1, биокорпус, ректорат.

«Сибирский медицинский журнал» выходит 4 раза в год на русском языке общим тиражом 4000 экземпляров в год.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616 002

МЕХАНИЗМЫ ИНДУКЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ. СООБЩЕНИЕ I

А.А. Майборода, Е.Г. Кирдей, И.Ж. Семинский, Б.Н. Цибель

(Иркутский государственный медицинский институт)

Резюме. Показана универсальность пусковых механизмов воспаления и иммунного ответа. Клеточные медиаторы и антигены индуцируют развитие сосудистых и клеточных реакций с участием базофилов, тучных клеток, эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и фибробластов. Механизм, иммунного ответа и воспаления характеризуется стереотипностью и нарастающей каскадностью.

Сокращения: БАВ — биологически активные вещества, ГАГ — гликозаминогликаны, ИЛ — интерлейкин, ИФ — интерферон, КсФГ — колониестимулирующий фактор гранулоцитов, КсФМ — колониестимулирующий фактор моноцитов, ЛТ — лейкотриены, ПГ — простагландины, ФАТр — фактор активизации тромбоцитов, ФНО — фактор некроза опухоли, ЕІАМ — эндотелиальные лейкоцитарные адгезивные молекулы, ІСАМ — межклеточные адгезивные молекулы, А — лейкоцитарный фактор адгезии, МАС — мембранатакующий комплекс.

В современной литературе существует разделение понятий «иммунный ответ» и «воспалительная реакция», в силу чего эти явления зачастую рассматриваются отдельно, хотя в некоторых работах упоминается связь воспаления с иммунологическими реакциями [1,18]. В значительной степени это разделение объясняется наличием определенного пробела в наших представлениях о механизмах сосудистых реакций при воспалении, которые развиваются в первые часы после повреждения, хотя клеточные реакции изучены достаточно полно.

В настоящем сообщении сделана попытка интегрировать морфологические, физиологические и иммунные механизмы воспалительной реакции на молекулярном и клеточном уровнях регуляции.

Мы исходили из представления о том, что

воспаление у позвоночных реализуется через комплекс сосудистых и клеточных реакций, конкретно через двухфазную динамику накопления отечной жидкости в очаге воспаления и последующую цепь универсальных клеточных реакций [9] (рис. 1). Разработанное нами

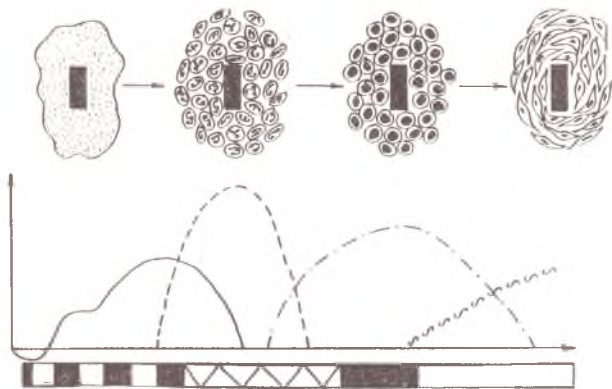


Рис. 1. Общая схема воспаления

- — ИНТЕНСИВНОСТЬ ОТЕКА
- — ПЛОТНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ
- · - · - · — ПЛОТНОСТЬ МАКРОФАГОВ
- ~ ~ ~ ~ — ЧИСЛО СЛОЕВ ФИБРОБЛАСТОВ
- — ФАЗА ОТЕКА
- — ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ ФАЗА
- ▧ — МАКРОФАГИЧЕСКАЯ ФАЗА
- ▨ — ФИБРОБЛАСТИЧЕСКАЯ ФАЗА

(Майборода А.А., 1979)

количественное выражение пространственно-временной организации сосудистых и клеточных реакций воспаления позволяет проанализировать зависимость их проявления от клеточных и гуморальных механизмов с точки зрения взаимообусловленности этапов воспаления. А именно, динамика накопления отечной жидкости во времени позволяет проанализировать это явление в зависимости от выхода медиаторов воспаления и увеличения проницаемости сосудов. Первым морфологическим этапом клеточных реакций воспаления является образование лейкоцитарного вала, которому предшествует последовательный хемотаксис лейкоцитов. Толщина лейкоцитарного вала и время его образования с максимальной упаковкой клеток служит морфологическим ориентиром для анализа эффекторных функций клеток. Продолжительность стадии макрофагов является естественным промежуточком между стадией лейкоцитов и фибробластов, зависит от величины повреждения, органной специфичности и др. факторов. При исходе воспаления в фиброз наблюдается увеличение плотности фибробластов, ориентация их в параллельные ряды с последующим синтезом

коллагена. При этом фибробласты заполняют объем предшествовавшего лейкоцитарного вала [9].

Анализ пространственно-временных характеристик сосудистых и клеточных реакций в очаге воспаления показал однотипность воспалительного ответа у всех позвоночных (отек — клеточные реакции), что предполагает наличие универсального механизма регуляции, обеспечивающего эту однотипность. Предложенный нами метод количественной оценки морфологических событий в очаге воспаления во времени позволяет провести анализ молекулярно-химических аспектов регуляции процесса.

Воспаление развивается в ответ на внедрение в организм различных антигенов микробного, растительного, животного происхождения, а также в результате тканевого и клеточного повреждения под действием механических, физических, химических и биологических факторов. При этом из поврежденных клеток высвобождаются цитозольные, глубоко расположенные мембранные и ядерные антигены, а также биологически активные продукты, например, различные протеазы. Антигены и продукты распада собственных клеток обладают способностью активировать фагоцитирующие лейкоциты [7, 27, 33]. Таким образом, под действием указанных факторов происходит активация полиморфноядерных лейкоцитов, макрофагов, тучных клеток, находящихся в тканях в месте повреждения. Дополнительным фактором активации фагоцитов являются образовавшиеся иммунные комплексы в силу наличия в организме широкого спектра так называемых «нормальных антител» [8]. (Рис. 2 (схема), 1-е звено).

Активация полинуклеарных фагоцитов происходит в течение нескольких секунд-минут и сопровождается усиленным потреблением кислорода с переводом его в супероксиды, дегрануляцией и последующим повреждением части этих клеток [7]. В процессе дегрануляции полиморфноядерных лейкоцитов и их частичного распада происходит высвобождение биологически активных веществ (кислые протеиназы, миелопероксидаза, лактоферрин, щелочная фосфатаза, лизоцим, катионные белки, АТФ, фактор активирующий тромбоциты и другие) [21].

Параллельно под действием тех же вышеуказанных факторов происходит активация макрофагов *in situ*, результатом которой является усиление секреции этими клетками большого количества биологически активных веществ, в том числе — компонентов системы комплемента, интерлейкинов 1, 3, 6, интерферонов α, β , фактора некроза опухоли — α , колониестимулирующих факторов ГМ. ГМ, эритропоэтина, большого спектра ферментов и др. [34].

Через 20—30 секунд от начала повреждающего или антигенного воздействия под влиянием гранулоцитарных протеинкиназ, катионных белков, АТФ происходит активация местных тучных клеток в тканях и базофилов в кровеносных сосудах (12). Одновременно

гранулоцитарный фактор активации тромбоцитов вызывает агрегацию и агглютинацию этих клеток, что сопровождается выбросом из них гистамина и серотонина. В эти же сроки развития тканевых реакций в ответ на вышеуказанные воздействия происходит активация комплемента под влиянием гранулоцитарных протеинкиназ и иммунных комплексов с образованием анафилактических, хемотаксических (C3 a, C4 a, C5 a) и литических (C5 b — C9) его компонентов [35]. (Рис. 2 (схема), 2-е звено.)

Тучные клетки, базофилы, тромбоциты продуцируют гистамин, серотонин, хемотаксические факторы для нейтрофилов, эозинофилов, активируют плазменную кининовую систему [36]. Указанные факторы в совокупности с компонентами комплемента через 15—20 минут от начала развития воспалительной реакции индуцируют раннюю стадию повышения сосудистой проницаемости, которой предшествует кратковременный спазм артериол. Затем возникает их расширение, которое определяется качественными и количественными характеристиками альтерации. Расширение артериол вызывается высвобождением гистамина из местных тучных клеток и тромбоцитов сосудистого русла. При этом в микрососудах очага воспаления происходит замедление кровотока, которое сменяется стазом. Оно сопровождается повышением гидростатического давления в венулах и капиллярах и повышением проницаемости их стенок. Различают раннюю фазу повышения сосудистой проницаемости продолжительностью от 15—20 минут до 1 часа и позднюю — продолжительностью до 6 часов [31].

Нарастание проницаемости сосудов связано с увеличением диаметра венул, затем капилляров, образованием в них межэндотелиальных щелей, деполимеризацией базальной мембраны. Эти изменения обусловлены сокращением контрактивных белков в эндотелии венул и капилляров с образованием трансмуральных каналов в месте плотных контактов [26].

Описанные изменения создают условия для повышенного выхода в очаг воспаления жидкой части крови, включая соли и белки в порядке нарастания их молекулярного веса. Краевое стояние лейкоцитов обусловлено турбуленцией, возникающей на фоне замедления кровотока, а взаимодействие интегриновых адгезивных молекул (LFA—1, ICAM—1,2) этих клеток и эндотелиальных адгезивных молекул (ELAM—1) приводит к прилипанию лейкоцитов к сосудистой стенке, активации эндотелиоцитов с выбросом прокоагулянтов и образованием пристеночной фибриновой пленки [22, 28]. Нейтрофилы, соприкасаясь с фибриновой пленкой, еще более плотно прикрепляются к сосудистой стенке посредством рецепторов MAC—1 [19, 20], а также при участии электростатических сил и химических связей (кальциевые мостики).

Поздняя стадия повышения сосудистой проницаемости развивается под действием мембранатакующего комплекса компонентов

активированного комплемента (C5b—C9), в результате чего происходит повреждение эндотелия. Под влиянием простагландинов, продуцирующихся под действием простагландин-генерирующего фактора тучных клеток и базофилов, а также катионных белков нейтрофилов [12], усиливается расширение капилляров. Поздняя стадия повышения проницаемости сосудов сопровождается усилением хемотаксической активности, массовой миграцией и накоплением в очаге воспаления нейтрофилов, как наиболее подвижных клеток [30]. Нейтрофильные лейкоциты в очаге воспаления притерпевают следующие этапы активации: миграция — адгезия — фагоцитоз — дегрануляция с последующим аутолизом. Эмиграция нейтрофилов начинается через 1—2 часа после повреждения и достигает максимальной интенсивности через 12 часов [3, 15].

Направленное движение нейтрофилов в зону воспаления определяется хемотаксическими веществами, концентрация которых по мере приближения к поврежденному участку постепенно увеличивается. Хематтрактанты через рецепторный механизм клетки активируют сократительный аппарат нейтрофилов и в 7—10 раз повышают их энергетический обмен. Механизм движения нейтрофилов связан с тиксотропностью, т.е. способностью клеток при амебoidalном движении обратно изменять коллоидное состояние цитоплазмы псевдоподий (гель-золь). Миграция нейтрофилов происходит зигзагообразно со скоростью 20—30 мкм в минуту со сменой направления через каждые 20 минут [11, 13, 14].

Как известно, под действием хемотаксических факторов возникает активация нейтрофилов, одним из результатов которой является усиление экспрессии лейкоцитарных адгезивных рецепторов [24, 29]. Взаимодействия друг с другом через комплементарные адгезивные «встречные рецепторы» (LAF-1 — ICAM-1; ICAM-2 — p150,95 — CR4; MAC-1 — CR3), нейтрофилы иммобилизуются и плотно упаковываются в очаге воспаления, образуя лейкоцитарный вал.

Адгезия нейтрофилов в лейкоцитарном вале усиливается под действием продуктов секреции появляющихся макрофагов (ИЛ 1, 3, 6; ИФ α , β ; КСФ-ГМ; ФНО- α) [25]. Можно полагать, что комплексное воздействие на нейтрофилы достаточно большого числа индуцирующих факторов приводит их в состояние гиперактивации, способствует высокоинтенсивной дегрануляции, выбросу большого количества ферментов, медиаторов и ускоренной гибели этих короткоживущих клеток. Продолжительность лейкоцитарной фазы воспаления (время от момента внедрения повреждающего агента до начала массовой гибели нейтрофилов в очаге) при асептическом воспалении у млекопитающих составляет 12—24 часа [10]. (Рис. 2 (схема), 3-е звено.)

Продукты дегрануляции, секреции и распада нейтрофилов по истечении одного-нескольких часов от начала развития воспалительной реакции начинают стимулировать хемотаксис

и локомоцию тканевых макрофагов и моноцитов периферической крови, значительно менее подвижных и более долгоживущих по сравнению с нейтрофилами клеток [4, 6, 8]. Ведущими факторами хемотаксиса и локомоции макрофагов на этом этапе служат α -тромбин, тромбодитарный фактор 4, кинины, С3 а, С3 b, С5 а фракции комплемента, эластин, а также ИЛ-1, α -ИФ, ФНО- α . Выходу моноцитов в ткани способствуют замедление кровотока и наличие трансмуральных каналов. Кроме того, в отличие от нейтрофилов, моноциты преодолевают сосудистый барьер трансэндотелиально.

Мигрирующие в очаг воспаления моноциты трансформируются в макрофаги и вступают в прочные межклеточно-адгезивные контакты за счет интегринов [32], что способствует их плотной упаковке и накоплению. Движение моноцитов в очаг повреждения происходит медленнее, чем нейтрофилов, но более прямолинейно, и также зависит от концентрации хемотаксических факторов, рН среды и др. Эти особенности локомоции моноцитов и различия в продолжительности жизни полинуклеарных и мононуклеарных фагоцитов приводят к постепенной замене нейтрофилов в очаге воспаления на макрофаги (12—36 часов), а интегриново-адгезивные взаимодействия, по-видимому, определяют строго упорядоченное расположение этих клеток в зоне, ранее занятой нейтрофилами-мигрантами.

Накопившиеся в очаге воспаления макрофаги подвергаются дальнейшей активации под действием вышеуказанных факторов и с высокой степенью интенсивности продуцируют медиаторы, представленные в схеме [5, 8]. (Рис. 2, 4, 5-е звенья). Макрофаги являются основными фагоцитирующими клетками в очаге воспаления. Широкий спектр энзимов позволяет макрофагу эффективно утилизировать генетически чужеродные вещества. Особый интерес представляет способность макрофагов синтезировать клеточно-связанные медиаторы, оказывающие свое действие в пределах очага воспаления [23]. Комплекс медиаторов, которые продуцируют макрофаги в очаге воспаления способствует накоплению и активации фибробластов, запуску иммунного ответа (рис. 2, 5-е звено). В очаге воспаления часть макрофагов полностью выполняют свои функции, другие погибают или подвергаются дальнейшей трансформации. Преобладание одного из этих вариантов определяет исход воспалительной реакции.

Завершающим этапом воспаления является фиброз, т.е. построение фибробластами соединительнотканной капсулы на месте повреждения. Процесс активации фибробластов включает ряд этапов:

- пролиферацию клеток фибробластического ряда,
- миграцию фибробластов в область повреждения,
- ориентацию фибробластов в параллельные ряды,
- синтез и секреция коллагена,
- организацию соединительнотканной

капсулы (рис. 2, 6-е звено).

Стимуляция миграционных, пролиферативных и синтетических потенциалов фибробластов осуществляется биологически активными веществами, которые выделяют на ранних стадиях воспаления нейтрофилы и макрофаги (рис. 2, 5-е звено).

Исходной клеточной формой фибробластов очага воспаления является костномозговая стволовая клетка, которая дифференцируется по схеме: стволовая клетка — клетки-предшественники — малодифференцированный фибробласт — юный фибробласт — зрелый фибробласт — фиброцит [16].

Через 2—3 суток после начала воспаления фибробласты мигрируют в зону воспаления, их плотность достигает 10 клеток на 1000 мкм², они упаковываются в параллельные ряды, контактируют отростками, прекращают движение и деление. В этот период в клетках увеличивается синтез гликозаминогликанов, которые являются регуляторами коллагеногенеза. Они увеличивают скорость образования тонких незрелых коллагеновых волокон, замедляя их рост в толщину, и способствуют организации тропоколлагена в собственно коллаген. Основным местом синтеза гликозаминогликанов считается эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи [2].

На 3—5 сутки воспалительного процесса фибробласты образуют капсулу, состоящую из клеток и коллагена. В процессе построения фибробластической капсулы значительную роль играет фибронектин — структурный белок, обнаруженный на мембране фибробластов, проявляющий адгезивные свойства. Этот белок усиливает клеточную агрегацию, прикрепление клеток к субстрату, их распластывание, слияние и контактное торможение [17]. В то же время начинается активная выработка клетками коллагена — основного белка соединительнотканной капсулы. На 10—15 сутки воспаления начинается процесс организации (созревания) капсулы. Суть его состоит в уплотнении капсулы, превращении фибробластов в фиброциты и резорбции «лишних» коллагеновых волокон. Со 2 по 5 сутки воспалительной реакции в соединительнотканную капсулу начинают вращать новые сосуды, которые, по мере созревания капсулы, облитерируются [15].

Таким образом, в результате воспалительного процесса антиген (повреждающий агент) уничтожается или изолируется от здоровых тканей.

Анализ данных, рассмотренных в настоящем обзоре, позволяет заключить, что физиологические механизмы, лежащие в основе воспаления, представляют собой неотъемлемую составную часть системы иммунных реакций организма. Эти механизмы с одной стороны обеспечивают быстрое накопление клеток иммунной системы в месте локализации антигенов, активацию иммунцитов и запуск иммунного ответа, а с другой стороны способствуют изоляции и инактивации генетически чужеродных веществ.

В том случае, когда пусковым моментом в

развитии защитных реакций организма лежит выраженная альтерация травматического, токсического или иного генеза, при поступлении в организм массивных доз антигенов, указанные реакции приобретают сверхвыраженный характер, что приводит к формированию очага воспаления с его клиническими и морфологическими признаками. При этом конкретное действие клеток иммунной системы и продуцируемых ими биологически активных веществ проявится на всем протяжении воспаления, в котором можно выделить следующие этапы:

1 — повреждение ткани и активация местных тучных клеток, нейтрофилов и макрофагов ауто-и ксеноантигенами, продуктами распада клеток (3—10 секунд);

2 — высвобождение биологически активных веществ из местных клеток соединительной ткани (30 секунд — минуты);

3 — сосудистые реакции, хемотаксис и накопление нейтрофилов и моноцитов в очаге повреждения (минуты — 1 час);

4 — активация и выработка БАВ нейтрофилами и моноцитами-мигрантами (1 — 6 часов);

5 — эффекторные реакции макрофагов-мигрантов (секреция, фагоцитоз) — 6 — 24 часа;

6 — активация функций фибробластов (синтез и секреция ГАГ и коллагена) — 36 часов — несколько суток.

Таким образом, общность морфологических и физиологических механизмов воспаления и иммунного ответа не вызывает сомнений. Индукция воспалительной реакции и иммунного ответа универсальна, реализуется через комплекс сосудистых и клеточных механизмов, характеризуется стереотипностью и нарастающей каскадностью развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева А.Г. Регенерация и система иммуногенеза. — М., 1985. — 162 с. 2. Бобро Л.И. Фибробласты и их значение в тканевых реакциях // *Арх. патологии.* — 1990. — Т. 12. № 52. — С. 65—68. 3. Ерюхин И.А., Белый В.Я., Вагнер В.К. Воспаление как общебиологическая реакция. Л.: Наука, 1989. — 262 с. 4. Кирдей Е.Г. Экспериментальное изучение ранних этапов развития иммунного ответа // *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* — 1983. — № 1. — С. 89—92. 5. Кирдей Е.Г. Влияние разрушенных гранулоцитов на продукцию макрофагами факторов, активирующих лимфоциты и нейтрофилы // *Годичная научная сессия Иркутского мединститута, Иркутск, 1984.* — С. 18—20. 6. Кирдей Е.Г., Нечаев В.И., Федосеев А.П., Портнягин В.Ф. Влияние разрушенных эритроцитов и тромбоцитов на формирование клеточного иммунного ответа // *Иммунология.* — 1985. — № 3. — 76. 7. Кирдей Е.Г. Патологические механизмы и роль деструкции эритроцитов и лейкоцитов в процессе реагирования организма на антиген: *Дисс. докт. мед. наук.* — Иркутск, 1989. — 344 с. 8. Ковальчук Л.В., Череев А.Н. Иммунорегуляторная роль моноцитов в норме и при иммунопатологии // *Итоги науки и техники. Иммунология.* — М., 1991. — Т. 27. — 217 с. 9. Майборода А.А. Видовые и органические особенности воспаления у позвоночных: *Дисс. докт. биол. наук.* — М., 1979. — 292 с. 10. Майборода А.А., Семиный И.Ж., Васильева Л.С. Динамика клеточных реакций в очаге асептического воспаления при нарушении гормонального статуса // *Бюлл. СО РАМН.* — № 1. — С. 33—36. 11. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. — Н. Наука, 1983. 12. Паркер Н.В. Медиаторы: высвобож-

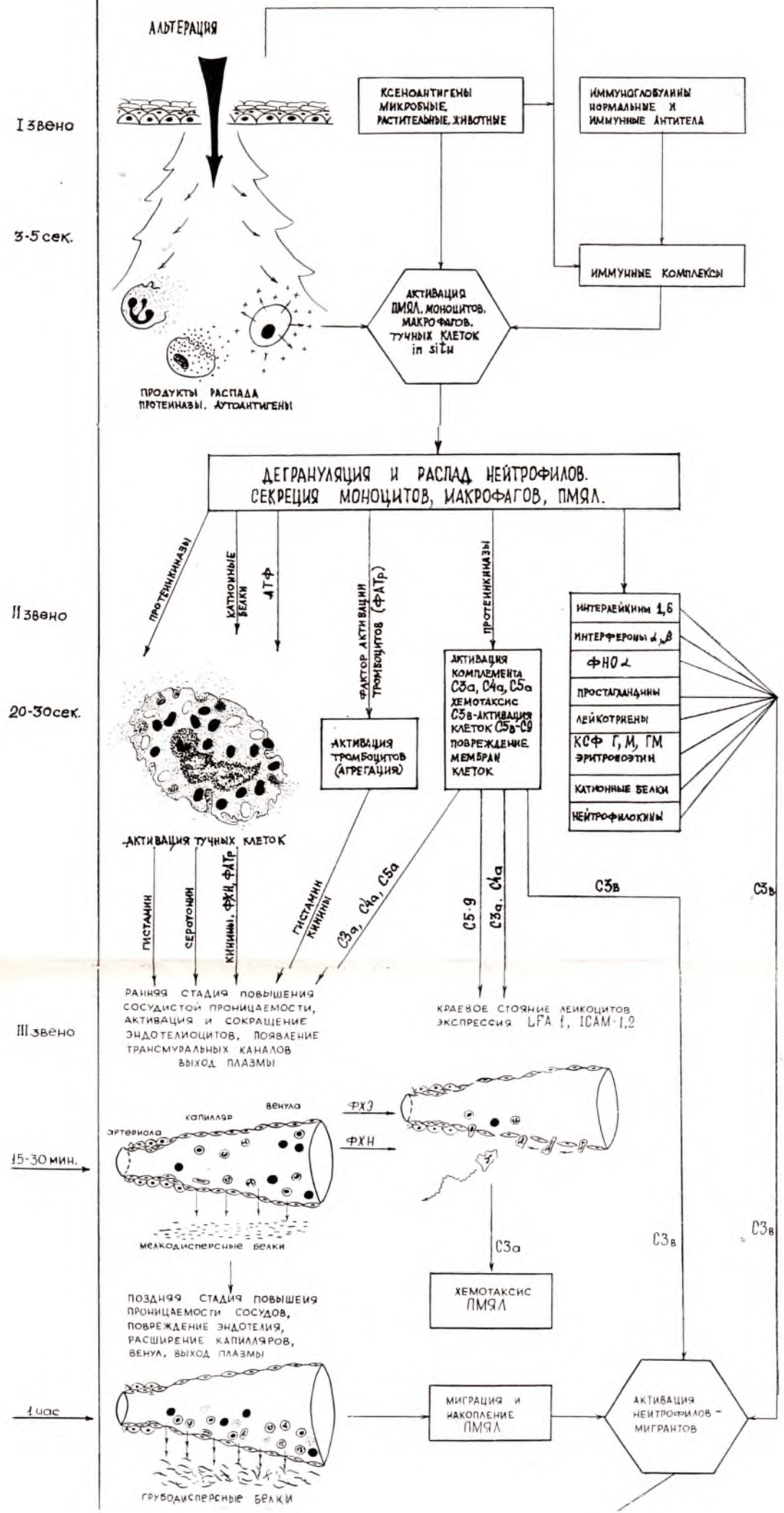
дение и функции. // М.: Мир., 1989. — Т. 3. — С. 172—247. 13. Пигаревский В.Е. Зернистые лейкоциты и их свойства. М.: Медицина, 1979. — 128 с. 14. Пигаревский В.Е. Полиморфноядерный лейкоцит и макрофаг в реакциях воспаления и гиперчувствительности // *Арх. патологии.* — 1983. — Т. 45, № 11. — С. 14—22. 15. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. М.: Медицина, 1981. — 312 с. 16. Хрушев Н.Г. Функциональное состояние рыхлой соединительной ткани. М.: Наука, 1969. 17. Шехонин Б.В., Идельсон Г.Л., Костелянский В.Э. и др. Иммуноморфологическое исследование фибриногена и коллагена 1, 3, 4 и 5 типов // *Арх. патологии.* — 1986. — Т. 48, № 1. — С. 24—31. 18. Шехтер А.Б., Серов В.В. Воспаление, адаптивная регенерация и дисрегенерация (анализ межклеточных взаимодействий) // *Арх. патологии.* — М. Медицина, 1991. — Т. 53, № 7. — С. 7—14. 19. Altieri D.C., Bader R., Manucci P.M., Edgington T.S. Oligospecificity of the cellular adhesion receptor Mac-1 encompasses an inducible recognition specificity for fibrinogen *J. Cell. Biol.* — 1988. — Vol. 107. — P. 1893—1900. 20. Altieri D.C. Moreissey I.H., Edgington T.S. Adhesive receptor Mac-1 coordinates the activation of factor X on stimulated cells of monocytic and myeloid differentiation: an alternative initiation of the coagulation protease cascade // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* — 1988. — Vol. 85. — P. 7462—7466. 21. Benveniste I., Henson P.M., Cochrane C.G. Leukocyte — dependent histamine release from rabbit platelets // *J. Exp. Med.* — 1972. — Vol. 136. — P. 1356—1377. 22. Carlos T.M., Harlan I.M. Membrane proteins involved in phagocyte adherence to endothelium // *Immunol. Rev.* — 1990. — Vol. 114. — P. 5—28. 23. Conturic C., Haeflner-Cavillon N., Karatchkine M.D. C3 receptor — mediated production and release of interleucine 1 by human monocytes // *Progr. Clin. Biol. Res.* — 1989. — Vol. 297. — P. 233—243. 24. Dransfield I., Buckle A.M., Hogg N. Early events of the immune response mediated by leukocyte integrins // *Immunol. Rev.* — 1990. — Vol. 114. — P. 29—44. 25. Elliot M.I., Vadas M.A., Cleland L.G. et al. IL-3 and granulocyte — macrophage colony — stimulating factor stimulate two distinct phases of adhesion in human monocytes // *J. Immunol.* — 1990. — Vol. 145, № 1. — P. 295—301. 26. Hugli T.E. The structural basis for anaphylatoxin and chemotactic functions of C3a, C4a, C5a // *Brit. Rev. Immunol.* — 1981. — Vol. 1. — P. 321—366. 27. Johnstone R.B. Monocytes and macrophages // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — Vol. 318, № 2. — P. 747—752. 28. Kishimoto T.K., Larson R.S., Corbi A.L. et al. The leukocyte integrins // *Adv. Immunol.* — 1989. — Vol. 46. — P. 149—181. 29. Larson R.S., Springer T.A. Structure and function of leukocyte integrins // *Immunol. Rev.* — 1990. — Vol. 114. — P. 181—217. 30. Marx R.S., Mc Call C.E., Bass D.A. Chemotactic — inducible changes in cyclic adenosine monophosphate levels in human neutrophils // *Infect. and Immun.* — 1980. — Vol. 29, № 1. — P. 284—286. 31. Movat H.R. Inflammation, Immunity and Hypersensitivity // Harper. Row Publish are New York, Evanston, San Francisco, London, 1971. 32. Patarroyo M., Prieto I., Rincon I. et al. Leukocyte — cell adhesion: a molecular process fundamental in leukocyte physiology // *Immunol. Rev.* — 1990. — Vol. 114. — P. 67—108. 33. Petty H.R. Regulation of RAW 264 macrophage morphology and spreading: studies with protein kinase C activators, inhibitors and a cyclic AMP analog // *Biochem. and Biophys. Acta.* — 1989. — № 3. — P. 284—290. 34. Rappolee D.A., Werb Z. Secretory products of phagocytes // *Curr. Opin. Immunol.* — 1988. — Vol. 1. — P. 47—55. 35. Rother K., Rother V., Hansch G. The role of complement in inflammation // *Path. Res. Pract.* — 1985. — Vol. 180, № 2. — P. 47—124. 36. Sullivan M.I. The role of eosinophils in inflammatory reactions // *Progress in Hematology.* New York, 1979. — P. 65—82.

