

Иркутский государственный медицинский университет
Алтайский государственный медицинский университет
Красноярская государственная медицинская академия
Благовещенский НИИ физиологии и патологии органов дыхания РАМН
Якутский государственный университет, медицинский факультет
Иркутский территориальный фонд обязательного медицинского страхования
Департамент здравоохранения администрации Иркутской области

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1

январь-март

2000

том 20

Редакционная коллегия:

Главный редактор А.А. Майборода
Зам. гл. редактора Т.П. Сизых
М.Д. Благодатский
Г.М. Гайдаров
Ю.А. Горяев
Отв. секретарь А.В. Давыдова
Л.П. Игнатова
В.И. Кулинский
И.В. Малов
С.Б. Пинский
В.В. Подкаменев
Л.А. Усов

Ежеквартальный научно-практический журнал

Основан в 1994 г.

Иркутск 2000

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Иркутский государственный медицинский университет совместно с Алтайской, Красноярской, Якутской высшими медицинскими школами, Благовещенским НИИ физиологии и патологии органов дыхания РАМН и Иркутским территориальным фондом обязательного медицинского страхования с 1994 г. издает ежеквартальный научно-практический «Сибирский медицинский журнал». Редакционный совет журнала возглавляет академик А.А. Майборода, зам. главного редактора – профессор Т.П. Сизых.

Журнал включает в себя научные обзоры, клинические лекции, оригинальные исследования, вопросы практического здравоохранения и случаи из практики, материалы по здоровому образу жизни и экологии, по истории науки и здравоохранения Сибири, а также краткие сообщения по защищенным диссертациям, рецензии и аннотации монографических изданий, информацию о состоявшихся симпозиумах, конгрессах, юбилейных датах ученых Сибири.

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

Подписная цена журнала за год – 60 руб., цена одного номера – 15 руб. Рассылка осуществляется наложенным платежом, по предоплате или по перечислению на расчетный счет:

ИГМУ, ГРКЦ ГУ ЦБ РФ 40503810900002000028 БИК 042520001

ИНН 3811022096 ОКПО 01963054 ОКНХ 92110 (за «Сибирский медицинский журнал»)

Наш адрес:

664003, Иркутск, ул. Кр. Восстания, 1, редакция журнала «Сибирский медицинский журнал».

Телефон редакции: 24-38-25, 38-53-50.

Копии квитанций о почтовом переводе статьи просьба присылать по адресу:

664079, Иркутск, м/р Юбилейный, а/я 22, А.В. Давыдовой

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Брюханов В.М.	(Барнаул)
Титова Л.Я.	(Иркутск)
Луценко М.Г.	(Благовещенск)
Миллер Л.Г.	(Иркутск)
Петрова П.Г.	(Якутск)
Прохоренков В.И.	(Красноярск)
Шойко СВ.	(Иркутск)

Содержание

Научные обзоры

<i>В.П. Кузнецов</i> Иммунокоррекция лейкинфероном – тактика применения при инфекционных и онкологических заболеваниях	5
<i>В.А. Чхенкели, И.В. Тихонова</i> Современные представления о возможности использования пептидо-полисахаридных комплексов базидиальных грибов как иммуностимуляторов	11
<i>С.Г. Абрамович</i> Артериальная гипертензия у пожилых людей	17