SUMMARY

The immunological mechanisms in acute inflammatory reaction was observed. The mediators and tissue antigens released from residence cells (macrophages, neutrophils, mastocytes) and altered cells and tissue compounds immediately after alteration. Mediators promotes the vascularity phase and exudation. Cells-migrants includes in trigger mechanisms, activate cells proliferation and synthesis of collagen and healing. Trigger mechanism is a common way in all phases of acute inflammation and expanded by immunologic reactions.

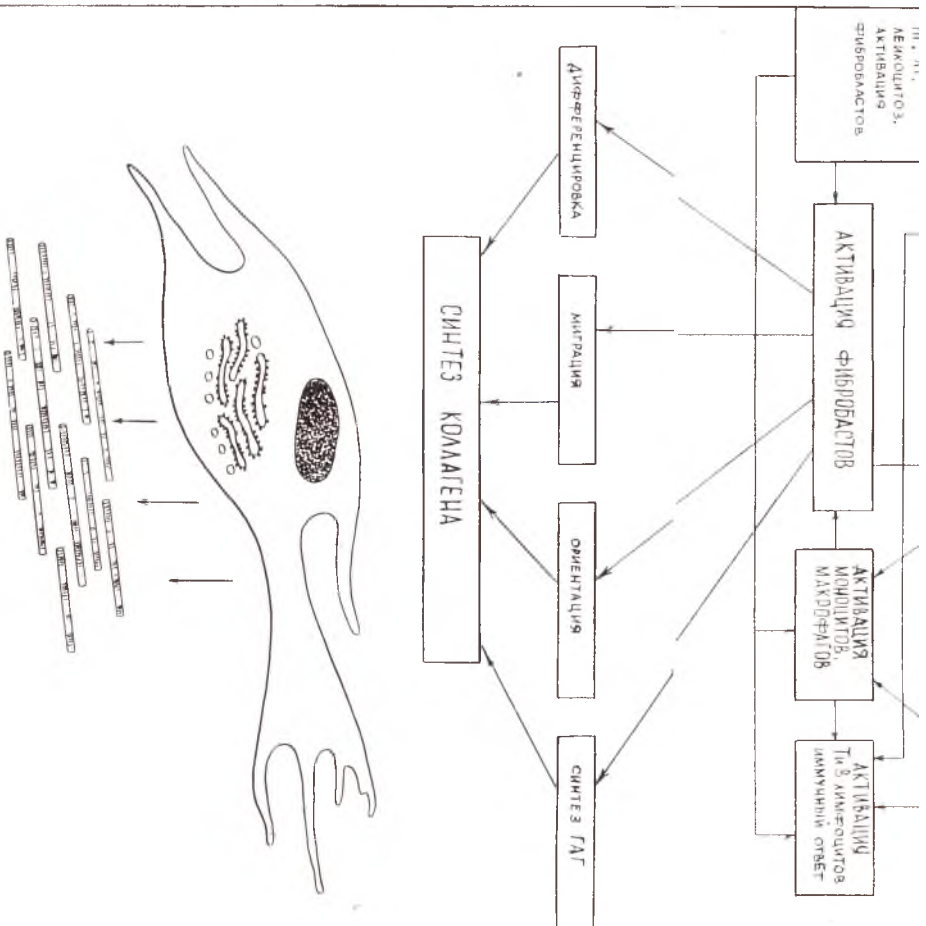
время

Механизмы индукции и развития воспаления



VI ЗВЯНО

36 ЧАСОВ -
НЕСКОЛКО
СУТОК



**ПАТОИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ
КОРРЕЛЯЦИИ ПРИ СИРИНГОМИЕЛИИ И ПЕРВЫЙ ОПЫТ
КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
СИРИНГОНЕЙРОТРАНСПЛАНТАЦИИ**

(клинико-экспериментальное исследование)

*М.Д. Благодатский, С.Н. Ларионов, М.А. Валиулин,
А.А. Суфианов, Ю.А. Александров*

(Курс нейрохирургии — зав. М.Д. Благодатский,
Иркутский государственный медицинский институт)

Резюме. Представлены результаты хирургического лечения 72 больных сирингомиелией. Одиннадцать пациентов оперированы с использованием трансплантации эмбриональной нервной ткани. Изучены показатели гуморального иммунитета сыворотки крови, кистозной и цереброспинальной жидкости у 22 больных и патоморфологические изменения в оболочках спинного мозга 28 пациентов, а также представлены результаты иммуноморфологических и гистохимических исследований у 30 кроликов с экспериментальной сирингомиелией. Обсуждаются механизмы патогенеза сирингомиелии, перспективные методы коррекции морфологических и функциональных дефектов нервной ткани.

Лечение сирингомиелии, несмотря на использование различных консервативных и хирургических методов, все еще остается недостаточно эффективным, и в 60—70% случаев заболевание приводит к инвалидизации лиц зрелого возраста [1, 10]. Гидродинамическая теория Гарднера (1957), получившая клиническое и экспериментальное подтверждение в работах других авторов [2, 3, 6, 7, 8], дала новое объяснение патогенетической связи интрамедуллярных полостей с врожденными и приобретенными пороками заднего мозга. Однако она не смогла объяснить многие факты, наблюдаемые в клинике сирингомиелии, и прежде всего иммунные, гормональные и обменные расстройства. Между тем представленные в литературе данные по этим изменениям дают основания считать их важными звеньями патогенеза сирингомиелии [1, 4, 5], которые необходимо учитывать при определении лечебной тактики.

Целью нашего исследования явилось изучение патоморфологических изменений в спинном мозге и его оболочках, сопровождающих ликвородинамические нарушения, а также динамики содержания иммуноглобулинов в спинномозговой и кистозной жидкости в зависимости от стадии и степени активности патологического процесса

Материалы и методы

В основу настоящего сообщения положен личный 13-летний опыт реконструктивных опе-

раций на краниовертебральном переходе и дренирующих операций на кисте у 72 больных сирингомиелией в возрасте от 15 до 52 лет и моделирования сирингомиелии у 30 кроликов. Одиннадцать пациентов оперированы с применением трансплантации кратковременно культивированной эмбриональной ткани спинного мозга в интрамедуллярную полость.

Диагноз основывался на данных клинико-неврологических проявлений заболевания, КТ- и ЯМР-томографии, интраоперационной или чрезкожной пункции кисты и ее контрастирования и во всех случаях верифицирован на операции.

У 22 оперированных больных исследовано содержание иммуноглобулинов А, G и М в пробах сыворотки крови, кистозной и спинномозговой жидкости по методу Манчини [9]. Твердая мозговая и паутинная оболочки, взятые во время операции на краниовертебральном переходе у 28 больных сирингомиелией, исследованы методом светооптической микроскопии. На пленчатых препаратах паутинной оболочки произведено иммуноморфологическое исследование с использованием антител против иммуноглобулинов человека, меченных пероксидазой или коллоидным золотом.

Экспериментальная сирингомиелия индуцирована введением 0,5 мл взвеси стерильного 25%-ного раствора каолина в большую затылочную цистерну мозга кролика. Макро- и микроскопически исследованы головной и спинной мозг, корешки черепных и спинномозговых нервов, мозговые оболочки. Окраска срезов производилась по стандартным методикам; использовались прямой иммунофлуоресцентный и прямой иммунопероксидазный методы с применением сыворотки против иммуноглобулинов кроликов, гистохимические методики.

Результаты исследования

Экспериментальные данные. Морфологические исследования в различные сроки после введения каолина в затылочную цистерну мозга выявили следующую динамику изменений. Через 1 месяц эксперимента на поперечных срезах спинного мозга выявлено значительное расширение центрального канала спинного мозга — гидромиелия. С увеличением длительности эксперимента в спинном мозге

выявлялось расширение центрального канала и дополнительные полости в сером веществе, которые прослеживались от уровня задвижки до терминальной нити. Чаще полости обнаруживались в задних рогах, иногда они были множественными, часть их сообщалась с центральным каналом спинного мозга через разрывы эпендимы. У подопытных животных выявлены многочисленные клеточные инфильтраты активированной микроглии в спинном мозге и его оболочках, нейронофагия, сочетающиеся с очагом миелиозисом. Край вновь образующихся полостей был представлен спонгиозной отечной тканью. К 5—6 месяцам край полости уплотнялся, отграничивался разрастающимися клетками глии.

При исследовании материала по методу Марки выявлено, что через 4—6 месяцев эксперимента обнаруживаются дегенеративные изменения в миелиновых нервных волокнах, преимущественно во входной зоне задних корешков, соответственно проводникам болевой и температурной чувствительности афферентных нейронов I (A), II (C), V (A) и X (A) слоев, а также асимметрично и сегментарно в пирамидных трактах и бульбоспинальных путях вентральной локализации.

При иммуноморфологическом исследовании обнаружено, что в нервной ткани по краю формирующейся полости, а также на мягкой мозговой оболочке происходит фиксация антител против иммуноглобулинов кролика, меченых пероксидазой и ФИТЦ. Более того, при увеличении срока эксперимента до 4 месяцев маркер выявлялся во входной зоне задних корешков, в продолговатом мозге с концентрацией в участках дегенерации миелиновых волокон.

У всех подопытных животных обнаружено значительное расширение желудочковой системы.

Клинические данные. Результаты хирургического лечения больных сирингомиелией оценивали с использованием следующих унифицированных критериев: степень спинальных нарушений (мышечная сила, пирамидная недостаточность, амиотрофия), зона диссоциированных расстройств чувствительности, характер стволовых и мозжечково-бульбарных расстройств, выраженность болевого синдрома. После проведенных реконструктивных операций на краниовертебральном переходе состояние улучшилось у 35 больных, стабилизация заболевания достигнута у 20 и ухудшение констатировано у 4 пациентов. В раннем послеоперационном периоде умерло 2 пациента, у которых шейногрудная форма сирингомиелии сочеталась с сирингобульбией. Причинами летальных исходов послужили в одном случае кровоизлияние в ствол мозга, в другом obstructивная бронхопневмония. Наблюдение за больными в течение 5 лет и более показало, что полученный эффект у большинства больных стойкий, однако у 5 больных констатировано ухудшение в течении заболевания, что послужило основанием к повторным операциям у трех.

Результаты хирургического лечения 11 больных с применением трансплантации эмбриональной нервной ткани в интрамедуллярную полость (сирингонейротрансплантация) прослежены в течение 2—3 лет. Улучшение состояния с регрессом неврологической симптоматики достигнуто у 8 пациентов, стабилизация процесса у 2, ухудшение у 1 больного.

Исследованные показатели гуморального иммунитета демонстрировали значительное увеличение уровня иммуноглобулинов в кистозной жидкости по сравнению с ликвором у 16 из 22 больных. Результаты исследования иммуноглобулинов сыворотки крови, кистозной и спинномозговой жидкости представлены в таблице 1.

Таблица 1
Содержание иммуноглобулинов сыворотки крови, спинномозговой и кистозной жидкости больных сирингомиелией

Материал	Ig A	Ig G	Ig M
Сыворотка крови	1,34±0,15	8,95 ± 0,7	0,6±0,29
Спинномозговая жидкость	0,51±0,12	2,45±0,28	0,29±0,1
Кистозная жидкость	0,57±0,15	3,95±0,25	0,54±0,11

Анализ полученных результатов показывает, что при небольшой длительности заболевания у больных в возрасте до 35 лет содержание Ig G в сыворотке крови ($9,98 \pm 0,78$) было выше ($0,01 < P < 0,1$), чем у пациентов более старшего возраста ($6,21 \pm 0,63$). Кроме того, на ранних стадиях заболевания (до 5 лет) в спинномозговой жидкости в 7 случаях обнаружен Ig M при увеличении уровня Ig G в кистозной жидкости по сравнению с ликвором. Сравнительный анализ уровня иммуноглобулинов в кистозной и спинномозговой жидкостях этих больных показывает, что содержание Ig G в жидкости кисты значительно выше, чем в ликворе ($0,001 < P < 0,01$). В меньшем числе случаев это отмечено в отношении Ig M. Иммуноглобулины A менее подвержены изменениям в течении заболевания, тем не менее при длительности заболевания более 10 лет отмечена тенденция увеличения их в жидкости кисты.

Исследование операционного материала — твердой и паутинной мозговых оболочек — показало, что патоморфологические изменения неоднородны. На ранних стадиях заболевания в оболочках выявляются очаговые клеточные инфильтраты с преобладанием лимфоцитов и наличием отдельных плазматических клеток при слабо выраженных фибропластических процессах. С увеличением длительности заболевания начинают преобладать склеротические изменения. С помощью прямого иммунопероксидазного метода на препаратах паутинной оболочки этих больных удалось обнаружить антитела против иммуноглобулина G человека в ликвороносных пространствах. Элементы мозаичности морфологических изменений, наблюдаемые при изучении биопсийного мате-

риала оболочек спинного мозга оперированных больных не противоречат тому, чтобы заключить об их сходстве с экспериментальными данными.

Обсуждение полученных результатов

Полученные результаты клинического и экспериментального исследования свидетельствуют, что патологический процесс, возникающий в спинном мозге и его оболочках, в том и другом случаях является результатом сложных механизмов кистообразования вследствие врожденных или приобретенных нарушений ликвородинамики на уровне выходных отверстий IV желудочка при аномалиях заднего мозга, опухолях, травмах и хроническом пахименингите в области краниовертебрального сочленения. Морфология интрамедуллярного полостеобразования многокомпонентна и включает дегенеративно-дистрофические, реактивно-воспалительные и иммунные нарушения, отражающие соответствующие патофизиологические звенья патогенеза сирингомиелии. Результаты иммуногистохимических исследований свидетельствуют, что интрамедуллярные полости в своем формировании проходят четко разграниченные стадии гидромиелии и сирингомиелии, отражающие и совпадающие с разными этапами заболевания. Эти состояния отличаются не только морфологически, но и механизмами патогенеза. В формировании кисты, лишенной эпендимной выстилки, важное место занимают иммунные расстройства. Это принципиальное положение, подтвержденное иммуноморфологическими исследованиями и изменениями гуморального иммунитета в клинике и эксперименте существенно дополняет гидродинамическую концепцию патогенеза сирингомиелии [2, 3].

Выявленные нарушения гуморального иммунитета требуют дифференцированного подхода при определении тактики лечения больных сирингомиелией на различных этапах заболевания, нового взгляда на традиционные и широко применяемые лечебные комплексы. В частности, объяснение клинического эффекта рентгенотерапии мы видим в ее иммуносупрессивном воздействии на систему иммунного ответа.

С учетом вышеизложенного можно выделить две принципиально различные формы сирингомиелии: 1) сообщающаяся — сирингомиелия, сочетающаяся с пороками краниовертебрального перехода, и 2) несообщающаяся — первичная спинальная сирингомиелия. В зависимости от отношения полости к центральному каналу спинного мозга можно выделить облигатную форму — гидромиелия, предшествующая сообщающейся сирингомиелии. То есть для сирингомиелии, сочетающейся с аномалиями заднего мозга облигатными формами являются врожденные и приобретенные пороки краниовертебрального перехода, сочетающиеся с гидромиелией. Раннее выявление этих пороков и определение прогрессирования гидромиелии является одним из важных критериев

для определения показаний выполнения реконструктивных операций на краниовертебральном переходе как эффективного и наиболее радикального средства предупреждения возникновения сирингомиелии.

У больных сирингомиелией, сочетающейся с пороками краниовертебрального перехода, реконструктивные операции позволяют устранить наружную компрессию ствола мозга и верхних шейных сегментов спинного мозга миндалинами мозжечка, восстановить нормальную ликвороциркуляцию через выходные отверстия IV желудочка. Кроме того, костно-дуральная декомпрессия, дополненная тампонадой входа в центральный канал на уровне задвижки, устраняет воздействие пульсовой волны на интрамедуллярную полость и позволяет разорвать порочный круг механизмов, формирующих интрамедуллярную полость.

И все же лечение больных сирингомиелией остается сложной проблемой, многие разделы которой остаются нерешенными до сих пор. В 30—40% случаев, несмотря на проведение хирургического лечения и коллапс интрамедуллярной полости, подтвержденный данными КТ, ЯМР или нейросонографии, заболевание продолжает прогрессировать. Объяснение этому факту мы видим в морфологическом дефекте нервной ткани и необратимых структурных изменениях спинного мозга. Наиболее перспективным методом коррекции морфологических и функциональных дефектов при сирингомиелии является, по нашему мнению, трансплантация эмбриональной нервной ткани спинного мозга в интрамедуллярную полость — сирингонейротрансплантация.

Таким образом, патоморфология полостеобразования многокомпонентна и включает реактивно-воспалительные, дегенеративно-дистрофические и иммунные нарушения, представляющие звенья сложного патогенеза сирингомиелии. Показатели гуморального иммунитета цереброспинальной и кистозной жидкости отражают активность и глубину процесса полостеобразования и могут быть использованы для оценки динамики заболевания и эффективности проводимого лечения. Результаты первого клинического опыта по использованию сирингонейротрансплантации в комплексе хирургического лечения сирингомиелии позволяют считать предложенный метод перспективным направлением современной восстановительной нейрохирургии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова Н.А., Валикова Н.В., Кучаева Г.А. Сирингомиелия. — М., 1989.
2. Благодатский М.Д., Ларионов С.Н., Манохин П.А., Солодун Ю.В. // Арх. патологии. — 1990. — № 12. — С. 46—50.
3. Благодатский М.Д., Ларионов С.Н., Шантуров В.А. // Вопр. нейрохирургии. — 1993. — № 2. — С. 8—10.
4. Заруди Ж.Х. Поглощительная функция системы мононуклеарных фагоцитов у больных сирингомиелией: Автореф. дис...канд.мед.наук. — Казань, 1984.
5. Магжанов Р. В. Характеристика функционального состава белка и активности некоторых ферментов цереброспинальной жидкости и сыворотки крови у больных сирингомиелией: Автореф. дис...канд.мед.наук. — Уфа, 1973.
6. Batzdorf U. Syringomyelia: Current Concepts in Diagnosis and treatment. — Williams & Wilkins, 1991.

7. Hankinson J. // Modern Trends Neurol. — 1970. — Vol. 5. — P. 127—151. 8. Gardner M.J., Abdullah A.F., McCormack L.J. // Ibid. — 1957. — Vol. 14. — P. 591—607. 9. Mancini G., Nash D.R., Heremans J.F. // Immunochimistry. — 1970. — Vol. 7. — P. 261—264. 10. Schliep G. Syringomyelia and syringobulbia // Handbook of clinical Neurology, 1978. — P. 255—327.

SUMMARY

The paper presents the outcome of surgical treatment of 72 patients with progressive syringomyelia-Eleven

patients were operated using transplantation of embryonal nervous tissue into the intramedullary cavity.

The results of humoral immunity investigation in 22 patients with syringomyelia, as well results of immunomorphological and histochemical observation in thirty rabbits with experimental syringomyelia are presented. Mechanisms on pathomorphology of syringomyelia and perspective methods of correction of morphological and functional defects of nervous tissue are discussed.

С КУПЕРТ А.Ф., СОЛОДУН Ю.В., 1991

УДК 618.143—002.443

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ПСЕВДОЭРОЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ

А.Ф. Куперт, Ю.В. Солодун

(Иркутский государственный медицинский институт)

Резюме. В публикации представлены клинические данные, на основании которых можно предположить о дисгормональной природе псевдоэрозий шейки матки. Одновременно изучены местные реактивные проявления как свидетельство «контроля» за тканевой ситуацией. С помощью оценки митотической активности эпителия продемонстрирована связь процессов пролиферации с повышением митотической активности призматического эпителия в случаях прогрессирующего эндоцервикоза. На основании полученных данных сделано предположение о дисгормональной природе образования псевдоэрозий шейки матки и необходимости включения в комплексную терапию псевдоэрозий гормономоделирующую терапию.

Проблема лечения железистых псевдоэрозий (эндоцервикозов) в гинекологической практике до сих пор остается актуальной ввиду высокой частоты осложнений и рецидивов заболевания даже после, казалось бы, радикальных методов лечения и вызывает необходимость более глубокого осмысления теоретических аспектов и практического применения накопленных в этой области знаний. Вместе с тем, возможность их лечения остается неисчерпаемой, как неисчерпаем весь спектр проявлений, сопровождающих процессы железистой псевдоэрозии в наиболее уязвимой зоне на влажной порции шейки матки. В этой связи более глубокое изучение морфологических проявлений с позиции современного понимания тканевой защиты, компенсаторно-приспособительных механизмов, гормонального воздействия открывают новые представления и создают предпосылки для пересмотра некоторых подходов к традиционным методам лечения. В настоящее время вновь поднят вопрос о гистобластической потенции цилиндрического эпителия шейки матки, исходя из новых данных о роли белковых факторов клеточного матрикса [4]. Дискутируется

проблема возникновения злокачественных внутрижелезистых и шеечных интраэпителиальных новообразований на фоне диспластических проявлений со стороны активного эпителия при пролиферативных, регенераторных процессах, сопровождающих заживление эрозий [3].

В предыдущих исследованиях нами обсуждался аспект иммуноморфологических проявлений при различных вариантах и выраженности регенераторных процессов при заживлении эрозий на этапах санации [1]. В частности, было показано, что эндоцервикоз стационарного, и особенно пролиферирующего, типа сопровождается местной иммунной реакцией, преимущественно по Т-зависимому типу [2]. Хорошо известно, что тканевое окружение эктопированных желез при эндоцервикозах представлено гистиоцитами и полинуклеарами и клеточный пейзаж этого микроокружения связан со степенью диспластических проявлений в эктоцервиксе. Другая точка зрения адресуется в сторону воздействия половых гормонов, из которых более активная роль принадлежит эстрогенам. Патологам хорошо известно, что при определенных условиях слизистая шейки и тела матки может быть покрыта плоским эпителием. Генез его рассматривается по-разному, но почти все авторы ссылаются на провоцирующий фактор-эндоцервикозы, которые не без основания относят к онкопотенцирующим состояниям. Это подтверждено работами Сиге Ф. (1989), который, используя цитраферную съемку, показал, что клеточная пролиферация и формирующиеся дисплазии в шеечном эпителии могут быть довольно объективно оценены с помощью теста-митотической активности, этому способствует оценка содержания ДНК в ядерных структурах [5]. В частности, накопление ДНК отражает высокую потенцию митотической активности и предопределяет развитие метапластических процессов, что подтверждается цитрометрическими методами.

Материалы и методы

В данном исследовании мы попытались оценить пролиферативные процессы в эпителии эндоцервикоза при различных вариантах эрозий с одновременным анализом местной иммунной реакции как показателя «контроля» за тканевой ситуацией. Нами исследованы биоптаты и операционный материал, полученный от 43 женщин, страдающих эрозией шейки матки. Материал забирался в жестко фиксирующий раствор параформальдегида или жидкости Карнуа, проводился по общепринятой методике и на парафиновых срезах 5—7 мкм окрашенных азур-2-эозином и гематоксилином и эозином оценивался характер эрозии, клеточное окружение, выявлялся суммарный индекс митотической активности при подсчете митозов в однослойном цилиндрическом цервикальном эпителии и эпителии эктопированных желез, а также в многослойном плоском эпителии. Вычислялся митотический коэффициент, выражающий количество митозов на 1000 клеток. Оценивались особенности в зависимости от фазы менструального цикла.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены данные, касающиеся клинико-возрастной характеристики эндоцервикоза у обследуемой группы.

Таблица 1
Клинико-возрастная характеристика женщин обследованной группы

Возраст больных	Вариант псевдоэрозии		
	стационарный	пролиферирующий	эпителизирующийся
16—23 года	7	7	1
24—32	2	2	3
33—42	5	2	5
старше 43 лет	2	2	3

Как следует из таблицы, псевдоэрозии шейки матки чаще встречаются в раннем и позднем репродуктивном возрасте. У женщин изученных групп наиболее часто встречаются псевдоэрозии с явлениями пролиферации эпителия, в том числе пролиферирующие и заживающие. В предварительных исследованиях нами изучены 494 амбулаторные карты больных, выявлено, что в 81,1% случаев заболевание диагностировано у женщин, имевших в прошлом беременность. Из них в 55,1% эрозии возникли после родов, в 10,8% — после медицинского аборта и в 2,9% — после самопроизвольного выкидыша в позднем сроке беременности. Причем у 12% этих женщин заболевание выявлено при беременности и сохранилось после ее окончания. У остальных 18,9%, не имевших беременности, при тщательном изучении анамнеза выявлены различные аномалии менструального цикла. Из них наиболее часто — нерегулярные (14,2%) и поздно начавшиеся (7%) менструации. При анализе особенностей течения беременности, во время или после

которой развилось заболевание, установлено, что угроза прерывания в первой половине беременности выявлена в 2,6%; во второй половине — 11,4% женщин. Токсикоз первой половины беременности встречался в 5,2% и во второй половине в 13,6%. Кроме того, у женщин с псевдоэрозией, обнаруженной после родов, выявлена короткая лактационная аменорея (3,3—0,2 месяца). Следовательно, можно предположить, что появление псевдоэрозии шейки матки после беременности, часто патологически протекающей, и у женщин, имевших расстройства менструального цикла, когда изменения в эндокринной системе наиболее выражены, свидетельствует, скорее всего, в пользу дисгормональной природы данного заболевания.

Морфологическая картина при значительном индивидуальном разнообразии во всех исследованных объектах эндоцервикоза характеризуется стабильно сохранным призматическим эпителием, выстилающим поверхность эндоцервикса и аналогичным эпителием, образующим железы. Цитоплазма секретирующих эпителиоцитов богата мукополисахаридами, часто содержит слизь на апикальном полюсе, ядра преимущественно расположены в один слой. Митотическая активность этого эпителия низкая, но в отдельных случаях могут наблюдаться единичные митозы, чаще в первом периоде менструального цикла (табл. 2).

Таблица 2
Митотическая активность в эпителии шейки матки при различных вариантах псевдоэрозии

Морфологический вариант псевдоэрозии	Фаза менструального цикла			
	п		индекс митотической активности	
	1	2	1	2
Стационарный	11	7	0,07	0,057
Пролиферирующий	8	5	0,17	0,1
Эпителизирующийся	7	5	0,093	0,085

При высокой пролиферативной активности железистого эпителия (пролиферирующий эндоцервикоз), наряду с выше описанными признаками, характерно глыбчатое накопление ядерного хроматина по периферии ядра, изменение соотношения ядро-ядрышко и общего числа эпителиальных клеток в той или иной фазе митоза. В окрестности желез с повышенным митотическим потенциалом эпителиоцитов чаще встречаются признаки воспаления, более активна мононуклеарная инфильтрация и появляются единичные малые лимфоциты — «дежурные киллеры» (рис. 1). Индекс митоти-

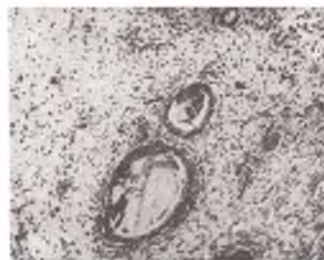


Рис. 1. Пролиферирующий эндоцервикоз. Внутрижелезистая пролиферация призматического эпителия гнездового типа. Выраженная клеточная инфильтрация в окрестности желез с участием лимфоцитов и макрофагов. Окраска гематоксилином и эозином, X 68.

ческой активности цилиндрического эпителия в первой половине цикла в среднем составляет 0,17, что существенно отличается от всех других показателей (в первой половине цикла при стационарном эндоцервикозе и при эпителизации эти цифры существенно ниже (табл. 2). Микроокружение желез при стационарном типе чаще представлено единичными круглоклеточными элементами и полинуклеарами, что, на наш взгляд, отражает неспецифическую сторону реакции. Низкий уровень митотической активности как в первую, так и во вторую фазу цикла свидетельствует о невысокой потенции клеток. Между тем эндоцервикоз не является постоянной структурой. Нередко наряду с заживлением идет процесс обострения с выраженными признаками пролиферации эпителия. В этих случаях рост многослойного плоского эпителия сочетается с образованием новых желез и пролиферацией резервных клеток, в таких случаях возможно существенное увеличение митотического коэффициента (рис. 2). При этом активизируются резервные клетки и в них легко обнаруживаются фигуры митозов.

Важное значение приобретает оценка многослойного плоского эпителия эктоцервикса. В ряде случаев стратификация эпителиального пласта бывает нарушена, чаще сдвинута в сторону пролиферирующих базальных резервных клеток (рис. 3). В плоском эпителии иногда можно отметить признаки дисплазии I степени с инверсией слоев и появлением единичных клеток с митозами. Митотический индекс для плоского эпителия не более 0,013, в колебаниях этот показатель не превышает 0,075. В эпителиальном пласте в условиях повышенной митотической активности можно встретить малые лимфоциты, группирующиеся по 2—3, единичные макрофаги и гистиоцитарные элементы. Базальная мембрана неравномерно утолщена в местах глубокой инвазии желез. При наличии признаков реактивного воспаления базальная мембрана утолщена значительно, местами склерозирована. Митотическая активность плоского эпителия мало зависит от фазы цикла, и убедительной разницы в показателях не отмечено.

Таким образом, при железистых псевдоэрозиях пролиферирующего типа отмечается усиление митотической активности призматического эпителия. Повышение митотической активности эпителия желез сопровождается накоплением ядерного хроматина, изменением микроокружения, в котором принимают участие иммунореактивные клетки.

Низкая митотическая активность эпителия наблюдается при стационарном и заживающем вариантах псевдоэрозии. Существенной разницы в митотической активности плоского эпителия при различных вариантах эрозий не отмечается.

На основании полученных данных следует высказаться в пользу того обстоятельства, что высокая эстрогенная активность в первой фазе цикла стимулирует митотическую активность специализированного железистого эпителия, в первую очередь, при пролиферирующем варианте эндоцервикоза.

Анализируя полученные клинические и морфологические данные, особенно при пролиферирующем эндоцервикозе, можно думать о ведущей роли гормональных расстройств в генезе псевдоэрозий шейки матки.

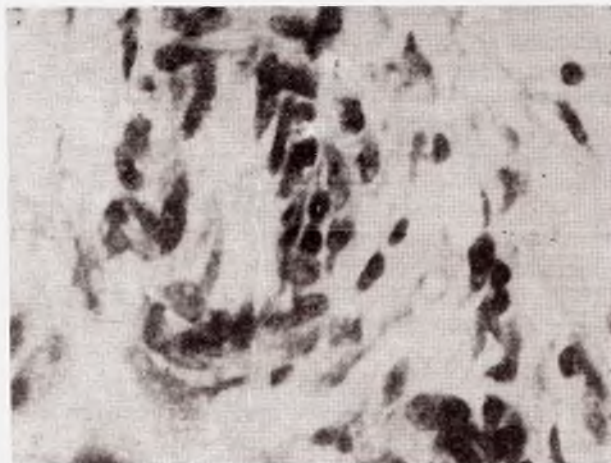


Рис. 2. Пролiferация резервных клеток в железе при пролиферирующем эндоцервикозе, I фаза цикла. Видны фигуры митозов. Окраска азур-2-эозин, X 280



Рис. 3. Пролiferация клеток плоского эпителия в базальном отделе. В строме видны единичные мононуклеары. Митотическая активность не прослеживается. Окраска азур-2-эозин, X 160

ЛИТЕРАТУРА

1. Куперт А.Ф., Солодун Ю.В. Об аутоиммунном компоненте в патогенезе эндоцервикозов. // Акушерство и гинекология. — 1988. — № 8. — С. 32. 2. Солодун Ю.В., Куперт А.Ф. Иммуноморфологическая оценка эндоцервикозов у женщин репродуктивного возраста в Прибайкалье. // Сб. трудов: Организация медицинского обслуживания и состояние здоровья населения зоны БАМ. — Иркутск, 1984. — С. 160—161. 3. Яковлева И.А., Кокутэ Б.Г. Морфологическая диагностика предопухолевых процессов и опухолей матки по биопсиям и соскобам. — Штинца, 1979. — 146 с. 4. Schauenstein E., Baiardi F., Benedetto C. et al/Histophotometrical investigation on the contents of protein and protein thiols of the epithelium and stroma of the human cervix. — J. Histochemistry, 1983. — Vol. 4. — P. 465—472. 5. Bukley C., Butler E., Fox H. / Cervicalintraepithelial neoplasia. — J. Clin. Pathol. — 1982. — Vol. 35. — P. 1—13.

SUMMARY

This article includes the clinical data suggesting the dishormonal origin of pseudo-erosion of coli uteri.

We studies the local reaction, as an evidence of control for tissue reaction. Assessing the mitotic activity of the epithelium we showed the connection of proliferative process with the increase of prismatic epithelial mitotic activity, in a cases of progressing pseudo-erosion.

On the basis of these clinical data we can suppose the pseudo-erosion of coli uteri is of dishormonal origin and complex therapy of pseudo-erosion is to be included the hormone-modelling therapy.

© ОСИПЕНКО Б.Г., 1994

УДК 616. 316—001—099

ЦИТОХРОМ P-450 В ПРОБЛЕМЕ ТОКСИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Б.Г. Осипенко

(Иркутский государственный медицинский институт)

Резюме. Токсическое повреждение печени гепатотропными ядами связывают с их метаболизмом в монооксигеназной системе печени. На модели интоксикации диметилнитрозамином (ДМНА) показана связь инактивации цитохрома P-450 с развитием гепатонекрогенных эффектов. *In vivo* ДМНА (5мМ) вызывал конверсию цитохрома P-450 в неактивную форму — цитохром P-420. Обсуждается роль цитохрома P-420 в механизме развития токсического некроза печени.

Печень занимает ведущие позиции в процессах детоксикации экзогенных и эндогенных ядов в организме животных и человека. В условиях химического прессинга, характеризующего современное состояние экосистем промышленных стран, детоксицирующая активность печени определяет способность человека к выживанию. Однако в ходе детоксикации некоторых ксенобиотиков метаболизм печеночных клеток оказывается необратимо поврежденным, что завершается развитием токсического некроза печени.

Ряд исследователей усматривают природу такого эффекта в способности ксенобиотиков повреждать те или иные звенья метаболических реакций в гепатоцитах. В качестве мишеней для атаки химических веществ рассматривают белковый, липидный, нуклеиновый обмены и энергетические реакции в клетках [11, 15, 16]. Вместе с тем ни один из имеющихся фактов биохимической патологии печени, выявленный при воздействии ксенобиотиков, не объясняет природу возникновения некрозов печени [16]. К настоящему времени можно лишь считать достоверно установленным, что некротическое

повреждение печени связано с процессами метаболизма химических веществ в гепатоцитах [11].

Метаболизм ксенобиотиков — многокомпонентный процесс. Однако ключевые реакции их биотрансформации осуществляются в специализированной монооксигеназной системе микросом печени, имеющей в качестве узлового звена — цитохром P-450. Функции этого фермента заключаются в связывании субстрата, его активации и активации кислорода, окисляющего (гидроксилирующего) субстрат. Биохимическая уникальность цитохрома P-450 состоит в способности связываться с различными по химической природе субстратами (ксенобиотиками) и катализировать их биотрансформацию. Комплексы субстратов с цитохромом P-450 имеют два типа спектральных характеристик, в соответствии с чем и классифицируют субстраты.

Уже на первых этапах исследования взаимосвязи токсического повреждения печени и метаболизма ксенобиотиков было высказано предположение, что в ходе метаболизма ядов в микросомальной системе гепатоцитов образуются токсичные дериваты, необратимо повреждающие молекулярные структуры клеток. На примере наиболее изученного в этом плане мощного гепатонекрогенного яда и канцерогена — диметилнитрозамина было получено, казалось бы, неоспоримое подтверждение. В процессе метаболизма ДМНА в микросомальной фракции печени образовывался активный метаболит, метилирующий молекулы ДНК, РНК и белков [11]. Такие повреждения могли лежать в основе дезорганизации любого из обменов в гепатоцитах. Действительно, в период до развития некрозов в гепатоцитах

центролобулярных зон долек печени наблюдали снижение содержания ядерных ДНК и SH-групп, ядерных и цитоплазматических РНК, дисагрегацию полирибосом, инактивацию митохондриальных ферментов, активацию и последующее снижение активности ферментов гликолиза и пентозного цикла [5]. Все названные изменения возникали практически одновременно, что не позволяло положить повреждения какого-либо из обменов в основу гепатонекрогенного действия ДМНА, но давало основания предполагать, что в механизме развития описанной патологии мог лежать единый процесс деградации мембранных структур клетки [14].

Результаты исследования гепатотоксических эффектов четыреххлористого углерода позволили сформировать перекисную гипотезу происхождения некрозов печени [15]. Согласно этой гипотезе гибель гепатоцитов при воздействиях ядов опосредована переоξειлением мембранных липидов, не объясняла природу активации перекисного окисления липидов и, следовательно, не выявляла первопричину токсического некроза печени. Совокупность знаний в этой области указывала, тем не менее, на возможность участия в названном процессе цитохромов микросомальных мембран клеток печени [7, 9].

В микросомальных мембранах печени функционируют два цитохрома: v_5 и P-450. Цитохром v_5 служит промежуточным переносчиком электронов в НАДН-зависимой системе, но его роль в мембране недостаточно ясна. Цитохром P-450 катализирует гидроксилирование ксенобиотиков и, частично, перекисное окисление липидов. *In vivo* воздействие ксенобиотиков I-го типа влечет за собой усиление синтеза цитохрома P-450 *de novo*. Ряд химических и физических факторов денатурирует цитохром P-450, превращая его в форму P-420. При этом цитохром прекращает катализ гидроксилирования ксенобиотиков, но его каталитическая активность в реакциях перекисного окисления липидов возрастает в 5—7 раз [1]. Роль микросомальных цитохромов в механизме развития токсического некроза печени не ясна.

В свете сказанного мы исследовали содержание цитохрома P-450, P-420 и v_5 в микросомальных мембранах при остром отравлении ДМНА.

Материалы и методы

В работе использовали нелинейных крыс самцов весом 220—250 граммов. Острое отравление животных создавали путем внутрибрюшинного введения ДМНА в дозе 30 мг/кг (DL_{50} в наших условиях опыта). Животных забивали декапитацией.

Микросомальные мембраны выделяли с помощью дифференциального ультрацентрифугирования в поле тяготения 105000g [6] на центрифуге VAC-601. Содержание цитохромов и их спектральные характеристики исследовали методом дифференциальной спектрофотометрии [13]. Содержание белков в микросомаль-

ной фракции определяли методом Лоури [10]. Гистоморфологический контроль состояния печени проводили после окраски срезов методом Ван-Гизон.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены на рисунке 1 и в таблице 1.

При остром отравлении ДМНА в дозе 30 мг/кг даже с появлением типичных для воздействия этого вещества центролобулярных некрозов (2—3 сутки интоксикации) мы не наблюдали существенных изменений содержания цитохрома v_5 . Но с развитием интоксикации прослеживались постепенное снижение содержания цитохрома P-450 и его конверсия в P-420-форму. На спектрограмме снижение поглощения в области 450 нм в ряде случаев сопровождалось смещением максимума поглощения в область 454 нм, что указывало на возможность образования нитрозильного комплекса цитохрома P-450 [2].

В опытах *in vitro* снижение содержания цитохрома P-450 и его конверсию до цитохрома P-420 наблюдали при инкубации микросом печени крыс с гепатотропными ядами CCl_4 и гелиотрином [3, 13]. *In vivo* такой эффект был получен при отравлении CCl_4 , аллиловым спиртом и D — галактозамином [4, 12].

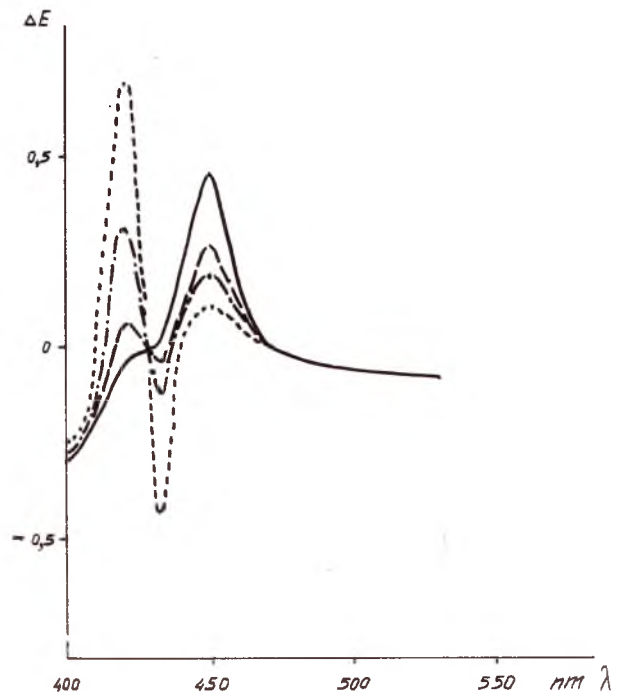


Рис. 1. Изменение дифференциального спектра СО-комплекса цитохромов P-450 и P-420 в микросомальных мембранах печени крыс при остром отравлении ДМНА в дозе 30 мг/кг

концу:

— третьего часа

- · - · - · - первых суток

· · · · · вторых и третьих суток

(концентрация микросомального белка в пробе — 500 мкг/мл)

Содержание цитрохромов B_5 , P-450 и P-420 в микросомальных мембранах клеток печени крыс при остром отравлении ДМНА в дозе 30 мг/кг (нмоль/мг белка, $x \pm S_{xt}$)

Цитохромы	Сроки интоксикации							
	3 часа		1 сутки		2 сутки		3 сутки	
	конт-роль	опыт	конт-роль	опыт	конт-роль	опыт	конт-роль	опыт
Цитрохром B_5	0,56 $\pm 0,01$ $\eta=16$	0,58 $\pm 0,01$ $\eta=16$	0,54 $\pm 0,02$ $\eta=12$	0,53 $\pm 0,08$ $\eta=12$	0,50 $\pm 0,01$ $\eta=18$	0,52 $\pm 0,03$ $\eta=18$	0,59 $\pm 0,02$ $\eta=12$	0,54 $\pm 0,04$ $\eta=12$
Цитохром P-450	0,76 $\pm 0,1$ $\eta=13$	0,66 $\pm 0,06$ $\eta=14$	0,66 $\pm 0,06$ $\eta=10$	0,40 $\pm 0,01$ $\eta=10$	0,77 $\pm 0,06$ $\eta=10$	0,34 $\pm 0,04$ $\eta=10$	0,90 $\pm 0,01$ $\eta=10$	0,30 $\pm 0,06$ $\eta=10$
	P>0,1		P<0,001		P<0,005		P<0,001	
Цитохром P-420	0,13 $\pm 0,03$ $\eta=15$	0,28 $\pm 0,01$ $\eta=15$	0,19 $\pm 0,03$ $\eta=10$	0,90 $\pm 0,03$ $\eta=10$	0,09 $\pm 0,03$ $\eta=20$	0,94 $\pm 0,06$ $\eta=20$	0,10 $\pm 0,03$ $\eta=12$	0,96 $\pm 0,02$ $\eta=12$
	P<0,1		P<0,001		P<0,001		P<0,001	

Такие данные дают основания считать, что свойство инактивировать цитохром P-450 и превращать его в цитохром P-420 является общим для ядов гепатонекрогенного действия. Такое повреждение можно рассматривать как один из важных механизмов их цитотоксического действия.

Конверсия цитохрома P-450 влечет за собой резкое усиление активности фермента в реакциях перекисного окисления липидов. Усиленная продукция перекисей сопровождается образованием большого количества свободных радикалов, являющихся мощным повреждающим мембранные структуры клеток фактором. Из этого следует, что конверсию цитохрома P-450 в P-420-форму можно рассматривать в качестве ключевого момента в инициации свободнорадикальных реакций перекисного окисления липидов, приводящих к деградации мембран и к некрозу клеток печени при воздействии гепатонекрогенных ядов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арчаков А.И. Микросомальное окисление. — М.: Наука. — 1975. — 327 с. 2. Коев Я.М., Голошапов О.Ф., Хрипач Л.В., Шуляковская Т.С. Влияние модификаторов цитохрома P-450 на его инактивацию в процессе деалкилирования диэтилнитрозамина // Цитохром P-450 и охрана окружающей среды. — Новосибирск, 1987. — С. 152. 3. Ли В.С., Исамухамедов А.Ш., Каримов М.Ш. и соавт. Исследование фосфолипидных препаратов на инактивацию цитохрома P-450 // Цитохром P-450 и охрана окружающей среды. — Новосибирск, 1987. — С. 147. 4. Новожеева Т.П., Чусина И.М., Седых И.Э., Ахмеджанов Р.Р. Терапевтическая эффективность индукторов монооксигеназной системы при токсическом поражении печени // Цитохром P-450 и охрана окружающей среды. — Новосибирск, 1987. — С. 159. 5. Осипенко Б.Г., Портяная Н.И. Биохимические проблемы токсикологии низкомолекулярных алкилнитрозаминов // Проблемы охраны здоровья населения и защиты окружающей среды от химических вредных факторов / Труды I Всесоюзного съезда токсикологов. — Ростов-на-Дону, 1986. — С.

314—315. 6. Dallner G., Ernster L. Subfractionation and composition of microsomal membranes: a review // J. Histochem. and cytochem. — 1968. — Vol. 16. № 5— P. 611—632. 7. Erbas D., Ekmekci A., Aricioglu A., Koz M., Ulkuer M. Effect of diethylnitrosamine on prostaglandin E and lipid peroxidation levels in rat's liver, lung and renal tissue // Prostagland., Leukotrienes and Essent. Fatty Acids. — 1993. — Vol. 49. — № 4. — P. 805—807. 8. Heath D., Magee P. Toxic properties of dialkylnitrosamines and some related compounds // Brit. J. Industr. Med. — 1962. — Vol. 19. — № 4. — P. 276—282. 9. Jahn F., Reuter A., Karge E., Danz M., Klinger M. Age dependent different influence of carbon tetrachloride on biotransformation of xenobiotics glutathione content lipid peroxidation and histopathology of rat liver // Exp. and Toxicol. Pathol. — 1993. — Vol. 45. — № 2-3. — P. 101—107. 10. Lowry O. Protein measurement with the folin phenol reagent // J. Biol. Chemistry. — 1951. — Vol. 193. — № 1. — P. 265—275. 11. Magee P. Evidence for the formation of electrophilic metabolites from N-nitroso compounds // In: Origins Hum. Cancer, Book B. Gold spring Harbor. — 1977. — P. 629—637. 12. Moody D.E. Effect of phenobarbital treatment on carbon tetrachloride mediated cytochrome P-450 loss and diene conjugate formation // Toxicol. Lett. — 1992. — Vol. 61. — № 2-3. — P. 213—224. 13. Omura T., Sato R. The carbon monoxide — binding pigment of liver microsomes // J. Biol. Chemistry. — 1964. — Vol. 239. — № 11. — P. 2379—2385. 14. Osipenko B.G. New aspects of metabolism of dimethylnitrosamine in the hepatic monooxygenase system // Annual meeting of the European Environmental Mutagen Society. — 1984. — P. 358—359. 15. Recknagel R. Carbon tetrachloride hepatotoxicity // Pharmacol. Revs. — 1967. — Vol. 19. — № 1. — P. 145—208. 16. Stenback F., Pellinen L., Rautio A. et al. Mechanisms of action of toxic chemicals in the liver // Acta Univ. Oulnen D. — 1992. — № 237. — P. 101—118.

SUMMARY

The toxic damage of the liver by necrogenic agents are considered to be connected with their metabolism by the liver monooxygenase system.

The role of cytochrome P-450 inactivation in development of the hepatonecrogenic effects shown in model of the intoxication of dimethylnitrosamine (DMNA).

DMNA (6 mM) in vivo was shown to induce the conversion of cytochrome P-450 to the inactive form, cytochrome P-420.

The findings are discussed with references to the role of cytochrome P-420 in the mechanism of toxic liver necrosis

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИНДРОМА ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСТОНИИ

В.И. Окладников, Е.С. Соловьева, И.М. Михалевич

(Кафедра нервных болезней Иркутского государственного мединститута—
зав.каф., проф. Окладников В.И.
Вычислительный центр Иркутского госуниверситета —
директор В.Б. Манчивода)

Резюме. Изучена распространенность синдрома вегетативной дистонии (СВД) среди 1225 человек с помощью экспериментально-эпидемиологического метода. Установлено, что доля пациентов составляет в среднем 55%. Математическая обработка с помощью дискриминантного анализа позволила выделить среди изученного контингента 8 вариантов СВД. К ним относятся следующие синдромы: преимущественно периферических вегетативных нарушений, дыхательных расстройств, нейрогенной дисфункции желудочно-кишечного тракта, цефалгический, астенический, нейрогенных кардиоваскулярных нарушений, диссомнический и липотимический синдромы. Выделение вариантов вегетативно-эмоциональных нарушений на ранних этапах развития СВД позволяет проводить дифференцированные лечебно-профилактические мероприятия.

Большая распространенность синдрома вегетативной дистонии (СВД) в популяции ставит исследования в этой области в ряд приоритетных направлений современной медицины. СВД является ключевым симптомокомплексом при многих заболеваниях нервной системы, а также при заболеваниях внутренних органов психогенной природы [4]. Распространенность соматизированных эффективных и невротических нарушений достигает 51,6% [1] не менее 30% больных, обращающихся в медицинские учреждения с соматическими жалобами, страдают неврозами, а 25% пациентов с соматическими страданиями имеют невротические наслоения [6]. В последние годы отмечен патоморфоз клинических проявлений ряда психогенных заболеваний, обусловленный как общей эволюцией нервной системы, так и из-

менениями реактивности организма, режима питания, снижением частоты и тяжести детских инфекций, акселерацией и другими факторами [7]. Этот патоморфоз может проявляться изменением распространенности и структуры СВД. Все это свидетельствует об актуальности проблемы.

Материалы и методы

Данное сообщение основано на изучении 1225 человек с помощью экспериментально-эпидемиологического метода, предложенного лабораторией вегетативной патологии 1 ММИ [4]. В соответствии с задачами исследования нами были добавлены к стандартной анкете вопросы о привычных интоксикациях, наследственном отягощении и перенесенных ранее заболеваниях.

Были исследованы взрослые трудоспособные люди, не имеющие острых и инвалидизирующих заболеваний, работающие на различных предприятиях Иркутской области.

Материал эпидемиологического исследования был подвергнут математической обработке с помощью дискриминантного анализа [2]. Компьютерная программа позволяет определить статистические данные как для выборки в целом, так и для каждой изучаемой группы в отдельности, а также стандартные отклонения и коэффициенты корреляции между изучаемыми признаками во всех группах. Дискриминантный анализ дает возможность изучить различия между группами по нескольким переменным одновременно.

Результаты исследования

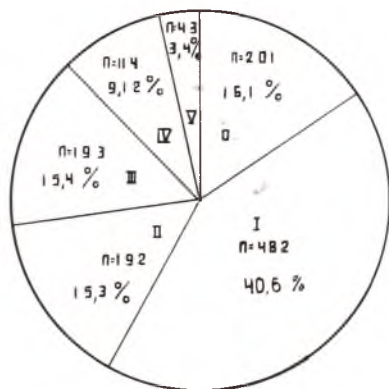
Проведенные исследования трудовых коллективов ряда предприятий Иркутской области

Таблица 1

Контингент обследованных эпидемиологическим методом

№	Наименование	Здоровые			СВД			Общее число			Доля СВД в %
		Ж	М	всего	Ж	М	всего	Ж	М	всего	
1	Сосновская птицефабрика	8	14	22	75	6	81	83	20	103	78,6
2	Радиозавод (Иркутск)	12	29	41	72	38	110	84	67	151	72,8
3	Совхоз «Ользоны»	13	9	22	33	12	45	46	21	67	67,2
4	Фармхимкомбинат (Усолье-Сибирское)	49	43	92	119	17	136	168	60	228	59,6
5	Совхоз «Пурсей» (Братск)	34	4	38	48	1	49	82	5	87	56,3
6	ПО «Химпром» (Усолье-Сибирское)	95	210	305	154	76	230	249	286	535	42,9
7	Ветераны войны в Афганистане	—	31	31	2	21	23	2	52	54	42,6
		211	340	551	503	171	674	714	511	1225	

Средняя величина 55%



0 группа	X=0 баллов		m=0,09
I	X=12,25		m=0,61
II	X=27,83		m=0,75
III	X=38,88		m=0,98
IV	X=41,5		m=1,99
V	X=38,3		

Рис. 1. Распределение изученного контингента по группам

показали, что доля пациентов с СВД в популяции составляет в среднем 55%, колеблясь в различных группах населения от 42,6% до 78,6% (табл. 1).

На основании расчетов, проведенных с помощью дискриминантного анализа, изученный контингент можно разделить на 5 групп (рис. 1).

0 группа — это здоровые люди, не имеющие жалоб в вегетативной сфере.

I группа характеризуется минимальными проявлениями вегетативной патологии (12, 25 баллов). В группе преобладают мужчины. Средние значения для большинства признаков вегетативных нарушений в этой группе достоверно меньше средних значений общей выборки.

II группа состоит преимущественно из женщин. Балльная оценка (27,83) свидетельствует о выраженной вегетативной патологии среди пациентов этой группы.

III группа состоит также преимущественно из женщин, она по большинству признаков отличается от общей выборки. Повышение среднего балла вегетативных нарушений до 38,8 свидетельствует о нарастании патологического процесса в группе.

IV группа также состоит главным образом из женщин. Высокий средний балл — 41,5 — говорит о выраженности вегетативных нарушений в группе.

V—условная, неклассифицируемая группа составляет 3,4%. Она характеризуется наряду с высоким баллом вегетативной патологии (38,3) большим разбросом клинических характеристик и статистических показателей. В данном сообщении эта группа исключена из дальнейшего анализа.

Соотношение между группами отражено в рис. 2. По вертикальной оси дана балльная оценка выраженности СВД, по горизонтальной — расстояния между группами в условных единицах.

Клиническим содержанием выявленной закономерности являются варианты СВД, которые также приведены на рис. 2.

Для I группы наиболее значимым является синдром преимущественно периферических вегетативных нарушений. К ним относятся: склонность к покраснению или побледнению лица, изменение окраски кистей и стоп, онемение или похолодание пальцев, повышенная потливость.

В II группе ведущую роль играет синдром дыхательных нарушений: ощущения затруднения при дыхании, чувство «нехватки» воздуха, учащенное дыхание.

В III группе представлены следующие СВД: нейрогенная дисфункция желудочно-кишечного тракта, цефалгический и астенический синдромы.

IV группу составляют нейрогенные кардиоваскулярные нарушения, диссомнический и липотимический (пресинкопальный) синдромы. Липотимия характеризуется чувством, что пациент может потерять сознание, это чаще наблюдается в душном помещении, при волнении, при длительном пребывании в вертикальном положении.

Кривая, представленная на рис. 2, является математической моделью, отражающей общую тенденцию формирования вегетативно-эмоциональных синдромов. Возможные варианты продолжения этой кривой могут характеризовать клиническое течение вегетативной патологии: а — обратное развитие СВД, улучшение

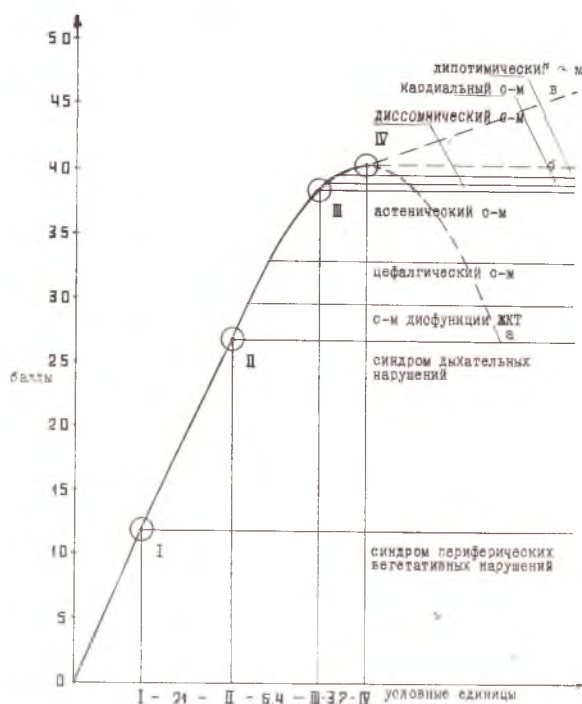


Рис. 2. Клинические варианты СВД

состояния пациента; б — заболевание приобретает затяжное, хроническое течение; в — прогрессирование вегетативно-соматических нарушений, формирование невроза или соматического заболевания нейрогенной природы.

Обсуждение результатов исследования

Активное выявление СВД на ранних стадиях патологии, когда пациент еще не считает себя больным и не обращается за медицинской помощью, является актуальной проблемой здравоохранения.

Полученные данные свидетельствуют, что патоморфоз СВД действительно имеет место, что представления о распространенности, структуре и клинических проявлениях вегетативных нарушений требуют постоянного изучения и коррекции.

Выделение ведущих вариантов СВД не противоречит концепции о комплексном, многомерном характере вегетативной патологии в рамках единой нозологической формы — невроза. Создается впечатление, что врачу приходится иметь дело с различными клиническими вариантами и стадиями развития одной нозологической сущности, этиологией которой является сочетание эндогенных и экзогенных факторов.

Представление о патогенезе заболевания строится на идеях невризма, дополняемых современными данными о роли лимбико-ретикулярного комплекса, вегетативной и эндокринной систем в генезе кортико-висцеральных расстройств [1, 4]. Их патофизиологический механизм отражает концепция о генераторе патологически усиленного возбуждения, формирующемся под воздействием экзогенных и эндогенных факторов, который, преодолевая механизмы регуляции и тормозного контроля в центральной нервной системе, образует группу гиперактивных нейронов, способных взаимно активировать друг друга и работать в автономном режиме [5]. С вовлечением в процесс других образований головного мозга выявляется патологическая детерминанта, действующая на внутрисистемном уровне. Вначале она активируется специфическими стимулами, затем — стимулами различной модальности и является ключевым и наиболее резистентным звеном.

© СИЗЫХ Т.П., ЕФИМОВА Н.Ю., 1994

УДК 616. 248—092

НОВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И КЛИНИКЕ АСПИРИНОВОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Т.П. Сизых, Н.Ю. Ефимова

(Иркутский государственный медицинский институт, кафедра госпитальной терапии — зав. каф., проф. Т.П. Сизых)

Резюме. Аспириновая бронхиальная астма — это клиничко-патогенетический вариант бронхиальной астмы, характеризующийся непереносимостью аспирина и нестероидных противовоспалительных препаратов. В ряде случаев аспириновая астма сочетается с полипозом носа. Нами доказано, что, наряду с вышеперечисленными тремя синдромами, при аспириновой бронхиальной астме имеется четвертый синдром — гепатобилиарный, характеризующийся наличием признаков цитолиза и холестаза, нарушением поглотительно-выде-

патологической системы. Последняя связана с периферическими органами — мишенями, вызывая изменения их функций. Реализуясь на уровне системных отношений, патологическая система оказывает дизадаптивное или патогенное влияние на деятельность организма [5]. Укрепляясь с течением времени, патологическая система становится ядром устойчивого патологического состояния [3].

Выявление вариантов вегетативно-эмоционального синдрома на ранних этапах формирования патологической системы позволяет проводить дифференцированные лечебные и профилактические мероприятия, предупреждать развитие органических форм патологии, контролировать процесс реадaptации.

Эта проблема имеет как практическую сторону, так и большую теоретическую значимость, так как она связана с фундаментальными вопросами медицинской науки

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. // Пограничные психические расстройства. — М., 1993. — 398 с. 2. Анисенко В.П., Михалевич И.М. // Программа статистической обработки результатов классификации: Информационный листок о научно-техническом достижении. — Иркутск: ЦНТИ. — 1981. — № 81-32. — 4 с. 3. Бехтерева Н.П., Камбарова Д.К., Поздеев В.К. // Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга. — Л., 1978. — 237 с. 4. Вейн А.М. и соавт. // Заболевания вегетативной нервной системы. — М., 1991. — 623 с. 5. Крыжановский Г.Н. // Журн. невропатол. и психиатр. — Генераторные, детерминантные и системные механизмы расстройств ЦНС. — 1990. — № 10. — С. 3. 6. Тополянский В.Д., Струковская М.В. // Психосоматические расстройства. — М., 1986. — 384 с. 7. Шостакович Б.В. // О роли социальных факторов в патоморфозе психогенных расстройств. — Материалы научно-практической конференции. — Воронеж, 1982. — Вып. 1. — С. 36—39

SUMMARY

The epidemiology of vegetative dystonia syndrome (VDS) was studied with the help of experimental epidemiological method to examine 1225 people. Among the 55% were patients with VDS. Mathematical discriminant analysis helped to distinguish 8 variants of VDS. They include the following: syndrome of prevailing peripheral vegetative disorders, dyspnoe syndrome, neurogenical gastro-intestinal disorders, cephalalgical syndrome, asthenical syndrome, neurogenical cardiovascular dysfunction, dissonic and lipothimic syndromes. Diagnosis of these disorders in early periods of VDS helps to recommend and use the differential treatment of patients.

лительной и дезинтоксикационной функций печени. АА является синдромом особого варианта гепатоза, приводящего в системе монооксигеназ к замедлению биотрансформации аспирина, НПП, БАВ.

В настоящее время бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных заболеваний органов дыхания [8]. Аспириновая бронхиальная астма (АА) представляет собой отдельный клиничко-патогенети-

ческий вариант БА и характеризуется непереносимостью аспирина и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПП), а в ряде случаев — полипозом носа (так называемая астматическая триада). В этом случае симптомы заболевания возникают в следующей последовательности: сначала возникает рецидивирующий полипозный риносинусит; затем, спустя несколько лет, начинаются приступы удушья, и лишь в последующем присоединяется непереносимость аспирина, аспириносодержащих продуктов и НПП [7].

Важной особенностью аспирина и НПП является их способность блокировать фермент циклооксигеназу, которая катализирует переход арахидоновой кислоты в биологически активные вещества — простагландины [1].

У больных АА в результате этого блока происходит компенсаторное повышение уровня других высокоактивных веществ — лейкотриенов, поскольку арахидоновая кислота вынуждена метаболизироваться по липоксигеназному пути. Кроме циклооксигеназной теории возникновения АА, были предложены тромбоцитарная теория [2], гипотеза о вовлечении в патогенез АА начальных этапов клеточной активации [6] и многие другие. Но ни одно из этих предположений не объясняет полностью механизмов возникновения АА, о чем свидетельствует неуклонно прогрессирующее течение этого тяжелого заболевания.

На сегодняшний день нет единого мнения о терапии АА. Были предложены методы десенситизации [5], ультрафиолетового облучения плазмы крови в сочетании с гемосорбцией [4], гормональная терапия. Но эти методы лечения не дают стойких положительных результатов, а десенситизация в ряде случаев приводит к ухудшению течения астмы [3].

Итак, отсутствие четких представлений о патогенезе, клинике и методах лечения АА побудили нас к решению чрезвычайно важной проблемы — оценке функционального состояния печени у больных АА для уточнения механизмов развития и особенностей клинического течения заболевания.

Материалы и методы

В работе применялись следующие методы исследования: традиционное клинико-лабораторное обследование больных, аллергологическое обследование с проведением провокационных проб, биохимическое исследование в рамках четырех синдромов — цитолитического (определение АЛТ и АСТ), холестатического (определение гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина, холестерина, бета-липопротеидов), гепатодепрессивного (определение сывороточных альбуминов, холинэстеразы (ХЭ), протромбинового индекса, фибриногена), мезенхимально-воспалительного (определение показателя тимоловой пробы, иммуноглобулинов А, М, С).

Детоксикационная функция печени исследовалась с помощью антипиринового теста.

При этом определялись два показателя — $T_{1/2}$ ант. (время полувыведения антипирина из организма, в часах) и Cl ант. (клиренс антипирина, в мл/мин.)

Для оценки поглотительно-выделительной функции печени использовалась динамическая гамма-сцинтиграфия с Йод-131-бенгалроз. В ходе этого исследования особое значение придавалось интерпретации показателя T_{max} . (время максимального накопления радиофармпрепарата в печени) и индекса ретенции бенгалроз.

Нами было исследовано 137 больных (74 — АА, 23 — атопической бронхиальной астмой (АБА), 23 — инфекционно-аллергической бронхиальной астмой (ИАБА) и 17 — хроническим персистирующим гепатитом (ХПГ)).

Контрольную группу составили 25 здоровых добровольцев, у которых анамнестически, физикальными методами и с помощью лабораторных методов исследования не было выявлено заболеваний печени.

Результаты и обсуждение

При исследовании функционального состояния печени у больных АА биохимическими методами были достоверно выявлены признаки холестатического синдрома: повышенная активность ГГТП по сравнению с контролем ($p < 0,05$) и с группами АБА и ИАБА ($p < 0,001$ и $p < 0,05$), повышение уровня билирубина относительно контрольной группы, увеличение уровня холестерина и бета-липопротеидов по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

ГГТП — наиболее ценный ранний диагностический показатель, так как активность ее повышается даже при незначительных поражениях печени, когда значение других биохимических показателей не изменяется.

У больных АА нами был выявлен признак нарушения синтетической функции печени. Так, установлено значительное достоверное снижение активности ХЭ у больных АА. Активность ХЭ у больных АА была не только ниже, чем у больных АБА и ИАБА ($p < 0,001$), но даже ниже, чем у больных ХПГ ($p < 0,001$). ХЭ-фермент, специфичный для печени, т.к. он синтезируется исключительно в печеночной паренхиме. ХЭ участвует в обезвреживании токсических продуктов и поэтому снижение ее активности в плазме крови может способствовать, с одной стороны, более интенсивному воздействию различных токсических веществ на печень, а с другой стороны — замедлению метаболизма аспирина, поскольку ХЭ плазмы крови, наряду с альбуминами, участвует в гидролизе аспирина.

У больных АА биохимическими тестами не было обнаружено явных признаков цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов, что говорит об отсутствии у них явлений воспаления в печени.

Время полувыведения антипирина из организма ($T_{1/2}$ ант.) у больных АА было достоверно выше, чем в контроле ($p < 0,001$) и больше, чем у больных АБА и ИАБА ($p < 0,001$). Среди исследуемых групп этот показатель наи-

большой в подгруппах больных АА. С увеличением степени тяжести заболевания показатель $T_{1/2}$ ант. возрастает.

У больных АА было изменено не только время полувыведения антипирин, но и значительно снижен клиренс этого вещества. Клиренс антипирин у больных АА был ниже, чем в контроле и ниже, чем в группах ХПГ, АБА, ИАБА, уменьшаясь с увеличением степени тяжести АА.

Такое увеличение времени полувыведения и уменьшение клиренса антипирин у больных АА свидетельствует о снижении активности монооксигеназной системы печени при этом заболевании. По-видимому, эти нарушения играют значительную роль в патогенезе АА, поскольку метаболизм лекарственных препаратов тесно связан с активностью печеночных монооксигеназ.

Разнообразные нарушения со стороны гепатобилиарной системы были выявлены нами также при анализе динамической гамма-сцинтиграфии печени с Йод-131-бенгалроз. Такой важнейший показатель, как Тмакс., характеризующий функциональное состояние печени, во всех подгруппах АА был достоверно выше контрольного ($p < 0,001$). При АА Тмакс. больше, чем при ХПГ, АБА и ИАБА. Показатель этот возрастает с увеличением степени тяжести заболевания. Эти изменения говорят о том, что при АА значительно нарушается функциональная активность гепатоцитов, а именно поглотительная их деятельность, чего не наблюдается при других формах БА. Эти данные подтверждаются изменением следующего показателя гамма-сцинтиграфии печени — индекса ретенции.

Индекс ретенции РФП в печени, наряду с показателем Тмакс., также свидетельствует о функциональной активности гепатоцитов и характеризует поглотительную функцию печени. Этот важнейший показатель максимально снижен, по сравнению с другими исследуемыми группами (АБА, ИАБА, ХПГ), у больных АА, причем уменьшение индекса ретенции было пропорционально увеличению степени тяжести АА.

Таким образом, у больного АА выявлены признаки холестатического и гепатодепрессивного печеночных синдромов, нарушение деятельности печеночных монооксигеназ и поглотительно-выделительной функции печени. Обнаруженные патологические изменения принци-

пиально отличаются от таковых при ИАБА, АБА и ХПГ и интенсивность их нарастает с увеличением степени тяжести АА.

Полученные данные свидетельствуют, что АА является синдромом особого варианта гепатоза, при котором снижена активность фермента монооксигеназной системы (цитохрома Р-450), ведущий к нарушению биотрансформации аспирина, неспецифических противовоспалительных препаратов, блокированию фермента циклооксигеназы, повышению уровня биологически высокоактивных веществ — лейкотриенов, метаболизм которых, как и других биологически активных веществ и ксенобиотиков, в силу этих же причин снижен. Создается порочный круг, что клинически выражается непрерывно прогрессирующим течением заболевания. Полученные предварительные данные по лечению основного процесса — гепатоза у больных АА — дает обнадеживающие результаты, требующие дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апульцина И.Д. Роль простагландинов серии $F_2\alpha$ и E_2 в патогенезе атопической и инфекционно-аллергической форм бронхиальной астмы: Автореф. дис...канд.мед.наук.— М., 1980. — 22 с. 2. Астафьева Н.Г. Изменение функциональных и биохимических характеристик тромбоцитов при побочном действии нестероидных противовоспалительных препаратов // Тер.арх. — 1990. — Т. 62. № 5.— С. 55—59. 3. Дидковский Н.А., Трескунов В.К., Захаржевская Т.В. и др. Диагностика и лечение аспириновой бронхиальной астмы // Пульмонология. — 1991. — № 2.— С. 30—33. 4. Евсюкова Е.В., Федосеев Г.Б., Петрищев Н.Н. и др. Новые аспекты диагностики и лечения аспириновой астмы // Сб. тезисов 3-го Национального Конгресса по болезням органов дыхания. — СПб., 1992. — С. 302. 5. Нуржанова С.А. Диагностика идиосинкразии к аспирину у больных бронхиальной астмой и методы ее коррекции: Дис...канд.мед.наук. — М., 1986. — 191 с. 6. Припутенова З. Эффективность различных схем десенсибилизации аспирином и исследование роли метаболитов арахидоновой кислоты в патогенезе аспириновой бронхиальной астмы: Дис...канд.мед.наук. — М., 1990.— 108 с. 7. Сулаквелидзе И. В. Изучение клинико-патогенетических особенностей и терапии аспириновой бронхиальной астмы: Дис...канд.мед.наук.— М., 1987. — 147 с. 8. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. — М.: Медицина, 1985. — 157 с.

SUMMARY

Aspirin-sensitive asthma is a special kind of bronchiale asthma. Aspirin-sensitive asthma includes three components: asthma, nasal poliposis and idiosyncrasia of aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. It is proved by us, that pathological symptom of liver takes place by aspirin-sensitive asthma. This symptom includes cytolysis, cholestasis, decrease of the clearance function of liver.

**ПРОБЛЕМА ОХРАНЫ ЧИСТОТЫ ВНУТРЕННЕЙ СРЕДЫ
ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА В ЗОНАХ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО
НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ***Ю. П. Гичев*

(Лаборатория клинических проблем экологии — зав. лаб. д. м. н. Ю. П. Гичев,
НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, Новосибирск)

Резюме. На основании современных представлений и собственных исследований участия барьерно-метаболических механизмов печени в охране чистоты внутренней среды, ее функциональной связи с защитными функциями иммунной системы и основными органами выделения продуктов метаболизма была обоснована комплексная схема коррекции и очистки внутренней среды организма, включая в различных сочетаниях препараты, регулирующие активность биотрансформационных механизмов печени и иммунной системы, антиоксиданты и вещества, обладающие сорбционной активностью и стимулирующие деятельность органов выделения. Данная методика рекомендуется для массовой коррекции состояния внутренней среды организма людей, проживающих и работающих в условиях загрязнения окружающей среды.

Последствия продолжающегося загрязнения окружающей среды еще более актуализировали проблему взаимоотношений человек—среда. Неблагополучная экологическая ситуация отмечается сегодня практически повсеместно на территории страны. Достаточно сказать, что, как следует из данных Института географии РАН, в настоящее время более 100 крупных городов и 300 ареалов страны характеризуются неблагоприятной и крайне неблагоприятной экологической обстановкой [15]. Причем общая численность населения этих городов составляет более 30% населения России. Если добавить к этому население средних и малых промышленных городов с отсталой производственной технологией, население сельскохозяйственных территорий, где степень бесконтрольного использования ядохимикатов и различных кормовых добавок приобрела угрожающие размеры, эта цифра может быть увеличена до 50—60%.

Предполагается, что только за последние 50—60 лет в результате промышленной экспансии в биосферу уже внесено более 1 млн чужеродных для организма химических веществ [3]. Следствием этого является не только загрязнение окружающей среды, о чем говорится и пишется достаточно много, но и загрязнение внутренней среды организма, что уже привело к угрозе нарушения биологических и биохимических основ его жизнедеятельности [12].

Иными словами, жизнь и здоровье человека могут быть сохранены только при определенных физико-химических параметрах окружающей его среды. Последнее обстоятельство еще не стало в должной мере предметом клинического осмысливания и интерпретации, хотя тезис о взаимосвязи здоровья и состояния окружающей среды, а также об изменении характера течения и патоморфоза наиболее распространенных заболеваний человека в настоящее время стал широко признанным в зарубежной медико-экологической литературе [2, 20]. Таким образом, наряду с понятием «гигиена окружающей среды» с профилактической точки зрения не меньшее значение для клинициста и патолога приобретает понятие «гигиена внутренней среды», представляющее собой основу важного раздела экологии человека — эндоэкологии, в качестве основных задач которой мы видим следующие: 1) оценка состояния и функционирования ведущих барьерных систем организма; 2) оценка степени загрязнения внутренней среды организма химическими веществами, тяжелыми металлами и т.д.; 3) оценка долевого вклада экологических факторов в возникновение, развитие и прогноз течения основных патологических процессов организма человека; 4) разработка методов массовой коррекции и охраны чистоты внутренней среды организма.

В этой связи сохранение и поддержание чистоты внутренней среды организма человека, особенно в зонах экологического риска и неблагополучия, приобретает особо важное значение. Одним из путей решения этой проблемы, по нашему мнению, является возвращение на новом уровне знаний к представлениям о роли и значении основных органов-барьеров организма, функционирующих на границе раздела двух сред — внутренней и внешней.

Из анализов результатов антропоэкологических экспертиз и клинико-гигиенических исследований, проводившихся нами в ряде городов Сибири [7], вытекают три принципиально важных вывода:

1) вокруг промышленных городов и крупных промпредприятий формируются антропогенные очаги социально-экологической напряженности и экологически обусловленной патологии населения, имеющие свою специфику, строение и динамику распространения;

2) население, проживающее в указанных

очагах, отличается по состоянию здоровья, распространенности и выраженности индикаторной и экологически обусловленной патологии взрослых и детей, по основным демографическим показателям, показателям смертности различных групп населения и средней продолжительности жизни;

3) в результате формирования антропогенных геобиохимических аномалий все большее распространение получает загрязнение внутренней среды организма большего числа людей, которое достигает уровней, угрожающих биохимическим и биологическим основам жизнедеятельности человека и способствующих изменению характера возникновения, течения и патоморфоза многих заболеваний человека.

Учитывая сказанное, необходима разработка методологических и методических подходов к проведению массовых первичнопрофилактических и лечебных мероприятий по периодической очистке внутренней среды организма населения в зонах экологического риска и неблагополучия, тем более, что возможность относительно скорого устранения последствий загрязнения окружающей среды представляется нам весьма проблематичной.

Практической разработке последнего положения была посвящена тема настоящего сообщения. Специально проведенный целенаправленный анализ современных литературных данных и результатов собственных исследований позволил сформулировать основные концептуальные подходы к разработке комплексной схемы лечебно-профилактической коррекции и охраны чистоты внутренней среды организма, которые заключаются в следующем.

В условиях антропогенных геобиохимических очагов хронической интоксикации организм человека приспосабливается к токсическому действию чужеродных веществ, широко используя сформировавшиеся в процессе эволюции барьерные механизмы биотрансформации и детоксикации, которые связаны в основном с деятельностью мембраносвязанных многоцелевых монооксигеназ печени [1], что позволяет рассматривать эндоплазматический ретикулум гепатоцитов в качестве метаболического барьера, играющего важную роль в защите чистоты внутренней среды организма, нарушение постоянства которой в условиях химического стресса может обуславливать изменение характера течения, хронизации и распространенности интоксикационных поражений, в первую очередь, печени и других органов и систем, функционально с нею связанных и наиболее тесно взаимодействующих [4, 8]. В данном контексте участие печени в осуществлении межорганной взаимосвязей, регулировании основных звеньев межучасточного обмена и в обезвреживании ксенобиотиков определяет ее роль в поддержании гомеостаза организма в целом [6]. Эта сторона деятельности печени, как следует из современных литературных данных, представляется все более важной для функционирования организма и его адаптации в условиях действия на него химических веществ [19, 8]. Последнее положение подтверждается современными данными, свидетельствующими о том, что процессы биотрансформации осуществляются главным образом с помощью энзимных систем печени, которые участвуют в обезвреживании различных ксенобиотиков, в т.ч. лекарственных веществ [17, 13].

Большинство реакций биотрансформации чужеродных химических веществ связано с процессами окисления, где главным ферментом является цитохром P₄₅₀, который в ферментативном каскаде многоцелевых оксидаз играет роль конечной оксидазы, принимающей электроны, необходимые для последующей активации кислорода, используемого для окисления метаболизируемых субстратов. Ключевая роль цитохрома P₄₅₀ позволила назвать его «сердцем» универсальной окисляющей системы [22].

Последовательность метаболических превращений чужеродных веществ в организме осуществляется следующим образом. В результате I фазы биотрансформации ксенобиотиков образуются метаболиты, характеризующиеся

большой полярностью за счет содержащихся в них нуклеофильных группировок. Благодаря наличию последних, метаболиты ксенобиотиков могут вступать во II фазу биотрансформации — реакции конъюгации II, среди которых в организме человека следует выделить глюкуронидизацию, сульфатацию, метилирование, ацетилирование [21]. Образующиеся при этом конъюгаты относительно легко растворимы в воде и быстро экскретируются из организма через почки и желчные пути, не проявляя физиологической активности, благодаря чему эту фазу биотрансформации относят к истинной детоксикации [16].

С другой стороны, следует подчеркнуть, что при биотрансформации ксенобиотиков происходит генерация активной формы O₂, что способствует возрастанию активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и приводит к нарушению структурно-функциональной целостности клеточных мембран, что, в свою очередь, определяет развитие основных патологических процессов и последствий интоксикации [19]. В то же время известно, что печень обеспечивает депонирование и перераспределение компонентов защитной системы эндогенных антиоксидантов [18], а ухудшение ее функционального состояния тесно коррелирует со снижением показателей антиоксидантной активности липидов [5].

Отсюда поддержание химического гомеостаза организма осуществляется при участии трех взаимосвязанных механизмов: системы микросомальных монооксигеназ, реакций конъюгации и системы ферментативных и неферментативных антиоксидантов, обеспечивающих купирование токсического действия активных форм кислорода и перекисей липидов. Надежность слаженного функционирования перечисленных механизмов детоксикации наряду с полноценной деятельностью основных систем выделения продуктов метаболизма токсических веществ (желчные пути, почки и мочевыводящие пути, кишечник) могут определять течение и исходы компенсаторно-приспособительных процессов организма в условиях загрязнения внутренней среды.

К сказанному следует добавить, что, как вытекает из последних представлений о функциональном единстве механизмов детоксикации чужеродных веществ и иммунологического гомеостаза [14, 11], система иммунитета должна рассматриваться как часть более общей системы организма, метаболизирующей химические вещества, проникающие в организм [14]. При этом в процессе защиты организма от чужеродных химических соединений возникают сопряженные ответные реакции двух типов: индукция синтеза микросомальных монооксигеназ печени и индукция синтеза специфических антител, связывающих ксенобиотики. Возможность реципрокных взаимоотношений иммунной системы и ферментативных механизмов биотрансформационной активности печени в процессе обезвреживания химических соединений показана в ряде экспериментальных и клинических исследований [14, 23].

Исходя из рассмотренных выше представлений, нами была разработана схема взаимодействия основных барьерно-защитных систем и механизмов организма, обеспечивающих охрану чистоты внутренней среды организма [8].

Первое звено этой схемы — это основные пути поступления чужеродных веществ в организм (легкие, кожа, желудочно-кишечный тракт, кровь).

Второе (центральное) звено — это биотрансформационные механизмы печени и защитные свойства иммунной системы.

Третье звено — это основные пути выделения продуктов метаболизма химических веществ из организма (почки и органы мочевыделения, желчевыводящие пути, толстый и тонкий кишечник, кожа, легкие).

Методологические подходы, вытекающие из данной схемы, позволяют сформулировать практически важную задачу — разработку путей одновременного целенаправленного управления метаболическими и дезинтоксикационными функциями печени, иммунной системы и экскреторных органов. Для этой цели нами была предложена комплексная программа коррекции и очистки внутренней среды организма, в различных сочетаниях включающая фармакологические и диетические средства, регулирующие активность биотрансформационных механизмов печени, иммунной системы, и препараты, обладающие антиоксидантной активностью, сорбционными свойствами и стимулирующие функцию экскреторных систем [10].

Данная лечебно-профилактическая схема включает следующие блоки препаратов:

1) препараты, регулирующие активность биотрансформационных механизмов печени (амидопирин, фенобарбитал, зиксорин, аскорбиновая кислота, ленолевая кислота и т.д.);

2) препараты, обладающие антиоксидантными свойствами (витамины Е и А, метионин, аскорбиновая кислота, витамин В₁₅);

3) препараты, обладающие иммуномодулирующим действием (нуклеинат натрия, левомизол, тималин, бифидумбактерин);

4) препараты, стимулирующие выведение токсических веществ и продуктов метаболизма (желчегонные, мочегонные, слабительные и потогонные средства);

5) препараты, обладающие высокой сорбционной активностью по отношению к токсическим веществам (энтеросорбенты, пектины, агар).

Анализ результатов, полученных нами при апробации большинства из перечисленных препаратов и различных их сочетаний, позволяет рекомендовать массовое применение рассмотренной лечебно-профилактической схемы как базового метода для регулярной очистки внутренней среды организма различных групп населения, проживающих в зонах экологического неблагополучия, работающих на промышленных предприятиях с вредными условиями труда, и устранения неблагоприятных последствий массовых экзогенных хронических интоксикаций.

Обоснование показаний, полноты и регу-

лярности применения указанной программы коррекции чистоты внутренней среды организма базируется на данных медико-биологического блока комплексной экологической экспертизы региона (города), который должен включать, как минимум, следующие разделы [9]: 1) оценка распространенности и особенностей риска основных патологических процессов по специальной формализованной автоматизированной программе; 2) анализ общественного мнения о состоянии, особенностях и тенденциях изменения окружающей среды по специальной формализованной анкете; 3) выкопировка статистических данных о состоянии здоровья и основных демографических показателях населения региона; 4) анализ распространенности индикаторных, экологически зависимых и экологически обусловленных заболеваний населения; 5) выкопировка основных санитарно-гигиенических параметров окружающей среды; 6) анализ активности основных биотрансформационных и дезинтоксикационных механизмов печени; 7) анализ особенностей иммунного статуса различных групп населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арчаков А.И. Микросомальное окисление.—М.: Наука, 1975. — 326 с. 2. Брудтланд Г.Х. В согласии с природой // Здоровье мира. — 1990. — № 1-2. — С. 4. 3. Вольфовская Р.Н., Буданова Л.Ф. Справочник по профессиональной патологии. — Л.: Медицина, 1981. — 374 с. 4. Гичев Ю.П. К вопросу о роли печени в межорганных взаимодействиях // Проблемы общей патологии хронических процессов в клинике и эксперименте. — Новосибирск, 1977.—С. 18—34. 5. Гичев Ю.П., Хаснулин В.И. Изменение процессов перекисного окисления липидов при хронических поражениях печени // VI Всесоюз. конф. по клинич. биохимии, морфологии и иммунологии: Тез. докл. — Рига, 1983.— С. 316—317. 6. Гичев Ю.П. Роль печени в стрессорных реакциях организма // Успехи физиологических наук. — 1990. — Т. 21. — № 1. — С. 23—46. 7. Гичев Ю.П. Здоровье человека как индикатор экологического риска // Экология. Планетарный человек. Творчество: Мат-лы крымских международных симпозиумов, Симферополь, 1992. — Новосибирск, 1983. — С. 129—143. 8. Гичев Ю.П. Печень: Адаптация, Экология. — Новосибирск: ВО «Наука», 1993. — 152 с. 9. Гичев Ю.П. Основные принципы комплексной экологической экспертизы. — Новосибирск, 1993.—18 с. 10. Гичев Ю.П. Методологические принципы защиты и коррекции чистоты внутренней среды организма человека // Проблемы экспериментальной и клинической лимфологии: Мат-лы науч. конф. 2—4 июня 1994. — Новосибирск, 1994. — С. 32. 11. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. — Л.: Медицина, 1986. — 279 с. 12. Дубинин Н.П. // Философия и мировоззренческие проблемы современной науки. — М.: Наука, 1981. — С. 96—114. 13. Каппас А., Альварес А. Превращение чужеродных веществ в печени // Молекулы и клетки. — М.: Мир, 1977. — Вып. 6.— С. 287—303. 14. Ковалев И.Е. Иммуниет как функция системы организма, инактивирующей чужеродные химические соединения // Хим.фарм. журн. — 1977. — № 12.— С. 3—14. 15. Котляков В.М. // Природа. — 1991. — № 8.— С. 3—9. 16. Пигунов Л.И. Основные механизмы метаболизма ксенобиотиков в организме человека и животных // Итоги науки и техники: Токсикология, 1982. — Т. 12. — С. 5—26. 17. Тарусов В.Н. Авторегуляторная роль антиоксидантов при адаптации организмов к условиям внешней среды // Биофизика. — 1970. — Т. 15. — № 2. — С. 324—332. 18. Тиунов Л.А. Биохимические механизмы адаптации и компенсации нарушенных функций при воздействии на организм химических веществ // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций.— М.: Медицина, 1987. — С. 366—381. 19. Эйзенберг Л., Сарториус Н. // Экология человека // Здоровье мира. — 1990. — № 1-2. — С. 20. Gillette J.R. Theoretical Aspects

of Drug Interactions of Interest to Drug Research Scientists and Clinicians // Drug Inform. — 1973. — Vol. 108. — P. 118—126. 21. Mitchell S.C., Waring R.H. The Early History of Xenobiotic Sulfoxidation // Drug Metabolism Reviews. — 1985. — Vol. 16. — № 3 — P. 255—284. 22. Norman W., Douglas C.H. A common pathway for chemical-induced tissue injury and immune responses leading to hypersensitivity and for carcinogenesis // Med.Hypothesis. — 1985. — Vol. 6. — № 1. — P. 69—91.

SUMMARY

Complex scheme of inside medium correction and

© МАСЛАУСКЕНЕ Т.П., ИВАНУШКИНА Т.Н., КУКЛИН В.Г., 1994

УДК 616—002. : 612. 014. 447

ИЗМЕНЕНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В СВЯЗИ С КОЛЕБАНИЕМ СОЛНЕЧНОЙ АКТИВНОСТИ

Т.П. Маслаускене, Т.Н. Иванушкина, В.Г. Куклин

(Иркутский ГИДУВ, Институт солнечно-земной физики СО РАН)

Резюме. Солнечно-земное воздействие на биоту исследуется в различных аспектах, но уровень неопределенности результатов в опубликованных работах значительно варьирует.

Изучена заболеваемость туберкулезом детей в Восточной Сибири в период 1979—1993 гг. и ее связь с солнечной активностью (числами Вольфа, числом солнечных пятен, вспышками Imp I и 2+3). Установлено, что влияние солнечной активности на заболеваемость туберкулезом проявляется в период спада ее.

Выявление характера связи между солнечной активностью, числом вспышек, учет импринтирования дает основание для составления долгосрочного прогноза заболеваемости и соответственно планирования профилактических мероприятий.

Связь между периодичностью явлений на Солнце и периодичностью эпидемий подтверждена медицинской статистикой. Однако гелиобиология — сравнительно молодая наука. В исследовании гелиобиологических связей в настоящее время существует целый ряд направлений, среди которых можно назвать такие, как воздействие солнечной активности на жизнь человека и другие формы жизни, изменения в жизнедеятельности живых организмов в связи с изменениями в неорганических средах, клинические наблюдения за состоянием больных во время возникновения магнитных бурь, проблема заселения северных территорий, в которых особенно сильны геомагнитные возмущения и др. Таким образом, проблемы гелиобиологических связей многообразны как в исследовательском, так и прикладном отношении. Анализ волн эпидемических катастроф под влиянием изменений в деятельности Солнца проведен А.Л. Чижевским и его школой, но

purity was designed. This scheme was based on modern views and our investigation about role barrier and metabolic mechanism of lever in guarding of inside medium purity; functional link with immune system protective function and basic excrete organs.

Scheme includes drugs, that adjuste of biotransformation mechanisms activity in liver and immune system; antioxydantes; substances with sorbtion activity, and substances, that are stimulating work of excreate organs.

We recommend this scheme for correction of inside medium in habitans of regions with waste enviroment.

впервые возможную связь между эпидемиями, магнитным полем Земли и космическими факторами обсуждали уже в 60-х гг. XIX в. [5].

Как справедливо отмечают А.К. Стрелис и соавт. [4], в современной биоклиматологии признается комплексное воздействие на организм человека экологических факторов — гелиогеофизических и метеорологических, причем оправдано вычленение биотропного действия отдельных факторов.

Реакция человека на гелиогеофизические воздействия индивидуальна. Имеются магнитолабильные и магнитоустойчивые индивидуумы [1, 4]. Во время магнитосферных нарушений изменяются величины электрических потенциалов кожи человека, появляются или усиливаются асимметрии в их распределении на коже. У магнитолабильных людей максимальные изменения электрических потенциалов наблюдаются в день магнитной бури, а у магнитоустойчивых — запаздывают на 1 день. Выделяются контингенты людей с полноценно реагирующей системой, опережающей перестройки собственных внутренних и внешних электромагнитных полей в конкретной географической области, и лица, у которых реагирование нарушено в сторону избыточности или недостаточности компенсаторных реакций [1, 3, 4].

Выявление особенностей реагирования здорового и больного человека в разнообразных, часто контрастных гелиогеофизических условиях в различных регионах нашей страны явилось основной задачей исследований лаборатории гелиоклиматопатологии Института клинической и экспериментальной медицины АМН в ходе выполнения программ «Солнце—климат—человек» и «Глобэкс». В период 1980—1986 гг. проведены комплексные экспедиционные исследования в 28 географических точках страны.

Впервые осуществлено синхронное по астрономическому времени наблюдение региональных особенностей магнитореактивности человека в пунктах, отмечающихся своими гелиогеофизическими характеристиками. Оценивая индивидуальный уровень чувствительности организма человека к магнитному полю, следует учитывать регион проживания.

Выявлена связь электромагнитной обстановки и состояния организма человека с первых дней его существования, т.е. обнаружено явление импринтирования.

Проявления феномена импринтирования зависят от конкретных геофизических условий наблюдения.

Так, степень воспроизведения импринтированных в раннем онтогенезе гелиофизических воздействий у людей, родившихся в 1962—1963 гг. в период минимальной активности Солнца 19-го цикла на Камчатке и Курильских островах, оказывается в 4 раза больше по сравнению с данными, полученными при обследовании тех же лиц в условиях Новосибирска. Клинический эффект магнитопунктуры зависит от конкретной гелиогеофизической обстановки в период проведения лечения: чем меньше дней возмущенной магнитосферы Земли наблюдалось во время курсов магнитотерапии, тем выше была их эффективность.

Уже разработан способ стабилизации электромагнитных биологических систем при гипертонической болезни и тем самым специфической защиты организма больных с высокой чувствительностью к МП* от развития кризовых состояний в период гелиофизических и метеосиноптических коллизий.

Вегетативная нервная система здоровых и больных людей чувствительна к воздействию гелиогеофизических факторов, однако характер реакции зависит от степени адаптации людей.

Солнечно-земное воздействие на биоту исследуется в различных аспектах, но, согласно Предварительному отчету Специального Комитета СКОСТЕП (1992), в опубликованных работах значительно варьирует уровень неопределенности результатов.

Нами изучена заболеваемость туберкулезом детей в Восточной Сибири (Иркутская область) в период 1979—1993 гг. и ее связь с солнечной активностью (числами Вольфа, числом солнечных пятен и вспышками I_{mp} I и 2+3).

Установлено отдаленное действие изменений на Солнце: корреляционная связь между заболеваемостью детей туберкулезом и числами Вольфа при сдвиге (—4) года была $r=0,7061$, $0,02 < P < 0,1$; при сдвиге (—3) года $r=0,66$, $0,05 < P > 0,02$. При сдвиге (—2) года $r=0,3261$ P не значимо.

Прямая корреляционная зависимость между изменениями на Солнце и заболеваемостью детей туберкулезом с 1979 по 1993 г. не установлена.

Тесная корреляционная связь установлена между заболеваемостью детей туберкуле-

зом и числом солнечных пятен также со сдвигом (—4) года: $r=0,8834$ при $0,01 < P < 0,02$.

Заболеваемость туберкулезом детей, родившихся в год максимальной солнечной активности, коррелирует ($r=0,607$) с общей заболеваемостью детей туберкулезом. Для детей, родившихся в годы минимальной солнечной активности, эта корреляция $r=0,57$; $0,1 > P > 0,05$, т.е. статистическая тенденция к значимому.

При сдвиге (—5) лет для детей, родившихся в год максимальной солнечной активности, $r=0,6376$; $0,02 < P < 0,05$; провести аналогичный анализ для родившихся в год минимальной активности не удалось из-за недостаточного количества лет наблюдения.

Не установлена связь между заболеваемостью туберкулезом детей, родившихся в фазу повышения солнечной активности и числами Вольфа, а для родившихся в год спада установлена тесная корреляционная связь ($r=0,9532$, $P < 0,0001$). Таким образом, эффекты Солнца были наиболее значимыми в период спада солнечной активности.

Не выявлена связь вспышек I_{mp} I, видимо, эффект их мог быть рассеянным: в год вспышки и на следующий год. Вспышки I_{mp} 2+3 с максимумом в 1982 г. коррелировали в последующем с заболеваемостью детей туберкулезом со сдвигом (—1) год: $r=0,9531$, $0,02 < P < 0,05$.

Б.Е. Бородулиным [2] обнаружена другая закономерность: связь заболевания туберкулезом с годами резких переломов солнечной активности.

Выявление характера связи между солнечной активностью и числом вспышек, учет импринтирования (влияния солнечной активности на организм в период рождения) дает основание для составления долгосрочного прогноза заболеваемости и, соответственно, планирования профилактических мероприятий. Необходимо дальнейшее изучение проявлений туберкулезного процесса у человека с изменением гелиогеофизических факторов, так как до сих пор не изучены причины волнообразного характера эпидемического процесса при туберкулезе при относительно стабильных социально-медицинских мероприятиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андропова Т.И., Деряпа Н.Р., Соломатин А.П. Гелиометеотропные реакции здорового и больного человека. — Л., 1982. — 246 с.
2. Бородулин Б.Е. В кн.: Проблемы космической биологии. — Л., — Т. 65. — С. 42—51.
3. Деряпа Н.Р., Трофимов А.В. Там же. — С. 8—14.
4. Стрелис А.К., Деряпа Н.Р., Иванов Е.М., Петрова Н.Н. Ультрафиолетовое излучение в лечении и профилактике заболеваний. — Томск, 1991. — 176 с.
5. Чижевский А.Л. Земное эхо солнечных бурь. — М., 1976. — 366 с.

SUMMARY

Solar Activity Display in Tuberculosis Incidence in Children

The Sun-Earth systems display in a biota is investigated in many aspects, though the results are variables.

The investigation of the incidence of tuberculosis in

* МП — магнитное поле.

children in the period of 1979—1993 years and its correlation with the solar activity were done.

We revealed the connection of the solar activity with

the biologic systems and imprinting. All these results of our preliminary study could be a ground of the long time prognosis in tuberculosis epidemiology and profilaxis.

ФАРМАКОЛОГИЯ, ФАРМАЦИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616. 831—05.4: 615. 015

ПРОТЕКТОРЫ РЕЦЕПТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ПОЛНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*В.И. Кулинский, Г.З. Суфианова, Т.Н. Медведева,
Г.В. Михельсон*

(Кафедра биохимии — зав.каф., проф. В.И. Кулинский,
кафедра фармакологии — зав.каф., проф. Л.А. Усов,
Иркутский государственный медицинский институт)

Резюме. Агонисты различных рецепторов: аденозиновых, или А — (аденозин и его производные) β_2 -адренорецепторов (гуанобенз, клофелин, допегит) и ГАМКв-рецепторов (баклофен, а также конвулекс) — обладают выраженным церебропротекторным эффектом при полной ишемии головного мозга. Церебропротекторный эффект связан не с улучшением мозгового кровотока, а с защитой самих нейронов. Этот новый подход представляется перспективным при нарушениях церебрального кровообращения.

Профилактика экстремальных состояний — одна из актуальных проблем медицины. Один из наиболее перспективных подходов основан на достижениях новой бурно развивающейся дисциплины — рецепторологии. Ею не только получены важнейшие фундаментальные ре-

зультаты, но и созданы новые и высокоэффективные лекарства рецепторного действия — агонисты и антагонисты (блокаторы), которыми успешно лечат самые распространенные заболевания у миллионов больных.

На протяжении 30 лет один из нас развивает концепцию о протекторах рецепторного действия при самых различных экстремальных состояниях организма: облучении, охлаждении, перегревании, различных видах общей гипоксии. В результате были установлены высокая активность протекторов рецепторного действия, низкие эффективные дозы, высокие терапевтические индексы [1, 2]. В последние годы агонисты рецепторов начали исследовать и при ишемии головного мозга [4—6, 10, 12].

Цель настоящей работы — исследование церебропротекторного эффекта агонистов различных рецепторов на модели полной ишемии головного мозга).

Таблица

Влияние агонистов рецепторов на продолжительность гаспинга у мышей

Вещество	Доза, мкмоль/кг	Время, мин	Количество мышей	Эффект, %	P
1. ГТФ	1120	60	6	— 7	>>> 0,2
2. 2' — дезокси-аденозин	1120	60	5	+ 31	> 0,2
3. Инозин	1120	60	6	+46	<< 0,002
4. Аденозин	1120	60	19	+193	<<< 0,001
5. 5-АМФ	1120	60	7	+118	< 0,001
6. АДФ	1120	60	5	+164	< 0,001
7. АТФ	1120	60	5	+109	< 0,001
8. СНА	7,2	60	18	+276	<<< 0,001
9. НЕСА	0,32	60	32	+163	< 0,001
		180	30	+243	<<< 0,001
		360	8	+415	<<< 0,001
10. Изадрин	11	5	9	— 4	> 0,1
11. Мезатон	50	15	13	+ 3	>> 0,2
12. Адреналин	5,5	10	10	— 4	>>> 0,2
13. Клофелин	3,75	30—45	39	+ 71	< 0,002
14. Допегит	1900	60	18	+ 66	< 0,002
15. Гуанобенз	20	60	8	+123	< 0,002
		180	9	+160	<<< 0,002
16. Баклофен	80	90	18	+128	<<< 0,002
17. Конвулекс	2410	60	9	+120	0,02
18. N, N-дибензилглицин	196	30—240	22	0	>>> 0,2

Материалы и методы

Работа проведена на 600 мышах обоего пола — беспородных и гибридах (СВАхС₅₇ В1) F₁ в возрасте 3—5 месяцев. Большинство веществ вводили в водных растворах подкожно, нерастворимые — внутривенно в виде суспензии на 2% Твине 80. Объем инъекции — 10 мл/кг. Циклогексиладенозин (СНА) синтезирован в лаборатории А.М. Юркевича (НПО «Витамины», Москва), N — этилкарбоксамидоаденозин (NECA) — в лаборатории М.Ю. Лидака (Институт органического синтеза, Рига), гуанобенз ацетат — В.Ю. Ковтуном (НПЦ «Фармзащита», Москва). Использована модель полной ишемии головного мозга при декапитации с регистрацией продолжительности гаспинга (агонального дыхания) [9]. Так как этот показатель не соответствует нормальному распределению, для обработки результатов в основном использовали непараметрический критерий U Уилкоксона-Манна-Уитни [5]. Температуру тела измеряли ректально электротермометром.

Результаты и обсуждение

Аденозин в интервале 30 минут — 2 часа резко (в среднем в 3 раза) увеличивает продолжительность гаспинга с максимумом через 1 час (табл.). 2¹ — дезоксиаденозин и ГТФ полностью лишены церебропротекторного эффекта, инозин намного менее активен (в 4 раза), а аденозинфосфаты являются реальными, но более слабыми протекторами (57 — 85% эффекта аденозина). Эти данные не согласуются с гипотезой, что производные аденозина являются «сырьем» для синтеза макроэргов в клетке, и свидетельствуют в пользу включения в церебропротекторный эффект А-рецепторов, а не P₂-рецепторов АТФ и не Р-сайтов внутренней стороны плазматической мембраны [4].

Более специфические и более сильные А-агонисты СНА и NECA намного превосходят аденозин: 1) их церебропротекторный эффект значительно выше (в среднем увеличение гаспинга было 4 — 5-кратным, 2) оптимальная доза на 2,2—3,5 порядка ниже (табл.), 3) они действуют значительно дольше: для СНА характерно устойчивое плато от 1 до 6 часов, для NECA — широкий оптимум через 3—9 часов [5]. Эти различия, очевидно, объясняются следующим: 1) аденозин очень быстро метаболизируется аденозиндезаминазой, а СНА и NECA резистентны к ней и поэтому долго сохраняются в организме, 2) они лучше проникают в головной мозг, 3) их сродство к А-рецепторам намного больше [11].

Независимым доказательством того, что церебропротекторный эффект аденозина, АМФ, СНА и NECA действительно реализуется через А-рецепторы, является его полное предупреждение А-блокатором теofilлином (рис.).

β-агонист изадрин, α₁-агонист мезатон и адреналин, стимулирующий все 4 типа адренорецепторов, не влияют на продолжительность гаспинга (табл.). Однако у преимущественно

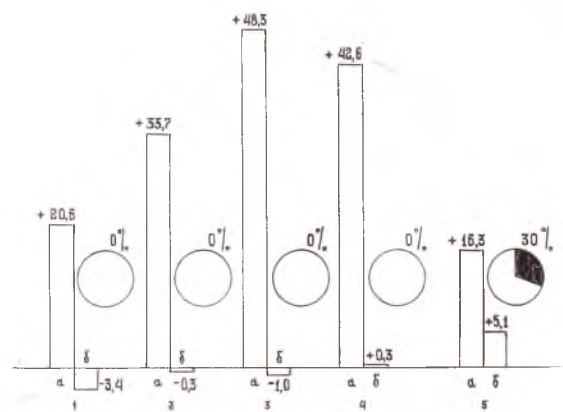


Рис. Влияние антагонистов на церебропротекторный эффект агонистов А- и α₂-рецепторов.

Столбики — 1—4—агонисты А-рецепторов: 1 — АМФ 1120 мкмоль/кг за 1 ч., 2 — аденозин 1120 мкмоль/кг за 1 ч.; 3 — циклогексиладенозин 7,2 мкмоль/кг за 1 ч.; 4 — N-этилкарбоксамидоаденозин 0,32 мкмоль/кг за 3 ч.; 5 — агонист α₂-адренорецепторов гуанобенз 20 мкмоль/кг за 1 ч.; а — эффект агонистов, б — эффект агонистов на фоне антагонистов (1—4 — теofilлин 404 мкмоль/кг, 5 — иохимбин 8,7 мкмоль/кг). Числа у столбиков — изменение продолжительности гаспинга, сек. Круги — показывают долю эффекта агониста, сохранившуюся на фоне антагониста (%).

ного α₂-агониста клофелина обнаружен церебропротекторный эффект, который четко проявляется при введении за 15—90 минут с максимумом за 30—45 минут. Церебропротекторный эффект проявляется уже при дозе 0,38 и выходит на насыщение при дозе 3,75 мкмоль/кг. Допегит (α-метил ДОФА) обладает церебропротекторным эффектом в интервале 30 минут — 3 часа с максимумом через 1—1,5 часа и в более высоких дозах — 240—3800 мкмоль/кг, при этом при 1900 мкмоль/кг достигается насыщение. Большая длительность церебропротекторного эффекта и необходимость использования более высоких доз допегита связаны, вероятно, с тем, что на α₂-адренорецепторы действует не сам допегит, а образующийся из него в организме α-метилнорадреналин. Наиболее высокий церебропротекторный эффект среди α₂-агонистов обнаружен у гуанобенза в интервале 1—5 часов с максимумом через 3 часа. Увеличение дозы до 40 мкмоль/кг не меняет результата (P>0,2).

Таким образом, все 3 изученных нами α₂-агониста обладают выраженным церебропротекторным эффектом. При этом важно, что химически они существенно отличаются: клофелин является фениламиноимидазолином, гуанобенз — бензилиденаминогуанидином, а

активный метаболит допегита α -метилнорадреналин — фенилалкиламин. Это показывает, что не химическая структура, а общие фармакологические свойства — стимуляция α_2 -адренорецепторов — определяют их церебропротекторный эффект. Достоинствами гуанобенза являются более высокий церебропротекторный эффект и широкий временной интервал активности, а достоинством клофелина — активность в меньшей дозе.

α_2 -блокатор иохимбин значительно снижает церебропротекторный эффект гуанобенза, что подтверждает его реализацию через α_2 -адренорецепторы (рис.).

N, N-дибензилглицин в дозе 196 мкмоль/кг в интервале 15 минут — 6 часов не обладает церебропротекторным эффектом. Агонист ГАМКв-рецепторов баклофен активен в интервале 15 минут — 3 часа с максимумом через 1,5—3 часа (табл.). Конвулекс (вальпроат натрия) также обладает церебропротекторным эффектом в диапазоне 15—90 минут с максимумом 30—60 минут. Механизм действия этих 2 веществ совершенно различен: баклофен проникает в мозг и действует прямо на ГАМКв-рецепторы, а вальпроат ингибирует основной фермент метаболизма ГАМК — ГАМК-аминотрансферазу и в результате увеличивает концентрацию в головном мозге эндогенной ГАМК. Поэтому совпадение эффектов баклофена и конвулекса доказывает значение ГАМКв-рецепторов для церебропротекторного эффекта как экзогенных агонистов, так и для эндогенного регулятора ГАМК.

Таким образом, агонисты трех различных типов рецепторов: А, α_2 и ГАМКв — обладают четким церебропротекторным эффектом. Для каждого из типов рецепторов это показано для нескольких различных веществ: для А-рецепторов — для аденозина и 5 его производных (АМФ, АДФ, АТФ, СНА и НЕСА); для α_2 -адренорецепторов — для 3 химически различных агонистов (гуанобенза, клофелина и допегита); для ГАМКв-рецепторов — для агониста баклофена и конвулекса, вызывающего накопление эндогенной ГАМК. Рецепторный характер действия этих веществ доказываются следующими: 1) все выявленные нами церебропротекторы являются агонистами соответствующих рецепторов; 2) все они дают типичные для рецепторных ответов и вытекающие из уравнения Кларка-Ариенса дозовые кривые с насыщением; 3) в ряду аденозина выраженность церебропротекторного эффекта прямо связана со сродством к А-рецепторам; 4) блокада соответствующих рецепторов их антагонистами (А-рецепторов — теofilлином, α_2 -рецепторов — иохимбином) предупреждает или значительно снижает церебропротекторный эффект агонистов.

Механизм действия протекторов рецепторного действия при ишемии головного мозга в принципе может быть двояким: 1) увеличение мозгового кровотока, 2) увеличение устойчивости самих нейронов. До недавнего времени основные усилия затрачивались на вещества, действующие по первому механизму. Это привело

к открытию ряда активных вазодилаторов мозговых сосудов, из которых наиболее известен нимодипин. В действии ряда веществ на мозговую кровоток показаны рецепторные механизмы [8].

Однако изученные нами протекторы рецепторного действия реализуют свой церебропротекторный эффект, очевидно, по второму механизму: 1) использованный нами метод полной ишемии головного мозга прекращает кровоснабжение мозга и воздействия на кровоток в лучшем случае могут изменить только базальный уровень обеспечения O_2 и субстратами к моменту декапитации; не случайно подчеркивается, что продолжительность гаспинга зависит не от мозгового кровотока и реакций сердечно-сосудистой системы в целом, а от состояния нейронов дыхательного центра [9]; 2) в наших исследованиях вещества, увеличивающие кровоснабжение мозга (нимодипин, флунаризин, кавинтон, а также этомерзол), оказались совершенно неактивными а средства, снижающие функциональную активность (гамма-гидроксипропанат натрия, феназепам, галоперидол), обладали церебропротекторным эффектом (4); 3) А-агонисты намного лучше защищают мозг при интрацеребровентрикулярном, чем при подкожном введении (равноэффективные дозы на 1 — 2 порядка ниже) [6]; 4) изменения мозгового кровотока, выявляемые методом водородного клиренса, никак не позволяют объяснить церебропротекторный эффект А-агонистов [7].

Рецепторные механизмы защиты самих нейронов могут быть связаны с ингибированием освобождения возбуждающих аминокислот [12] и, возможно, катехоламинов. Кроме того, изученные нами протекторы рецепторного действия снижают потребление O_2 организмом и температуру тела [3]. Это неизбежно замедляет скорость метаболизма головного мозга и в результате должно способствовать увеличению его устойчивости к ишемии. Недавно выдвинута общая концепция, что обычные гомеостатические млекопитающие, кроме обычной стрессовой стратегии резистентности, характеризующейся калоригенным эффектом и гиперкатаболизмом, обладают и независимой второй стратегией толерантности — антикалоригенной и гипокатаболической. Эта стратегия толерантности успешно используется при различных видах гипоксии, перегревании и облучении [3]. Такие протекторы рецепторного действия, как агонисты А, α_2 и ГАМКв-рецепторов, воспроизводят эту природную стратегию [1, 2].

Наиболее простым интегральным показателем этой стратегии является снижение температуры тела. Мы подтвердили, что все изученные нами агонисты обладают выраженным гипотермическим эффектом. Временные и дозовые кривые гипертермического эффекта в среднем по сериям хорошо соответствуют кривым церебропротекторным эффектам; коэффициенты ранговой корреляции $r_s = 0,6—1,0$ и в некоторых случаях они достигают значимости (для временных кривых клофелина $r_s = +0,79$, $P < 0,05$, для баклофена $r_s = +0,86$, $P < 0,01$).

Однако при корреляционном анализе данных для индивидуальных мышей на максимуме церебропротекторного эффекта значимость пока установлена только для гуанобенза за 1 час, но не для клофелина и допегина. Это свидетельствует в пользу того, что гипотермический эффект может вносить вклад в увеличение устойчивости к полной ишемии головного мозга, но, скорее всего, он не является единственным влияющим фактором. Аналогичный вывод для протектора рецепторного действия при общей гипоксии уже был сделан ранее [3].

Обнаружение нами большого количества активных веществ позволяет выделить самостоятельный класс церебропротекторов рецепторного действия. В нем целесообразно различать антагонисты и агонисты рецепторов. К первым относятся эффективные антагонисты возбуждающих аминокислот [11], ко вторым — агонисты A_2 — и ГАМК₂-рецепторов. Самыми эффективными среди изученных агонистов являются специфические А-агонисты СНА и НЕСА. Однако они пока не используются в клинике в качестве лекарств. Аденозин уже применяется как лекарство, но не в России. Однако среди изученных нами веществ имеются широко применяемые при сердечно-сосудистых и неврологических заболеваниях АМФ (фосфаден), АТФ, клофелин, допегит (метилДОФА), гуанобенз, баклофен, конвулекс (вальпроат); все они в принципе могут применяться по новому назначению — при ишемии мозга. Защита ими нейронов, кроме самостоятельного эффекта, позволит выиграть

время для других лечебных мероприятий (прежде всего для восстановления кровотока).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулинский В.И. // Радиационная биология. Радиозоология. — 1993. — Т. 33. — № 3(6). — С. 831—847.
2. Кулинский В.И. // Вопр. мед. химии. — 1994. — Т. 40. — № 5.
3. Кулинский В.И., Ольховский И.А. // Усп. соврем. биологии. — 1992. — Т. 112. — № 5—6. — С. 697—714.
4. Кулинский В.И., Усов Л.А., Суфианова Г.З. // Бюлл. эксперим. биол. мед. — 1993. — Т. 115. — № 1. — С. 46—47.
5. Кулинский В.И., Усов Л.А., Суфианова Г.З., Лидак М.Ю., Юркевич А.М. // Эксперим. и клин. фармакол. — 1993. — Т. 56. — № 6. — С. 13—16.
6. Кулинский В.И., Усов Л.А., Суфианова Г.З., Суфианов А.А. // Бюлл. эксперим. биол. мед. — 1994. — Т. 117. — № 6. — С. 622—624.
7. Суфианова Г.З., Кулинский В.И., Усов Л.А., Екимов Е.Н. // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. Росс. науч. конф. Матер. конф. СПб, ВМА. — 1994. — Вып. 2. — С. 96.
8. Фармакология мозгового кровообращения / Ред. Р.С. Мирзоян // Итоги науки и техники ВИНТИ. Сер. фармакология. Химотер. средства. — 1991. — Т. 26. — 182 с.
9. Araki H., Karasawa I., Nojiri M., Aihara H. // Meth. Find. exp. clin. Pharmacol. — 1988. — Vol. 10. № 6. — P. 349—356.
10. Maier C., Steinberg G.K., Sun G.H., Zhi G.T., Maze M. // Anesthesiology. — 1993. — Vol. 79. — № 2. — P. 349—356.
11. Receptor pharmacology and function / Eds. Williams H. et al., N.Y.: M. Dekker. — 1989. — 779 p.
12. Rudolph K.A., Schubert P., Parkinson F.E., Fredholm B.B. // Trends in Pharmacol. Science. — 1992. — Vol. 13. — № 12. — P. 439—445.

SUMMARY

Agonists of different receptors: adenosine, or A (adenosine and its derivatives), α_2 -adrenoceptors (guanobenz, clonidine and MethylDOPA) and GABA_B-receptors (baclofen and valproate, — have prominent cerebroprotective effect (CPE) at total brain ischemia. CPE is connected with neurons themselves protection, but not with melioration of brain blood flow. This new approach is supposed as perspective at cerebral circulation disturbances.

ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ТИТОВ И.И., 1994

УДК 616—082. 008. 4.: 1368. 4

ОРГАНИЗАЦИЯ ЭКСПЕРТИЗЫ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ВОСТОЧНО-СИБИРСКИМ МЕДИЦИНСКИМ ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНЫМ СТРАХОВЫМ ОБЩЕСТВОМ В ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ ВСЖД

И.И. Титов

(Восточно-Сибирское Медицинское Железнодорожное Страховое общество — дочернее предприятие Восточно-Сибирского Железнодорожного Акционерного страхового общества)

Резюме. В статье освещается опыт организации экспертизы качества оказания медицинской помощи в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) Восточно-Сибирской железной дороги (ВСЖД) в условиях обязательного медицинского страхования (ОМС).

После принятия Закона о медицинском страховании в стране Восточно-Сибирской железной дорогой (ВСЖД) было организовано Восточно-Сибирское Железнодорожное Акционерное страховое общество (ВОСТСИБЖАСО)

с целью проведения обязательного и добровольного медицинского страхования. В составе ВОСТСИБЖАСО были организованы вначале отдел, а затем Дирекция медицинского страхования.

После появления постановлений Правительства РФ «О новых правилах лицензирования» и «Положения о медицинских страховых организациях, осуществляющих обязательное медицинское страхование (ОМС)», ВОСТСИБЖАСО преобразовало Дирекцию в юридическое лицо с достаточным уставным капиталом в дочернее предприятие — ВОСТСИБМЕДЖАСО

для проведения ОМС и ДМС на ВСЖД.

Цель настоящей статьи — поделиться практическим опытом организации экспертизы в ЛПУ и возникшими в этой связи проблемами.

Методы и материалы

Из многих аспектов перехода на ОМС хотелось остановиться только на организации и методике экспертизы качества оказания медицинской помощи, не касаясь многих других проблем страховой медицины, поделиться небольшим практическим опытом.

Поздравляя всех коллег Сибири и всей России, а также авторский коллектив с выходом первого номера Сибирского медицинского журнала, хочется быть уверенным, что в журнале будет выделен раздел, посвященный ОМС и ДМС, тем более, что пионерами и застрельщиками перехода на новые механизмы работы здравоохранения были наши коллеги из Кемеровской и Новосибирской областей и Алтайского края.

Итак, в период подготовки к переходу к ОМС ВОСТСИБЖАСО была проведена определенная работа:

- разъяснение в лечебно-профилактических учреждениях Восточно-Сибирской железной дороги и предприятиях об ОМС;
- разработка соответствующих документов;
- заключение необходимых договоров с предприятиями, ЛПУ и Территориальным фондом ОМС Иркутской области.

Решению задач перехода к ОМС способствовали практическая помощь управления и отделений ВСЖД (начальник ВСЖД Комаров Г.П.) и особенно согласованная работа и взаимодействие с врачебно-санитарной службой ВСЖД (начальник врачебно-санитарной службы Потапов А.И.).

Издан был приказ «О переходе к ОМС на ВСЖД» в ВОСТСИБМЕДЖАСО, поступили первые реестры на оплату медицинских услуг из ЛПУ.

Появилась необходимость экспертизы качества оказания медицинской помощи, которая является одной из самых главных задач в условиях ОМС.

Для решения этой задачи важно подобрать главного эксперта и врачей-экспертов. На должность главного эксперта ВОСТСИБМЕДЖАСО был приглашен кандидат медицинских наук Патрушев Владимир Александрович.

Врачами-экспертами являются независимые от ведомства высококвалифицированные, имеющие большой опыт практической, педагогической и научной работы специалисты, это доктор и кандидаты медицинских наук.

Нами изучен опыт экспертной работы медицинских страховых компаний Иркутска и других регионов России и предложены ЛПУ свои методики проведения экспертизы — определения (расчета) уровня качества лечения (УКЛ) и другие нормативные документы, согласованные с Территориальным Фондом ОМС и врачебно-санитарной службой ВСЖД. Предварительно была проведена практическая

апробация в ЛПУ ВСЖД с учетом конкретных предложений из больниц и поликлиник.

Были разработаны, согласованы и утверждены:

- положение о проведении экспертизы качества оказания медицинской помощи;
- положение о враче-эксперте;
- положение об оплате труда врачей-экспертов;
- штрафные санкции, предъявляемые ВОСТСИБМЕДЖАСО к ЛПУ за действия; причинившие ущерб застрахованному лицу;
- рекомендации вариантов расчетов УКЛ для отделений стационаров терапевтического, стоматологического, хирургического профилей и отдельно для поликлиник, которые определяются в единицах: при УКЛ, равном 0,86 — 1,0, оплачивается ЛПУ 100% стоимости медицинской услуги; УКЛ ниже 0,7 — ЛПУ не оплачивается.

За каждую 0,01 единицы УКЛ с ЛПУ снимается 1% стоимости медицинской услуги.

В основу экспертизы нами взяты показатели оценки диагноза, выполнения набора диагностических, лечебно-профилактических мероприятий, уровня сложности курации пациента, медицинской документации, длительности лечения. Для каждого показателя введена шкала оценки (ранжирование) в баллах.

Как показали результаты экспертизы, наметилось улучшение качества диагностики и лечения.

Например, вначале расчет такого показателя, как оценка результатов лечения составлял 1,6, а в настоящее время — составляет 2,3—2,5 при максимальном балле 3,0.

Врачи-эксперты каждый случай экспертизы разбирают с врачом-ординатором и заведующим отделением.

Результаты экспертизы доводятся до главного врача, который проводит разбор. В этом плане мы находим взаимопонимание со стороны главных врачей к.м.н. Вельм И.А. и Б.М. Крайта, начмедов больниц Зисман С.Б. и Битаровой Л.П.

Причем в ВОСТСИБМЕДЖАСО подвергается экспертизе не 5% историй болезни, как рекомендуется, а каждая пятая история болезни, что позволяет получить статистически достоверные выводы.

Предложение по экспертизе ЛПУ, врачей-экспертов, Территориальных Фондов ОМС и органов управления здравоохранения различного уровня позволит совершенствовать экспертизу с целью выполнить одну из главных общих задач перед нами — улучшение медицинского обслуживания населения регионов, а в целом — России.

Уже в начальном периоде перехода к ОМС возникают проблемы, которые необходимо решить:

- разработка критериев, которым должны отвечать лечебно-профилактические учреждения по материально-технической оснащенности и профессиональному уровню медицинского персонала в зависимости от категории больницы (клиническая больница 1 категории, боль-

ницы 1, 2, 3, 4 категорий);

— разработка соответственно категориям ЛПУ медицинских и экономических стандар-

тов, которых на местах еще нет, хотя появилось сообщение в журнале «Медицинское страхование», № 7, что они разосланы в ЦРБ.

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СИБИРИ

© КАРЗИЛОВ А.И., 1994

УДК 616—085: 92

М.Г. КУРЛОВ — ОСНОВОПОЛОЖНИК СИБИРСКОЙ ШКОЛЫ ТЕРАПЕВТОВ

А.И. Карзилов

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней —
зав.каф., проф. Ф.Ф. Тетенев,
Сибирский медицинский университет)



Михаил Георгиевич Курлов

Более 100 лет тому назад в Томске был основан первый на востоке России университет в составе одного медицинского факультета. В течение многих лет он был единственным центром развития медицинской науки и кузницей врачебных кадров Сибири. Основной вклад в становление науки и клинической медицины в Сибири внес блестящий представитель отечественной медицины — профессор Михаил Георгиевич Курлов, которого по праву называют основоположником сибирской школы терапевтов.

Михаил Георгиевич родился 7 апреля 1859 г. После окончания гимназии он в 1878 г. поступил в Военно-медицинскую академию, которую успешно окончил в 1883 г. и где с

1884 по 1886 г. являлся ординатором терапевтической клиники профессора В.А. Манассеина, ученика С.П. Боткина. Здесь продолжилось формирование клинического и научного мышления М.Г. Курлова. Работая в клинике В.А. Манассеина, М.Г. Курлов написал диссертацию на тему «Усвоение и обмен азотистых веществ при кормлении чахоточных по способу Дебова». После защиты диссертации в 1886 г. был удостоен конференцией Военно-медицинской академии ученой степени доктора медицинских наук и командирован за границу на два года для дальнейшего усовершенствования. После возвращения из заграничной командировки в 1889 г. М.Г. Курлова избирают приват-доцентом Военно-медицинской академии по клинике внутренних болезней и диагностике. В апреле 1890 г. М.Г. Курлов назначается экстраординарным профессором кафедры врачебной диагностики недавно открытого Томского университета. С 1891 по 1907 г. он возглавляет кафедру частной патологии и терапии с госпитальной терапевтической клиникой, а с 1907 г., согласно его желанию, переводится на кафедру врачебной диагностики и факультетской терапевтической клиники.

В первые годы своей деятельности в Томске М.Г. Курлов отдает много сил и энергии организации учебного процесса клинического преподавания, устройству научных и учебных лабораторий, строительству клиник университета. Он быстро завоевал большой авторитет среди профессоров и студентов университета как блестящий врач-клиницист, талантливый педагог, умелый организатор. Свидетельством большого авторитета М.Г. Курлова является то, что в 1903 г. он стал первым выборным ректором университета, однако в связи с революционными событиями он уходит с этого поста в конце 1906 г.

О способности М.Г. Курлова воспринимать новое и применять в практической деятельности говорит следующий факт. Только в 1895 г. В.К. Рентген открыл знаменитые «Х»-лучи, а уже в конце 1896 г. на кафедре частной патологии с госпитальной терапевтической клиникой (возглавляемой в то время М.Г. Курловым) уже были начаты систематические рентгенологические исследования пациентов на аппара-

те, полученном клиникой благодаря стараниям М.Г. Курлова.

М.Г. Курлов обладал блестящим лекторским мастерством. По воспоминаниям одного из его учеников—академика Д.Д. Яблокова, М.Г. Курлов обладал обширной эрудицией, тонкой наблюдательностью, критическим умом и способностью разбираться в сложных случаях патологии, он живо, чрезвычайно интересно и содержательно строил клинические лекции*. Его лекции не были шаблонными, каждая была оригинальна, интересна и каждый раз умело обставлена самыми разнообразными демонстрационными материалами. Лекции носили клинический характер, на них давался тщательный разбор большого со всеми присутствующими ему индивидуальными особенностями. Курс лекций М.Г. Курлова был тщательно застенографирован и издан в виде «Клинических лекций» студенческой научной медицинской секцией в 1925-м и 1927 гг.

М.Г. Курлов обладал широкой эрудицией в смежных областях медицины. Приехав в Томск в ту пору, когда некоторые из кафедр не были замещены профессорами, М.Г. Курлов по поручению факультета читал курс фармакологии (1890—1891 гг.), нервных болезней (1891—1893 гг.), детских болезней (1895—1897 гг.), с одновременным заведованием клиникой детских болезней в 1908—1910 гг., вел преподавание курса нервных болезней и заведовал клиникой нервных болезней.

За свою 40-летнюю педагогическую деятельность М.Г. Курлов воспитал свыше 4000 врачей, из его клиники вышло более 20 профессоров. Особенностью школы М.Г. Курлова была разработка наиболее актуальных разделов медицины: фтизиатрии, курортологии гематологии, гельминтологии, клинической антропометрии. Из клиники М.Г. Курлова вышли многие профессора, продолжившие традиции М.Г. Курлова (П.А. Ломовицкий, Н.Д. Либеров, Г.Н. Удинцев, Я.В. Плавинский, А.С. Вишневский, И.В. Воробьев, Д.Д. Яблоков, А.В. Рязанов, З.Н. Несмелова-Завадовская, А.А. Ковалевский, В.П. Степанов и др.)

Одним из основных направлений научных интересов М.Г. Курлова и его учеников является гематология. Исследования в этой области, в частности изучение морфологии крови у бесселезеночных животных (1889 г.), создали М.Г. Курлову мировую известность. Занимаясь изучением крови морских свинок, он нашел и описал особые образования в моноцитах, вошедших в мировую литературу по гематологии как «тельца Курлова». В 1914 г. М.Г. Курлов опубликовал работу «О лейкоцитарном составе крови человека», в которой приводил собственные нормативы лейкоцитарной формулы крови человека. Кроме этого он разработал методику подсчета лейкоцитов на сухих мазках крови. Ученики М.Г. Курлова изучали изменение крови при различных условиях (пище-

варение, мышечная работа, менструации), при инфекционных заболеваниях (оспа, скарлатина, сыпной, возвратный и брюшной тиф), при воздействии на организм соединений свинца и других ядов, а также при лечебных воздействиях (протеинотерапия, лечение мышьяком, гелиотерапия). Тщательно изучался вопрос о клиническом значении эозинофилии при ряде заболеваний. Много внимания М.Г. Курлов уделял изучению болезней крови, в частности лейкоза.

В общей сложности под руководством М.Г. Курлова выпущено 70 работ по вопросам гематологии, среди которых 5 докторских диссертаций.

Большое внимание М.Г. Курлов уделял туберкулезу. Уже в своей докторской диссертации он обращает внимание на социальные причины заболевания туберкулезом. В 1913 г. совместно с В.П. Шербаковым выпустил работу по эпидемиологии туберкулеза — «Материалы к распространению туберкулеза в Томске».

Значительным вкладом М.Г. Курлова во фтизиатрию являются гистологические и микробиологические исследования туберкулезных очагов и рубцовой ткани, выделенных из легких людей, умерших от разных причин, с целью выработки научных критериев излечимости туберкулезного процесса в легких. Впервые в Сибири в клинике М.Г. Курлова начато лечение туберкулеза легких искусственным пневмотораксом и препаратами золота (Д.Д. Яблоков).

Важным направлением работы М.Г. Курлова и его школы является изучение курортов Сибири. Почти все курорты Сибири, начиная от Урала и до Алтая с Владивостоком, были посещены и исследованы им лично и его учениками в многочисленных бальнеологических экспедициях. Были исследованы лечебные свойства курортов Карачи, Шира, Тагарское, Боровое, Лебяжье, Чемал, Белокуриха и др. М.Г. Курлов опубликовал более 40 работ, посвященных изучению курортов Сибири. Весь свой опыт он изложил в трудах «Классификация сибирских минеральных вод» и «Библиографический справочник по сибирской бальнеологии», имеющих большую практическую ценность и в настоящее время. Химический состав изученных минеральных вод выражался формулой, предложенной М.Г. Курловым и являющейся общепризнанной в настоящее время. Под руководством М.Г. Курлова было выпущено несколько сборников по изучению лечебных свойств сибирских курортов.

Важным разделом научной работы М.Г. Курлова и его учеников (П.А. Ломовицкий, О.Д. Основина, Н.Д. Либеров, В.П. Степанов, А.С. Вишневский и др.) является клиническая антропометрия. М.Г. Курлов детально разработал методику перкуторного определения границ и размеров сердца, предложил определенным образом измерять размеры печени (ординаты Курлова), разработал особый

* Яблоков Д.Д. Михаил Георгиевич Курлов — выдающийся представитель отечественной терапевтической школы (к 100-летию со дня рождения // Тер. архив.—1959. № 6. С. 81—86.)



М.Г. Курлов читает клиническую лекцию студентам (1910)

плессиметр для проведения перкуторного исследования внутренних органов.

М.Г. Курлов активно занимался изучением краевой патологии. Он впервые представил материал по распространению глистов в Томске. Ряд своих работ посвятил изучению описторхоза и экхинококкоза. М.Г. Курлов описал редкого паразита — *Anguilulla intestinalis*, являющегося причиной кровавого поноса у людей, а также два случая заражения человека пиявками вопреки устоявшемуся мнению о их безвредности.

Свыше 30 лет М.Г. Курлов работал над составлением каталога общей университетской библиотеки. И так же, как его учитель В.А. Манассеин, подаривший свое личное богатейшее собрание медицинских книг Томскому



М.Г. Курлов проводит практическое занятие со студентами по физикальному исследованию больного (1910)

университету, М.Г. Курлов подарил свою библиотеку институту усовершенствования врачей в Новосибирске.

М.Г. Курлов — активный участник и продолжительное время председатель Томского общества естествоиспытателей и врачей, бессменный председатель его медицинского отдела за все время его существования, с 1903 по 1928 г.

М.Г. Курлов организовал при Томском отделе общества Красного креста общину сестер милосердия, принимая активное участие в строительстве бактериологического института, был организатором и председателем Томского отдела кассы Чистовича. Продолжительное время являлся председателем ученого медицинского совета Сибздрави и его бальнеологической секции. Был одним из организаторов Томского отдела Всероссийской лиги по борьбе с туберкулезом и открытия Томского туберку-



М.Г. Курлов со студентами и сотрудниками клиники ведет амбулаторный прием больных (1910)

лезного диспансера и малярийной станции. Во время опасности развития холеры он организовал противохолерные курсы и выпустил брошюру, посвященную борьбе с холерой.

М.Г. Курлов являлся соредктором многих медицинских журналов Сибири, в частности Сибирского медицинского журнала.

Учитывая выдающиеся заслуги М.Г. Курлова, были выпущены юбилейные сборники, посвященные 25-летию (1911), 35-летию (1921), 40-летию (1925), 45-летию (1930) врачебной, научной и преподавательской деятельности. М.Г. Курлову было присвоено звание почетного члена Томского университета.

Проработав в Томском университете 39 лет, М.Г. Курлов чувствуя упадок сил, в 1929 г. вышел в отставку, а 7 января 1932 г. умер в стенах своей клиники.

Имя Михаила Георгиевича Курлова, крупного ученого, талантливого педагога и клинициста, создателя сибирской школы терапевтов, навсегда вошло в историю отечественной медицины.

ЗАЩИЩЕННЫЕ ДИССЕРТАЦИИ — ИЗОБРЕТАТЕЛЬСТВО

УДК 116.12—008.318

29 июня 1994 г. в Восточно-Сибирском научном центре СО РАМН состоялась защита диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук Пивоварова Ю.И. на тему «Центрогенный генераторный механизм сердечных аритмий». Работа выполнена в Иркутском государственном медицинском институте и Институте общей патологии и патологической физиологии РАМН, Москва.

Впервые было установлено, что нарушения ритма сердца связаны с дестабилизацией центральных аппаратов управления, обусловленной образованием в них гиперактивных детерминантных структур, нейрофизиологическим базисом которых являются генераторы патологически усиленного возбуждения. При этом было выявлено, что в условиях острой ишемии миокарда они формируются в результате недостаточности тормозных механизмов в головном и спинном мозге. Автором созданы оригинальные модели центрогенных нарушений ритма сердца. С помощью этих моделей впервые показано, что генераторы патологически усиленного возбуждения, сформированные в функционально различных отделах центральной нервной системы, не несут в себе специфической информации для каждого вида аритмий, а являются пусковыми и поддерживающими факторами нарушения ритма поврежденного сердца. Установлено, что фармакологические средства, повышающие ГАМК-ергический и глицин-ергический контроль и уменьшающие активность центральных норадренергических структур мозга, значительно улучшают электрическую стабильность миокарда и ритмическую деятельность сердца при острой ишемии миокарда.

УДК 616.248: 612.13: 616.12

14 апреля 1994 г. в Алтайском государственном медицинском институте состоялась защита диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Енисеевой Е.С. на тему «Состояние гемодинамики и диастолическая функция правого и левого желудочков сердца у больных бронхиальной астмой». Работа выполнена в Иркутском государственном медицинском институте, научный руководитель — д.м.н., проф. Т.П. Сизых.

Впервые проведена оценка диастолической функции правого и левого желудочков сердца у больных бронхиальной астмой методом доплер-эхокардиографии. Установлено, что нарушение диастолической функции желудочков сердца у больных бронхиальной астмой является ранним признаком его поражения и предшествует клиническим проявлениям сердечной недостаточности. Выявлена зависимость диастолической функции желудочков сердца от формы заболевания, тяжести тече-

ния, состояния легочной гемодинамики. Результаты исследования позволяют рекомендовать комплексное ультразвуковое исследование сердца с применением доплер-эхокардиографии для ранней диагностики гемодинамических расстройств и нарушения диастолической функции желудочков сердца у больных бронхиальной астмой.

УДК 616.248: 616.36

14 апреля 1994 г. в Алтайском государственном медицинском институте состоялась защита кандидатской диссертации по специальности «Пульмонология» Ефимовой Н.Ю. Тема диссертации «Функциональное состояние печени у больных аспириновой бронхиальной астмой». Работа выполнена в Иркутском государственном медицинском институте, научный руководитель — д.м.н., проф. Т.П. Сизых.

Целью исследования явилось изучение функционального состояния печени у больных аспириновой бронхиальной астмой для уточнения возможных механизмов развития и особенностей клинического течения заболевания. Установлено, что для аспириновой астмы характерно наличие гепатобилиарного синдрома, который проявляется холестаазом, снижением синтетических процессов, уменьшением активности монооксигеназной системы и нарушением поглотительно-выделительной функции гепатоцитов. Доказано, что тяжесть течения аспириновой астмы зависит от степени поражения печени.

Выявленные нарушения функционального состояния печени у больных аспириновой астмой позволяют улучшить раннюю диагностику этого заболевания и дифференциальный диагноз различных форм бронхиальной астмы. Полученные результаты имеют значение для разработки новых методов лечения и профилактики астмы.

УДК 616.832—089.843

Суфианов А.А. Возможности хирургического лечения синингомиелии путем трансплантации эмбриональной нервной ткани // Дис.канд. — С.-Петербург, 1994. — 192 с.

Диссертация выполнена в Иркутском медицинском институте и посвящена актуальной проблеме современной нейрохирургии — нейротрансплантации.

Целью исследования явились разработка и внедрение в клиническую практику нового метода восстановительного лечения заболеваний и повреждений спинного мозга, сопровождающихся интрамедуллярным полостеобразованием с использованием трансплантации эмбриональной нервной ткани.

В работе показаны высокие биопластиче-

ские свойства эмбрионального спинного мозга человека 6—8 недель внутриутробного развития. Предложена система получения, хранения и тестирования биологической безопасности эмбрионального донорского материала, пригодного для лечения поражений спинного мозга человека в клинике. Разработан в эксперименте и апробирован в клинике оригинальный метод хирургического лечения сирингомиелии с применением трансплантации эмбриональной

нервной ткани. Сформулированы показания и описана техника новых методик оперативных вмешательств по трансплантации эмбриональной нервной ткани в интрамедуллярную полость. Полученные результаты определяют перспективность использования нейротрансплантации эмбриональной нервной ткани в реконструктивной хирургии спинного мозга. Рисунков 34, таблиц 14, схем 2, библиографии 270 названий.

АННОТАЦИИ МОНОГРАФИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ

Harper's Biochemistry, 23 rd ed. Murray R.K., Granner D.K., Hayes P.A., Rodwell V.M., Norwalk, U.S.A.: Appleton a Lange. 1993. 806 p

Самое популярное американское руководство по биохимии для студентов-медиков, вышедшее 23-им изданием. Дополнительные английские издания выходили в 5 странах, переводы изданы в 11 странах. Русский перевод 21-го издания 1988 г. был выпущен под произвольным названием «Биохимия человека». (В 2 т. М.: Мир, 1993) 22-е издание выходило в 1990 г. Уже сам ритм новых изданий (т за 6 лет) производит сильное впечатление. Все 3 последних издания обновляются и дополняются. В 22-м издании появилось 6 новых глав: «Вода и рН»; «Водорастворимые витамины»; «Жирорастворимые витамины»; «Питание»; «Метаболизм ксенобиотиков»; «Биохимия болезней». В 23-м издании — 4 новых главы: «Внеклеточный матрикс»; «Эритроциты и лейкоциты»; «Биохимические основы некоторых нейропсихических заболеваний»; «Биохимические истории болезни». В результате объем 23-го издания увеличился на 86 страниц (12%). Если учесть, что в 21-м издании впервые появились главы: «Биохимия и медицина»; «Рак, онкогены и факторы роста»; «Приложение с лабораторными биохимическими методами», — очевидно, что руководство дополняется, в основном, главами, важными для медиков. По сравнению с русским учебником А.Я. Николаева (1989), американское руководство по объему больше почти в 4 раза, по сравнению с учебником Т.Т. Березова и Б.Ф. Коровкина (1990) — в 2,5 раза. Это естественное следствие того, что наша программа по биохимии намного меньше, чем в ведущих странах мира. Поэтому профессионалам странно слышать нередкие у нас предложения еще сократить курс. На Западе отношение к фундаментальным наукам другое. Например, в Каролинском медицинском институте (Стокгольм) считают, что они — самое важное, а собственно медицине научиться легче и проще.

Искренне благодарим индийских студентов Маноджа Кумара, Йогеша Агравала и Риши Дикшита, подаривших кафедре 21—23-е издания руководства.

Проф. В.И. Кулинский,
проф. Л.С. Колесниченко.

УДК 616.74—002. 616,5: 616.61—006.6

Неотложные состояния в практике врача-терапевта / Под ред. заслуженного врача РФ, д.м.н., проф. Т.П. Сизых. — Иркутск, 1994. — 505 с.

Книга подготовлена коллективом кафедры госпитальной терапии и неврологии Иркутского государственного медицинского института и посвящена проблеме неотложных состояний, встречающихся в практике врача-терапевта. В ней изложены основные сведения об определении понятия неотложных патологических состояний, причинах, патогенезе, клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и их лечении. В отличие от других подобных изданий в данной книге впервые описаны полно неотложные состояния в аллергологии, острые отравления и отдельная глава посвящена технике терапевтических манипуляций. Помимо того, описаны неотложные состояния в патологии сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной систем, органов дыхания, желудка, печени, почек, патологии крови, а также коматозные состояния, несчастные случаи и заболевания, вызванные воздействием внешних физических факторов.

Книга рассчитана на врача-терапевта, врача скорой и неотложной помощи, других специалистов, клинического ординатора, аспиранта, врача-интерна, субординатора и студента.

Классификация наиболее распространенных болезней внутренних органов / Под ред. заслуженного врача РФ, д.м.н., проф. Т.П. Сизых. — Иркутск, 1991. — 238 с.

Это специальное издание, в котором воедино собраны классификации болезней и основных синдромов заболеваний внутренних органов. Выбор нозологических форм и синдромов обусловлен требованиями повседневной практической деятельности врача-терапевта.

Подобраны в данное издание классификации болезней или синдромов, утвержденные Министерством здравоохранения, ВОЗ, съездами, конференциями научных медицинских

обществ и отдельные авторские варианты, опубликованные в медицинской литературе.

Классификации болезней скомпонованы в соответствии с системным и нозологическим подходами. Они включают определение термина понятия болезни или синдрома (отражающее современные представления о сущности патологического процесса), классификацию или классификации с указанием авторов или организаций, рекомендовавших их использование. Приведены основные критерии, стадии, периода и степени тяжести заболевания, позволяющие максимально индивидуализировать диагноз, лечение и дать развернутую клиническую характеристику болезни или синдрома.

Даны варианты формулировки диагноза, включающие нозологическую единицу, возможные сведения об этиологии и патогенезе болезни, степень компенсации или стадию болезни, преимущественную локализацию процесса, характер и степень функциональных нарушений, осложнения основного заболевания, при необходимости конкурирующее или сопутствующее.

Авторский коллектив кафедры госпитальной терапии Иркутского государственного медицинского института выражает надежду, что в условиях страховой медицины данное пособие будет полезно практическим врачам-терапевтам и другим специалистам, клиническим ординаторам, врачам-интернам, субординаторам.

Монография проф. В.Л. Ярославцева «Трансмеридиональный десинхроноз, его прогнозирование и профилактика у разных контингентов людей в норме и при некоторых заболеваниях».

На основании собственных, выполненных под руководством автора и литературных данных описаны биоритмы (биочасы), внутренний (эндогенный) стереотип разнообразных функций организма и сформированный на базе врожденной повторяемости функций сложный сочетанный стереотип (функционального состояния) жизнедеятельности человека. Суточный стереотип организма — биосоциальная потребность и необходимое условие для поддержания оптимального состава и свойств внутренней среды организма (гомеокинез) и жизнедеятельности человека во взаимодействии со средой обитания, ритмически колеблющейся. Он основное, наиболее четкое и характерное проявление разных функций организма во времени. Суточный стереотип может быть несколько иным на базе сезонных, овариальных (у женщин) и других биоритмов организма, у людей разных типов нервной деятельности, в различных природных условиях, при нарушении образа жизни, вредных привычках (включая несвоевременный сон, прием пищи), болезнях.

Более подробно представлено рассогласование суточного ритма организма с природными и производственно-бытовыми датчиками времени (десинхроноз) при переездах в другие поясные зоны и посменных работах.

По ходу изложения материала и в последней главе предложены режим труда — отдыха и питания человека при десинхронозах. Для здоровых и больных лиц обоснованы условия проведения функциональных, клинических, других методов обследования.

Монография объемом 104 с. предназначена терапевтам, профпатологам, курортологам, цеховым и другим врачам, а также студентам медико-биологического и спортивного профиля. Издана Иркутским государственным медицинским институтом.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КУЗНЕЦОВА Н.П., ЦЫРЕНОВА С.А.

УДК 616.5—006

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ДЕРМАТОЗЫ

Н.П. Кузнецова, С.А. Цыренова

(Кафедра кожных и венерических болезней —
зав.каф., проф. Н.П. Кузнецова,
Иркутский государственный медицинский институт)

Резюме. Рассматриваются клинические проявления паранеопластических синдромов по данным литературы и собственным наблюдениям. Представлены данные историй болезни трех больных с буллезными проявлениями, один из которых длительное время лечился с диагнозом герпетического дерматита Дюринга, позже обнаружен рак кишечника. Двое больных лечились по поводу себорейной и вульгар-

ной пузырчатки. Установлен диагноз рака печени и рака гортани с метастазами. Описан редкий случай доброкачественной формы папиллярно-пигментной дистрофии кожи.

В последние годы резко возрос интерес к паранеопластическим поражениям кожи [1, 2, 4, 6].

Термином «паранеопластические заболевания», или «паранеопластические синдромы», принято обозначать совокупность неспецифических проявлений и симптомов у онкологических больных, обусловленных отдаленным воздействием опухоли. В их число входят неспецифические нарушения обмена веществ, изменения крови и кровеносных сосудов, сердечно-сосудистые синдромы, эндокринопатии, парапротеинемии, кожные, мышечные и неврологические синдромы.

К настоящему времени известно более 70 заболеваний кожи и ее придатков, наблюдающихся у онкологических больных. Дерматозы обычно появляются раньше самих новообразований и успешно излечиваются или исчезают спонтанно при терапевтическом воздействии на опухоль.

Знание паранеоплазий способствует своевременному выявлению злокачественного процесса, а раннее вмешательство, в свою очередь, может улучшить течение кожного заболевания или способствовать его регрессу.

Паранеопластические поражения кожи различаются по этиологии, частоте и клиническим особенностям. Напоминая известный дерматоз, они, однако, всегда обладают особенностями клинической картины либо реакции на лечение дерматоза, нередко создавая трудности для диагностики.

Поток информации о паранеопластических заболеваниях увеличивается из года в год. Если в 1966 г. Nestor с соавт. наблюдали паранеопластические синдромы у 3,7% онкологических больных, то по данным Т.П. Мизоновой [3] среди 564 больных с различными злокачественными опухолями у 61,5% больных обнаружены те или иные кожные изменения, причем у 27% больных эти изменения имели несомненно паранеопластический характер. По данным некоторых авторов, по мере развития основного опухолевого процесса этот процент возрастает, достигая в поздних стадиях 75% (Hall).

Общепринятой классификации паранеопластических дерматозов не существует из-за отсутствия единой классификации кожных заболеваний. Тем не менее предложено классифицировать паранеопластические дерматозы по морфологическому принципу, другие же классификации основываются на частоте онкологических заболеваний при определенных дерматозах. Наибольшее практическое применение имеет морфологическая классификация, предложенная Andreev [9].

По мнению большинства исследователей, среди паранеопластических симптомов наиболее часто встречаются: кожный зуд, возникающий у лиц старше 40 лет, крапивница, эритематозные высыпания, гиперпигментации, гиперкератозы [1, 2]. По мнению Н.С. Потекаева [4], больных с буллезными высыпаниями следует относить к группе повышенного онкологического риска.

Классическим паранеопластическим дерматозом следует считать папиллярно-пигментную дистрофию кожи (*Acanthosis nigricans*). Связь этого дерматоза и рака внутренних органов

была отмечена еще Дарье. Чернеющий акантоз может встречаться в виде двух форм: доброкачественной у лиц молодого возраста (юношеская форма), которая наступает вследствие гормональных нарушений и может характеризоваться доброкачественными новообразованиями, и злокачественной (т.е. собственно паранеопластическая) у лиц зрелого возраста, которая в 90% наблюдается при раке органов желудочно-кишечного тракта.

Мы наблюдали большого с юношеской формой *Acanthosis nigricans* в течение 10 лет. Впервые мальчик обратился в клинику кожных болезней Иркутского мединститута в возрасте 8 лет, где был установлен диагноз папиллярно-пигментной дистрофии кожи. С возрастом пигментация кожи прогрессировала, приобрела более интенсивную коричневую окраску и распространилась на другие участки кожи — верхнюю часть спины, подмышечные и паховые области, грудь, живот, лицо. Кожа стала утолщенной с усиленным кожным рисунком и выраженной складчатостью. На фоне пораженных участков кожи появились сосочковые папилломатозные образования разных размеров.

При обследовании у гастроэнтерологов выявлен полипоз желудка, по поводу чего он получал лечение с последующим улучшением. Несколько уменьшилась пигментация и уплотились папилломатозные образования. Папилломатоз желудка не прогрессирует.

Наибольшее число наблюдений паранеопластического характера относится к буллезным дерматозам [4, 7, 8].

Особое значение приобретают такие дерматозы, как эритематозная и эксфолиативная пузырчатка, буллезный пемфигоид, герпетический дерматит Дюринга. Ретроспективная выявляемость злокачественных новообразований у больных с герпетическим дерматитом Дюринга в 2 раза превышает ожидаемую величину для общей популяции. Клинические особенности этого дерматоза разнообразны: кожный зуд, экзематозные и эритематозные высыпания, которые у онкологических больных не поддаются специфическому лечению. Хотя некоторые авторы отмечают положительный терапевтический эффект от препаратов сульфонового ряда у больных, не получавших противоопухолевой терапии (Badanoiu и соавт.).

Обычно кожные и онкологические симптомы появляются с интервалом менее года, но иногда опухоль обнаруживается лишь на аутопсии или пробной лапаротомии.

Приводим наше наблюдение.

Больной Ш., 63 лет находился на стационарном лечении в клинике кожных болезней по поводу герпетического дерматита Дюринга. Болен в течение 2-х лет, были немногочисленные пузырьки на коже локтевых суставов и ягодиц. До поступления в клинику в течение года наблюдался в кожно-венерологическом диспансере по поводу стрептодермии. Через год установлен диагноз дерматоза Дюринга и больной был направлен на стационарное лечение в кожную клинику. Получал кур-

совое лечение авлосульфеном. В процессе лечения у больного появились высыпания в виде пятен и бляшек фиолетового цвета, которые связаны с приемом сульфопрепарата. Вместо авлосульфена больному был назначен преднизолон, который он получал в течение 2-х месяцев. На фоне гормонов (от 10 до 5 мг) у больного возникло кишечное кровотечение, которое в последующем повторилось. Только при лапаротомии у больного был обнаружен рак кишечника.

В клинике мы также наблюдали двух больных с паранеопластическим синдромом. Одна больная 75 лет поступила в клинику с диагнозом себорейная пузырчатка. При обследовании выявлен рак печени. Второй больной 50 лет находился в клинике по поводу вульгарной пузырчатки, переведен в стоматологическую клинику с подозрением на опухоль подчелюстной железы. При обследовании выявлен рак гортани с метастазами в лимфоузлах.

Кроме того, у одного больного в возрасте 75 лет с первичным диагнозом себорейная пузырчатка был выявлен рак печени.

Таким образом, атипичное течение, торпидность и неэффективность терапии ряда дерма-

тозов должны побудить врача к проведению онкологического обследования больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурашулов Д.М. Паранеопластические синдромы.— Ташкент: Медицина, 1983.— 311 с.
2. Дедкова Е.М., Рабен А.С. Паранеопластические заболевания.— Москва: Медицина, 1977.— 135 с.
3. Мизонова Т.П. // Вестн. дерматол.— 1974.— № 11.— С. 46—49.
4. Потекаев Н.С., Кечкер В.И., Николаев Л.П. // Злокачественные новообразования и везикулезные дерматозы.— М., 1964.— С. 227—232.
5. Трапезников Н.Н., Каламкарян А.А., Шадыев Х.К. // Вестн. дерматол.— 1983.— № 4.— С. 37—42.
6. Трапезников Н.Н., Шадыев Х.К. // Паранеопластические дерматозы.— Ташкент, 1986.
7. Федоровская Р.Ф., Рутштейн Л.Г. // Вестн. дерматол.— 1982.— № 11.— С. 43—45.
8. Яговдик Н.З., Качук М.В., Сергейчук З.Т. // Вестн. дерматол.— 1992.— № 6.— С. 45—47.
9. Andreev V.C. // Probl. Derm.— 1978.— Vol. H.—P. 1—76.

SUMMARY

The authors present clinical characteristics of dermatologic manifestations in patients suffering from oncological pathology. The special interest presents the case of acanthosis nigricans with polypous gastritis and three patients with different forms of bullous dermatoses.

© НИКОЛАЕВА С.С., АСНЕР Т.В., ПЕРЕТИНСКАЯ А.А., 1994

УДК 616.74—002+616.61—006.6

СЛУЧАЙ ДЕРМАТОМИОЗИТА, ОБУСЛОВЛЕННОГО РЕЦИДИВОМ ГИПЕРНЕФРОИДНОГО РАКА

С.С. Николаева, Т.В. Аснер, А.А. Перетинская

(Кафедра госпитальной терапии ИГМИ — зав. проф. Т.П. Сизых, областная клиническая больница № 1 — гл. врач, к.м.н. Ю.Л. Птиченко)

Резюме. Описан редкий случай паранеопластического вторичного дерматомиозита, обусловленного метастазами в печень злокачественной опухоли почек. Проводился дифференциальный диагноз с аллергическим и псевдоаллергическим отеком Квинке, а также с отеком вследствие почечной недостаточности. При детальном анализе клинических данных получены таковые за вторичный паранеопластический процесс, а именно дерматомиозит.

Злокачественные опухоли могут протекать под маской паранеопластических дерматозов, что затрудняет их диагностику [2, 4]. Постоянный интерес исследователей к паранеопластическим кожным синдромам объясняется большим практическим значением этой проблемы. Во многих странах злокачественные опухоли внутренних органов представляют основные причины заболеваемости и смертности, так как в результате увеличения средней продолжительности жизни возрастает удельный вес лиц пожилого и старческого возраста, у которых эти заболевания встречаются статистически чаще.

Дерматомиозит впервые был описан в сочетании с неопластическим поражением внутренних органов Kankleit (1916) и Sters (1916). У онкологических больных дерматомиозит рассматривается как плохой прогностический признак, летальный исход наступает в ближайшее время после его обнаружения [1, 3].

Примером трудности распознавания паранеопластического дерматомиозита и рецидива гипернефроидного рака является следующее наблюдение.

Больная А., 63 лет, поступила в феврале 1990 г. в районную больницу с приступом почечной колики, гектической лихорадкой и ускоренной СОЭ до 35 мм/час. Подобное состояние наблюдалось с 1982 г. и трактовалось как обострение хронического рецидивирующего пиелонефрита, в связи с чем больная получила курсы противовоспалительной терапии. В клинике последнего обострения появилась анемия, сохранялась ускоренная СОЭ до 51 мм/час, для уточнения диагноза больная была направлена в областную больницу.

При обследовании по данным ультрасонографии была обнаружена опухоль левой почки и 10 октября 1990 г. произведена трансабдо-

минальная нефрэктомия слева. Гистологическое заключение: гипернефроидный рак левой почки, смешанный вариант, с массивными некрозами и кровоизлияниями. Послеоперационный период протекал без осложнений и на 9-й день без проведения лучевой и химиотерапии больная была выписана.

Через 2 недели после выписки у больной стали появляться параорбитальные отеки по утрам, которые затем стали постоянными, асимметричными, увеличиваясь то с одной стороны, то с другой. При обследовании по месту жительства выявлена никтурия, следы белка в моче, лейкоцитурия по 10 в поле зрения, гипонзостенурия (удельный вес мочи 1008—1007), увеличение уровня мочевины в крови до 14,7 ммоль/л. Данное состояние было расценено как хроническая почечная недостаточность при единственной почке, и больная была вновь направлена в областную больницу.

При поступлении в нефрологическое отделение 26 ноября 1990 г. общее состояние ближе к удовлетворительному, подкожно-жировая клетчатка выражена хорошо, веки отечны, в области лица и шеи гиперемия, на тыльной поверхности предплечий, пясто-фаланговых и межфаланговых суставов эритематозные высыпания, сопровождающиеся зудом. Данных за хроническую почечную недостаточность и хронический процесс в единственной почке обнаружено не было: в общем анализе мочи до 0,024 г/л, лейкоцитов до 5—6 в поле зрения, удельный вес мочи 1006-1026, клубочковая фильтрация 93 мл, реабсорбция 99%, в крови — креатинин 0,1, мочевина 7,8 ммоль/л. Патологии в органах брюшной полости по данным ультрозвукового исследования выявлено не было.

В связи с сохраняющимися отеками параорбитальной области, зудом, гиперемией лица и шеи, эритематозными высыпаниями был заподозрен аллергический генез кожного синдрома, и больная переведена в аллергологическое отделение. Для исключения пищевой и лекарственной аллергии назначена 3-дневная элиминационная диета, отменены все лекарственные препараты: отек в параорбитальной области, интенсивность зуда, гиперемии в области лица и конечностей уменьшились, но полностью не исчезли.

Упорство кожного синдрома, отсутствие эффекта элиминации позволили исключить аллергический генез заболевания.

В связи с тем, что больная перенесла инфекционный гепатит и при обследовании выявлены гепатомегалия, положительные печеночные знаки, субиктеричность склер, синдромы печеночно-клеточного цитолиза (АСТ-1, 15 ммоль/л, АЛТ-1, 13 ммоль/л), холестатического (щелочная фосфатаза — 63 ммоль/л, билирубин — 16,6 ммоль/л, непрямой — 13,26, прямой — 3,36, холестерин — 9,65 ммоль/л), не исключалась и псевдоаллергическая природа кожного синдрома. Возможной причиной также могло послужить грибковое поражение ногтей стоп (грибковые аллергии).

Все же учитывая, что больная была про-

оперирована по поводу гипернефроидного рака левой почки и это предшествовало появлению кожного синдрома, было решено, что имеет место паранеопластический процесс, вероятно, вследствие метастазирования опухоли.

Состояние больной постепенно ухудшалось: появилось нарушение глотания, особенно жидкой пищи, эритематозные высыпания в области верхних и нижних конечностей, боли в мышцах плечевых суставов и бедер, локтевых и лучезапястных суставов, слабость в конечностях. При осмотре в параорбитальной области асимметричный отек лилового цвета, легкая гиперемия в области переносицы, носа, щек и шеи (симптом «декольте»). В плечевой области невыраженная атрофия мышц. Пальпация мышц плечевого пояса и бедер болезненная. Боли в мышцах усиливались при подъеме по лестнице, сопровождались слабостью (симптом «автобуса»). Пальпировались периферические лимфоузлы в шейной области и подмышечных впадинах.

При исследовании иммунного статуса выявлен Т-клеточный дефицит со снижением титра естественных антител.

При повторном ультрозвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружена неоднородность структуры в паренхиме правой доли печени по типу диффузноочаговых изменений. Радионуклидное исследование печени с ^{198}Au подтвердило изменения в печени в проекции VII-VIII сегментов с выраженным снижением накопления препарата.

Таким образом, целенаправленное исследование позволило установить диагноз: гипернефроидный рак левой почки IV ст. (операция нефрэктомии от 10.10.90 г.) с метастазами в печень, вторичный паранеопластический дерматомиозит.

С учетом этого диагноза стало объяснимо все многообразие клинических и лабораторных симптомов: стойкость развившегося параорбитального отека, гиперемии кожных покровов в виде «декольте» в сочетании с эритематозными высыпаниями, поражение мышц проксимальных отделов конечностей (симптом «автобуса», невозможность расчесаться), а позже пищевода и сердечной мышцы. Выявленные изменения функциональных показателей печени являлись симптомами ее метастатического поражения.

После осмотра онколога больная была переведена в специализированное учреждение для проведения лучевой и химиотерапии.

Таким образом, дерматомиозит может свидетельствовать о метастазировании злокачественных опухолей и являться критерием их диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурасулов Д.М. Паранеопластические синдромы.— Ташкент: Медицина, 1983.— 311 с.
2. Дедкова Е.М., Рабен А.С. Паранеопластические заболевания.— М.: Медицина, 1977.— 135 с.
3. Каламкарян А.А., Шадыев Х.К. Прогностическое значение паранеопластических дерматозов // Вестник дерматологии и венерологии.— 1984.— № 4.— С. 4—8.
4. Трапезников Н.Н., Шадыев Х.К. Паранеопластические дерматозы.— Ташкент: Медицина, 1986.— 121 с.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСНОВНЫХ КАТЕГОРИЙ ТЕОРИИ ДИАГНОСТИКИ

Ф.Ф. Тетенев

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней
Сибирского медицинского университета (Томск) — зав.каф.проф. Тетенев Ф.Ф.)

Резюме. Использован единый принцип классификации. Свойства симптомов: 1) они делятся на субъективные, объективные и параклинические; 2) симптомы — это неспецифическое проявление болезни; 3) механизм симптомов может быть разным, в том числе неизвестным. Свойства синдромов: 1) они делятся на простые и сложные. Простые делятся на 3 типа (субъективные, объективные, и параклинические). Сложные включают 4 варианта (субъективно-объективно-параклинические, субъективно-объективные, субъективно-параклинические и объективно-параклинические); 2) синдром — это неспецифическое проявление болезни; 3) механизм синдрома может быть разным, в том числе неизвестным. Приведены три определения клинического диагноза: описательное, содержательное и методологическое. Свойства клинического диагноза: 1. Степень раскрытия отдельных компонентов диагноза различная и зависит от особенностей течения заболевания и возможностей обследования больного. 2. Клинический диагноз содержит большую или меньшую долю предположительного суждения. 3. Патологические механизмы связей между синдромами часто являются предположительными или неизвестными. Обсуждается значение диагностической гипотезы на этапах творческой работы врача: поиске симптомов, группировке симптомов в синдромы и поиске связей между синдромами. Литература 13 источников.

Никто не сомневается в правоте крылатой фразы: нет ничего практичнее хорошей теории. Однако нельзя не согласиться с Г.И. Царегородцевым и В.Г. Ерохиным [13], подметившими общую недоразвитость теоретического мышления в клинической медицине. Оторванность философских построений от дидактики диагностического процесса проявляется в схоластических спорах типа «Нужна ли врачу гипотеза» [8]. Схоластичными являются призывы отказаться от деления симптомов на субъективные и объективные (2), спорах, объективна или субъективна одышка [3] и др. В классификациях важнейших категорий допускались погрешности, состоящие в несоблюдении общих требований к классификациям [5, 10]. В большинстве работ по методологии клинического диагноза авторы ограничиваются иллюстрированием законов философии и логики примерами из медицины [9, 13], тогда как задача состоит в необходимости вскрывать гносеологический процесс диагностики изнутри.

Первым шагом в этом направлении должна быть систематизация основных категорий, которые используются в теории диагностики. Только после этого можно продуктивно изучать закономерности построения клинического диагноза. К основным категориям теории диагностики относятся диагноз, симптом и синдром. При классификации использовался известный принцип нарастания объема информации и ее

усложнения, включающихся в данную категорию. Наименьший объем информации у симптома, больше — у синдрома и наибольший — у диагноза. Такое расположение категорий отражает логику диагностического процесса, заключающуюся в формировании трех основных этапов творческой работы врача-клинициста: 1) поиск симптомов, 2) связывание симптомов в синдромы и 3) поиск связей между синдромами, определяющих диагноз. Этот аспект был рассмотрен ранее [11].

Для изучения отдельных категорий мы посчитали рациональным определить и сформулировать их свойства в едином ключе, чтобы избежать противоречий, которые могут возникнуть при выполнении операций с симптомами, синдромами и диагнозами в процессе построения клинического диагноза. Свойства должны охватывать весь возможный объем информации о болезнях, включая описательный аспект; основное качество категории в отношении специфичности в нозологической диагностике и, наконец, степень изученности патофизиологии объекта.

Симптом — признак болезни. Свойства симптомов: 1) они делятся на субъективные, объективные и параклинические (лабораторные или инструментальные); 2) симптомы — это неспецифическое проявление болезни; 3) механизм симптома может быть различным, в том числе неизвестным. Первое свойство симптомов позволяет видеть три уровня исследования пациента и три качественно различных категории симптомов. Здесь не следует усматривать приоритетность уровней исследования. Второе свойство тоже общее для всех симптомов. Степень неспецифичности симптомов различная. Но важно, что специфичность симптомов никогда не бывает полной. Знание этого свойства ориентирует врача на осторожную оценку даже «высокоспецифических» симптомов. Третье свойство симптомов вполне очевидно, его можно пояснить на примере симптома одышки. Она может быть при обструктивной, рестриктивной патологии легких, при патологии, не связанной с поражением аппарата внешнего дыхания. В настоящее время вряд ли возможно перечислить все механизмы одышки. Неизвестного здесь больше, чем уже известного.

Синдром — это относительно устойчивая совокупность симптомов, объективных общим патогенезом. Свойства синдрома: 1) содержание синдрома весьма гибкое, оно может детализироваться на различных уровнях исследования больного (субъективное, объективное, параклиническое); 2) синдром — это неспецифическое проявление болезни; 3) механизм синдрома может быть различным, в

в том числе неизвестным. Первое свойство. На наш взгляд, более рационально выделить 2 типа синдромов: простые и сложные. Простые синдромы сформулированы из симптомов одного уровня исследования. Например, стенокардия — синдром, включающий детализацию жалоб больного, то есть субъективный синдром (первый вид простого). Синдром уплатнения легких — совокупность симптомов, которые обнаруживаются при объективном исследовании — объективный синдром (второй вид простого синдрома). Мочевой синдром при остром диффузном гломерулонефрите, симптомы, обнаруженные при исследовании мочи пациента (третий вид простого синдрома, параклинический). Сложные синдромы объединяют симптомы двух или трех уровней исследования. Соответственно возможны четыре варианта сложных синдромов: 1) субъективно-объективно-параклинические, 2) субъективно-объективные, 3) субъективно-параклинические, 4) объективно-параклинические. Выделение вариантов сложных синдромов зависит от многих условий: особенностей клинических проявлений, возможностей проведения параклинических исследований и др. Например, синдром нарушения ритма сердечной деятельности может проявляться сердцебиением (субъективные проявления), изменениями пульса, тонов сердца (объективные симптомы) и электрокардиографическими симптомами (параклиническое исследование). Это первый вариант сложного синдрома. Субъективные признаки, однако, могут отсутствовать, тогда это будет четвертый вариант сложного синдрома. Возможна и такая ситуация, когда нет возможности снять электрокардиограмму и врач вынужден ограничиться вторым вариантом сложного синдрома. Знание первого свойства синдрома ориентирует врача на более полное раскрытие комплекса симптомов. Другие классификации синдромов неудобны для использования, ибо в них нет единого подхода к систематизации и они не охватывают весь объем информации. Так, деление синдромов на анатомические и функциональные [7] не включают информацию, полученную при сборе анамнеза. Выделение больших синдромов на том лишь основании, что они характеризуются патологическими изменениями во всем организме, не несет дополнительной информации для теории диагностики. Предлагаемая классификация синдромов не противоречит традициям рассматривать многие синдромы как болезни. Все известные синдромы [6] можно разделить на простые и сложные, а также учесть четыре варианта сложных синдромов. Знание второго свойства синдромов предостерегает врача от заключений, построенных по принципу «короткого замыкания». Например, клинические признаки митрального стеноза нельзя однозначно расценивать как ревматический порок сердца. Знание третьего свойства синдрома стимулирует поиск нового значения в равной степени и независимо, получает ли врач новые знания из литературы или ставит оригинальную научную проблему. Например, изучая возможные механизмы отечного синдрома

у пациента, врач должен знать, что возможен неизвестный механизм. В таком случае, исключив известные механизмы, врач задумается о неизвестном.

Клинический диагноз как понятие можно рассматривать с трех позиций, 1. Описательное определение: клинический диагноз — это медицинское заключение о состоянии здоровья человека, о его заболевании [4]. 2. Содержательное определение: клинический диагноз — это определенным образом выстроенная совокупность компонентов (описательного, анатомического, функционального, этиологического, патогенетического, генетического, экологического, индивидуального и др.). Современный клинический диагноз называют синтетическим [1, 4, 7]. В кратком клиническом диагнозе некоторые его компоненты подразумеваются либо не учитываются по разным причинам. Знание содержательного определения диагноза помогает клиницисту контролировать качество диагностики, отсутствие какого-либо важного компонента, формулировки определенного компонента и др. Отсутствие, например, этиологического компонента в диагнозе острой пневмонии указывает на необходимость усиления бактериологической лабораторной диагностики. Знание содержательного определения клинического диагноза позволяет учитывать и понимать уровень диагностики в конкретной области клинической медицины. Например, этиологический компонент отсутствует в диагнозе онкологического заболевания, при ревматоидном полиартрите и др. 3. Определение клинического диагноза с методологических позиций. Термины методика и методология, к сожалению, даже в справочной литературе [12] дифференцируются недостаточно, поэтому есть необходимость четко разграничить их по назначению. Метод — это определенным образом упорядоченная деятельность, способ достижения цели. Можно дополнительно пояснить: отвечает на вопрос, как, каким образом достигается цель. Методология — это научное обоснование метода достижения цели, отвечает на вопрос, почему цель достигается именно таким образом. Методологическое определение клинического диагноза: это определенным образом выстроенная причинно-следственная связь между синдромами.

Свойства клинического диагноза. 1. Степень раскрытия отдельных компонентов клинического диагноза может быть различной и зависеть от особенностей проявления заболевания и возможностей обследования больного. 2. Клинический диагноз не может быть абсолютно точным, в нем остается большая или меньшая доля предположительного суждения. 3. Патологические механизмы связей между синдромами весьма часто остаются предположительными неизвестными.

Три этапа творческой работы врача в процессе постановки клинического диагноза (поиск симптомов, группировка симптомов и синдромы, поиск связей между синдромами и конструирование диагноза) обозначает только последо-

вательность работы, а не превосходство одного уровня над другим. Первый этап является наиболее сложным и недостаточно изученным. Второй и третий этапы облегчаются тем, что врач может располагать литературой (опытом). Поиск симптомов продолжается на всем пути диагностического процесса, и его успех зависит от качества диагностических гипотез. Теперь закономерно приходит ответ на вопрос, для чего врачу нужна гипотеза. Диагностический процесс в своей сущности является формированием диагностических гипотез и их проверку. Гипотеза имеет свойства, знание которых позволяет предварительно оценивать ее правомочность. Поэтому врачу важен не столько термин «гипотеза», сколько его содержание и в еще большей степени свойства гипотезы: 1) она должна давать объяснение большинству симптомов, 2) она не должна противоречить фактам (симптомам), 3) гипотеза должна быть проверяемой.

Если при исследовании больного возникает одна явно доминирующая диагностическая гипотеза и она подтверждается при завершении обследования, метод постановки диагноза в этом случае можно назвать прямым диагнозом. В тех случаях, когда в процессе исследования больного выдвигается несколько диагностических гипотез, используется второй метод постановки диагноза — дифференциальный диагноз [11]. К дифференциальному диагнозу нужно отнести и различные варианты методики: диагноз путем исключения, наблюдения, по положительному или отрицательному лечебному эффекту и др. Важно отметить, что между двумя вариантами методики диагноза нет четкой границы, так как дифференцирование ведется и при поиске симптомов, и при оценке механизма синдромов и т.д. Все же построение дифференциального диагноза требует четкого разделения фаз: 1 — выбор основного синдрома, 2 — перечисление основных диагностических гипотез, где основной синдром является важнейшим, 3 — обследованием, 4 — исключение

менее вероятных и неподтвержденных гипотез, 5 — формулировка синтетического клинического диагноза. В этой общепринятой схеме дифференциального диагноза все-таки доминирует количественный анализ клинической картины: что-то в большей степени характерно для того-то заболевания, что чаще всего бывает при таком-то заболевании. Более совершенным следует считать патофизиологический анализ клинической картины, когда большую вероятность определенной формы патологии доказывает более вероятная и научно обоснованная связь между синдромами. Опыт показывает, что изучение теории диагностики стимулирует формирование научного клинического мышления при изучении безграничной по объему и глубине информации о патологии внутренних органов. С осторожностью и надеждой можно высказать предположение, что развитие теории диагностики будет способствовать превращению стихийного процесса становления клинического опыта в управляемый процесс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василенко В.Х. Введение в клинику внутренних болезней. — М., 1985.
2. Гиляревский С.А. Пропедевтика внутренних болезней. — М., 1965. — 2-е изд.
3. Дембо А.А. // Что такое одышка. — Сов.мед. — 1982. — № 6. — С. 53—56.
4. Диагноз. Диагностика // БМЭ. — 3-е изд. — М., 1977. — Т. 7. — С. 241—252.
5. Классификация // БМЭ. — 3-е изд. — М., 1979. — Т. 10. — С. 425—426.
6. Лазовский И.Р. // Справочник клинических симптомов и синдромов. — М., 1981.
7. Пропедевтика внутренних болезней / Под ред. В.Х. Василенко и А.Л. Гребенева. — М., 1982.
8. Смоленский В.С., Тарасов К.Е., Великов В.К., Фролов А.И. // О так называемой диагностической гипотезе. / Клини.мед. — 1986. — № 9. — С. 133—136.
9. Тарасов К.Е., Великов В.К., Фролова А.М. // Логика и семиология диагноза. — М., 1989.
10. Тетенев Ф.Ф. // Проблемы классификации хронической дыхательной недостаточности // Проблемы туб. — 1984. — № 6. — С. 23—25.
11. Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н. // Опыт активизации индивидуальной работы студентов на кафедре пропедевтики внутренних болезней // Клини.мед. — 1988. — № 5. — С. 136—137.
12. Философский словарь / Под ред. И.Т. Фролова. — М., 1986.
13. Царегородцев Г.И., Ерохин В.Г. Диалектический материализм и теоретические основы медицины. — М., 1986.

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

УДК 616.36: 616.45—001.1/3: 574

ПЕЧЕНЬ, СТРЕСС, ЭКОЛОГИЯ

Этой теме был посвящен I Межреспубликанский симпозиум, состоявшийся 23—25 мая 1994 г. в г.Иркутске. Организаторами симпозиума были Новосибирский НИИ региональной патологии и патологической морфологии РАМН СО (д.м.н. Ю.П. Гичев) и Иркутский государственный медицинский институт (проф. Т.П. Сизых). Спонсорами симпозиума являлись фирмы: Берингер Ингельхайм (Австрия), Эрих Йегер (Германия) и д-р Фальк (Германия).

Симпозиум впервые рассматривал актуальные вопросы эндоэкологии — загрязнения внутренней среды организма человека, создав-

шейся угрозой нарушения биологических и биохимических основ его жизнедеятельности, изменению характера течения и патоморфоза наиболее распространенных заболеваний человека. На новом уровне знаний к представлениям о роли и значении основных органов-барьеров организма обсуждалась центральная роль печени как специализированной барьерно-метаболической системы, определяющей чистоту внутренней среды организма и его адаптации в условиях обострения экологической ситуации в большинстве регионов страны. Функциональному состоянию печени человека,

оценке ее дезинтоксикационной активности и основным фармакокинетическим параметрам при адаптации были посвящены доклады Ю.П. Гичева, Э.О. Гусева (Новосибирск), Г.Ф. Лескова, В.Н. Удовиченко (Москва), Б.Г. Осипенко (Иркутск).

Впервые выделены клинические синдромы-маркеры проявлений экологического повреждения печени: аспириновая астма, псевдоаллергические кожные синдромы (Т.П. Сизых; Т.П. Сизых, С.С. Николаева; Т.П. Сизых, Н.Ю. Ефимова, Иркутск), кожно-печеночная порфирия (Н.П. Кузнецова с соавт., Иркутск.)

Новое направление обсуждалось в докладе И.Г. Рычаговой, В.Г. Бычкова, Ж.Т. Симон (Кемерово-Тюмень, Россия; Гамильтон, Канада) — роль тканевых реакций печени в осуществлении элиминации паразита и его яиц при описторхозе.

Обсудив вопросы, связанные с увеличением риска нарушения здоровья человека в связи с ухудшением экологической обстановки в большинстве промышленных регионов страны, участники симпозиума пришли к следующим решениям:

1. Учитывая большое профилактическое и лечебное значение охраны чистоты внутренней среды организма в сложившихся неблагоприятных условиях жизнедеятельности больших групп населения промышленных регионов страны необходимо объединить усилия в разработке методологических и методических принципов и методов очистки внутренней среды организма человека.

2. Опираясь на современные представления о ключевой роли печени в осуществлении барьерных функций организма, объединить работы в аспекте изучения роли печени в развитии патологических процессов в других органах и системах организма и их коррекции.

3. Проводить совместное обсуждение и обмен мнениями относительно разработки и практического использования рабочего классификатора индикаторных и экологически обусловленных заболеваний.

4. Поддержать организацию издания нового журнала «Сибирский медицинский журнал» на базе Иркутского государственного медицинского института.

5. Следующий симпозиум для обсуждения вышеуказанных проблем провести через 2 года.

Д.м.н. Ю.П. Гичев, проф. Т.П. Сизых

УДК 616.379—008.64—08

ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТА СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

— под таким девизом проходил симпозиум диабетологов с 21 по 25 июня 1994 г. в г.Вене, организованный австрийской фирмой «Берингер Ингельхайм». Программа симпозиума разработана Британо-Российской группой ученых в свете Винсентской декларации (1989 г.). Присутствовало 65 ученых и практических врачей из

регионов России, стран СНГ и Европейской Ассоциации диабетологов (Англии, Германии, Югославии, Болгарии, Венгрии, Польши, Румынии). Председатели заседаний проф. Гарри Кин (Лондон) и проф. Иван Иванович Дедов (Москва) во вступительных сообщениях доложили о работе Британо-Российской группы диабетологов, которая за 4 года проделала большую работу по подготовке и повышению квалификации врачей, улучшению материально-технической базы центров, по обучению больных диабетом методам самоконтроля, по компенсации заболевания, разработали программу по улучшению качества медицинской помощи больным с целью профилактики тяжелых осложнений.

На симпозиуме проведен семинар, основными вопросами которого являлись: 1. Совершенствование системы контроля за состоянием больных сахарным диабетом; 2. Выявление и профилактика осложнений; 3. Организация системы помощи больным диабетом.

По этой тематике прослушаны лекции профессоров Хоум (Лондон), Анцифорова (Москва), Кин (Лондон), Лебедева (Москва).

Каждая проблема обсуждалась на рабочих группах и затем выводы их работы заслушивались на пленарных заседаниях.

Особое внимание уделялось разбору вопросов профилактики осложнений диабета, факторов риска и практическим внедрениям мер профилактики. Освещались меры профилактики такого осложнения, как «диабетическая стопа», что должен знать больной для оценки состояния стопы и почему это необходимо. Как может быть обеспечена должная защита сердечно-сосудистой системы, что необходимо знать для оценки степени слепоты и почечной недостаточности.

Только тесное сотрудничество врача и больного, обучение больного мотивации его поведения, активной жизненной позиции — залог успеха в этой сложной работе. Поставлена задача о создании бригад, команды врачей: эндокринолога, окулиста, невропатолога, хирурга-ангиолога, психолога или психиатра, заинтересованных в диагностике ранних симптомов осложнений и умело направляющих лечение на их профилактику. В этом вопросе особая роль отводится средним медработникам, их подготовке в вопросах диабетологии и работы их с больными.

Семинар проходил в живописном городке-курорте Бадане под Венной, в прекрасном отеле, расположенном в парковой зоне. Хорошая погода, экскурсии в Вену и по Дунаю дополнили неизгладимые впечатления от симпозиума

Все участники отметили высокую культуру организации симпозиума, исключительное внимание представителей фирмы «Берингер Ингельхайм» к каждому участнику форума. Мы благодарны фирме за незабываемые дни, проведенные в Вене.

Главный эндокринолог Иркутской области
к.м.н. Ф.Я.Бровина

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Редакция «Сибирского медицинского журнала» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими положениями по изданию журнальных публикаций:

Статья должна быть представлена в двух экземплярах, при этом обязательно первый машинописный экземпляр.

Она должна быть напечатана на одной стороне листа через 2 интервала, не более 30 строк на страницу.

Размеры полей: левое — 30 мм, правое — 10 мм, верхнее и нижнее — каждое не менее 20 мм.

Объем оригинальных статей не должен превышать 8 страниц машинописи, обзор литературы — 12 страниц, казуистические сообщения — 5 страниц, аннотации книг и изобретений — 1,5 страницы, аннотации защищенных диссертаций — полстраницы.

СТРУКТУРА ОРИГИНАЛЬНОЙ СТАТЬИ

На первой странице вначале пишется название статьи, затем инициалы и фамилия авторов.

Далее с новой строки указываются полное название учреждения, из которого вышла работа, фамилия руководителя этого учреждения, кафедры и т.д.

Статья должна структурно строиться в следующем порядке: резюме; введение; методы и материалы; результаты и обсуждения; библиография.

В начале статьи пишется на русском языке резюме по представленной работе. Резюме печатается с красной строки через 1,5 интервала, объемом не более 12 строк. Резюме должно отражать в сжатой форме то новое, что содержится в работе и ее выводы. На отдельном листе, помимо резюме на русском языке, пишется английский его перевод.

В введении сжато излагаются история вопроса и цель исследования. Затем после подзаголовка «Методы и материалы» излагается соответствующая их характеристика.

После подзаголовка «Результаты и обсуждения» приводятся полученные результаты исследования и их обсуждение.

Библиография должна включать название статей (в журналах, сборниках, трудах институтов.)

Журналы: фамилия, имя, отчество автора (ов), название статей, название журнала, год издания, том, номер страницы (первой и последней).

Книги: фамилия, имя, отчество автора (ов), название книги город, издательство, год издания, общее количество страниц или первая и последняя страницы главы, на материале которой дается ссылка.

Монографии: фамилия, имя, отчество автора (ов), название монографии, номер повторного издания, место и год издания.

При ссылке на литературные источники из сборников: фамилия, имя, отчество автора (ов)

через две косые черты название сборника, точка, тире, место издания, запятая, год издания, точка, тире страницы (от и до).

При описании автореферата: фамилия, имя, отчество автора (ов), полное название автореферата, двоеточие, затем с заглавной буквы указывают, на соискание какой степени защищена диссертация и в какой области науки, место и год издания.

В библиографии списки литературы составляют в строго алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных).

Печатается список литературы сплошным текстом через 1,5 интервала на отдельном листе. По окончании одного источника на этой же строке указывается следующий порядковый номер, затем автор, название статьи, источника, год издания и т.д.

В тексте статьи библиографические ссылки должны быть указаны порядковыми номерами, как они указаны в списке литературы, в квадратных скобках и только в соответствии с представленным списком литературы, не цитируемые в тексте статьи, источники в список литературы не включаются.

В оригинальных статьях цитируется не более 15, а в обзорах — 60 источников.

Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают по алфавиту среди работ иностранных авторов. Соответственно работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, помещают по алфавиту среди отечественных работ.

Статья, написанная коллективом авторов более четырех человек, помещается в списке литературы по фамилии первого автора с указанием четырех первых авторов, а далее «и др.».

Библиографическое описание литературы источников к статье дается строго в соответствии с ГОСТом 7.01.1984 г. «Библиографическое описание документа». М., 1984.

Сокращение слов и словосочетаний приводят также в соответствии с ГОСТами 7.11.78 г. «Сокращение слов и словосочетаний на иностранных европейских языках в библиографическом описании произведений печати» и от 7.12.77 г. «Сокращение русских слов и словосочетаний в библиографическом описании произведений печати».

Статья должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены.

Статья, не выверенная со списком литературы, оформленные не по ГОСТу, к рассмотрению не принимается и отправляется автору на доработку.

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в приставном списке библиографии.

Таблица должна быть напечатана на машинке. Все таблицы должны иметь заголовки и нумеруются арабскими цифрами. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Повторение материала таблиц в рисунках не допускается. Предельное число знаков в строке таблицы — 42.

Химические формулы и схемы из них вписывают от руки пастой черного цвета.

Иллюстрированный материал должен быть минимальным, в двух экземплярах. Фотографии представляются 9x12 см, достаточно контрастными. Рисунки, чертежи, диаграммы выполнены тушью на кальке или ватмане. Фотокопии рентгенограмм даются в позитивном изображении. На каждом иллюстративном материале на обратной стороне ставятся номер, фамилия автора и название статьи, обозначается верх и низ рисунка. Подписи к рисункам приводятся на отдельном листе (2 экземпляра) с указанием названия статьи, фамилии автора (ов).

Если статья возвращается автору для доработки, исправлений или сокращений, то

вместе с новым текстом автор статьи должен вернуть и первоначальный текст.

Редакцией не принимаются статьи, опубликованные в других журналах.

В конце статьи обязательно должна быть собственноручная подпись всех авторов с четким указанием фамилии, имени и отчества автора полностью, его точный адрес с указанием полного шестизначного почтового индекса, номера телефона.

Статья должна иметь визу руководителя, официальное направление от учреждения, в котором выполнена работа, и в необходимых случаях — экспертное заключение.

Статьи, оформленные не в соответствии указанным правилам, возвращаются авторам без рассмотрения редколлегией.

Редактор *Т.П. Сизых*

Технический редактор *А.В. Пономарева*
Корректор *Т.В. Германова*

Сдано в набор 14.12.94. Подписано в печать 24.01.95. ЛР № И-0162. Формат 60x84¹/₈.
Печать офсетная. Бумага писчая. Усл.печ.л. 5,58+вклейка. Уч.-изд.л. 6,3. Тираж 1000 экз.
Заказ № 8.

Редакция журнала «Сибирский медицинский журнал».
664003, Иркутск, ул.Кр. Восстания, 1.
Отпечатано в типографии АО «Каскад».
665718, г.Братск-18.