Оригинальные исследования

<i>А.А. Залевский</i> Операция антирефлюкса при врожденном коротком пищеводе	23
<i>А.А. Савченко, Е.В. Крюкова, В.Т. Манчук, В.Н. Панфилова</i> Особенности активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови у детей и подростков с инсулинозависимым сахарным диабетом	27
<i>И.П. Смирнова, Т.Т. Коновалова, Ю.И. Гринштейн, В.Т. Манчук, Л.М. Ткачева</i> Гиполипидемическая эффективность ципрофibrата у больных ишемической болезнью сердца с дислипидемией в долгосрочном проспективном исследовании	30
<i>Ю.С. Винник, О.В. Перьянова, С.В. Якимов, О.В. Анишина, Д.В. Черданцев, С.И. Петрушко</i> Лечение гнойных осложнений острого панкреатита с использованием растворов гипохлорита натрия и антибиотиков	36
<i>А.В. Андрейчиков, Н.И. Камзалакова, Г.В. Булыгин, А.Г. Швецкий, А.А. Сумароков</i> Нефроптоз: нейроиммунологический аспект проблемы	39
<i>Ю.Н. Васильев, В.В. Малышев, В.И. Окладников, Л.С. Васильева</i> Стресс как фактор экспансии патологической системы паркинсонизма	43
<i>Б. Баярт, Б. Гоош, Г. Батбаатор</i> Результаты исследования HLA-антигенов у больных остеомиелитом	47
<i>А.Г. Ремнев</i> Магнитная стимуляция ЦНС и новая гипотеза патогенеза миастении	51
<i>Е.В. Одареева, Л.Г. Миллер, С.И. Кулинич, Б.А. Трофимов, Л.В. Байкалова</i> Новое в лечении анемии и лейкопении в гинекологической практике	55
<i>П.С. Юрков</i> Эндоскопическая классификация варикоцеле у детей	60
<i>Н.О. Сараева, О.М. Сендерова, Г.И. Седова, Н.А. Чигиринова</i> Анализ эффективности лечения больных апластической анемией	62

Здоровье, образ жизни, экология

<i>Л.Е. Панин, Е.И. Прахин, С.Ю. Терещенко, В.П. Терещенко, Т.А. Колодяжная</i> Клеточные критерии реакции организма ребенка на дисбаланс микроэлементов в регионе Таймырского Севера	65
---	----

Вопросы практического здравоохранения и случаи из практики

<i>Г.М. Гайдаров, С.Н. Смирнов</i> Оплата труда медицинских работников, занятых в оказании платной медицинской помощи	69
<i>А.И. Брегель, С.Б. Пинский, Н.А. Мутин, В.В. Андреев</i> Диагностическая и лечебная эзофагогастродуоденоскопия при инородных телах пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки	73
<i>Т.Г. Патрачкова, С.А. Пятидесятникова, И.О. Сараева</i> Случай развития хронического мегакариоцитарного лейкоза после восьмилетней ремиссии апластической анемии	76
<i>Ф.Н. Пачерских, Т.П. Сизых, С.А. Баглушкин, Т.А. Растампахова</i> Лейомиоматоз легких	77

Лекции

<i>Р.Г. Скворцова, И.О. Малова, А.В. Знамировская</i> Методический подход к изучению иммунного статуса у детей с урогенитальными инфекциями	81
---	----

Хроника, информация

- Е.Г. Кирдей, С.Б. Пинский* О сотрудничестве между Иркутским государственным и Монгольским государственным университетами 85
- Г.М. Гайдаров* Научно-практическая конференция "Актуальные вопросы преподавания социальной медицины, экономики и управления здравоохранением. Работа кафедр с органами здравоохранения" 85

Защищенные диссертации

- Н.Н. Абашин* Оценка эффективности вневедомственной экспертизы качества медицинской помощи 88

Рецензии монографических изданий, аннотации

- А.Л. Линденбрaten* Рецензия на монографию Г.М. Гайдарова, С.Н. Смирнова, И.С. Кицул, Н.Н. Абашина "Дифференцированная оплата труда медицинских работников в зависимости от объема и качества работы". – Иркутск, 1999. – 104с 89

Юбилейные даты

- Евгений Григорьевич Григорьев (к 50-летию со дня рождения) 90
- Сергей Павлович Чикотеев (к 50-летию со дня рождения) 91

ИММУНОКОРРЕКЦИЯ ЛЕЙКИНФЕРОНОМ – ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В.П. Кузнецов.

(НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия)

Резюме. Дан обзор и опыт клинического применения отечественного препарата, не имеющего зарубежных аналогов – лейкинферона в иммунокоррекции инфекционных и онкологических заболеваний.

В 1992 г. лейкинферон (ЛФ) утвержден для массового применения в качестве средства иммуно-реабилитации инфекционных и онкологических больных.

Закономерности клинического действия ЛФ рассмотрены в наших предыдущих обзорах [18,19,20,22], поэтому здесь будут обсуждены кратко.

Известно, что в повседневной жизни, когда патогенная нагрузка относительно невелика и контакт осуществляется на пограничных слизистых оболочках, наше здоровье обеспечивается, главным образом, клеточными механизмами иммунитета. Их возможности очень высоки и часто недооцениваются практическим врачом. Например, при внутривенном введении огромной дозы – до 4 млрд. стафилококков кроликам, не содержащим антител, клинические симптомы не наблюдаются, то есть животные в состоянии элиминировать бессимптомно эти бактерии [10]. Лишь при дальнейшем увеличении нагрузки иммунитет не справляется и может развиться сепсис.

Основными эффекторами клеточного иммунитета служат макрофаги (и другие антиген-представляющие клетки), Т-лимфоциты и полиморфно-ядерные нейтрофильные гранулоциты. Графическая схема взаимодействия этих клеток в процессе элиминации патогена показана на рисунке.

Макрофаг атакует патоген с помощью киллинговых реакций, продуцируя перекисные соединения кислорода или азота. Убитый микроорганизм поглощается, а его антигены (АГ) процессируются. При этом макрофаг активируется, вырабатывая аутокринно ИФН- α и ИЛ-6. Иммуногенность процессированного АГ возрастает примерно в 10 000 раз. Далее АГ предьявляется в ассоциации с АГ главного комплекса гистосовместимости второго класса (ГКГ2) наивному Т-хелперному лимфоциту (ТНО). Макрофаг продуцирует цитокины – ИФН- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, фактор некро-

за опухоли (ФНО), активируя лимфоцит паракринно.

После иммунного распознавания комплекса АГ+ГКГ2 с помощью TCR, ТНО дифференцируется до ТН1, и в свою очередь, продуцирует активационные цитокины ИФН- γ , МИФ, ЛИФ. Цитокины обеспечивают активацию эффекторов – макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров (ЕК), их амплификацию в иммунном ответе. Кроме того, улучшается координация соотношения ТН1/ТН2, которая определяет направление последующих иммунных реакций.

Описанные взаимодействия составляют основу неспецифического клеточного иммунитета против оппортунистических инфекций. В реальной жизни они протекают непрерывно, главным образом, на уровне физиологических внешних барьеров (все слизистые оболочки, кожа, роговица глаза и др.). При этом отсутствуют какие-либо клинические симптомы.



Рис. Аутокринно-паракринная регуляция неспецифического клеточного иммунитета

В начальных реакциях участвуют эффектор-ные клетки, дифференцированные на данный момент. Поэтому процесс активации может рассматриваться как оперативное реагирование иммунной системы на антигенное раздражение.

На этой стадии иммунное распознавание и элиминация патогена (или АГ) осуществляется без участия антител (АТ) и пролиферации Т-лимфоцитов и нами рассматривается как первая фаза иммунного ответа. Важно представлять, что не каждое проникновение микроорганизма (а в легких, например, это происходит непрерывно) требует запуска всей гигантской машины иммунитета.

Лишь при достаточно высоких нагрузках требуется пролиферация ТН1 и ТН2 и их координация. Следовательно, уровень микробной нагрузки (и патогенность) определяют переход к последующим иммунным реакциям – второй фазе иммунного ответа (ГЗТ или формирование АТ), которая начинается с продукции ИЛ-2 и пролиферации ТН1.

ЛФ представляет собой комплекс цитокинов первой фазы иммунного ответа и включает ИФН- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α , МИФ и ЛИФ в их естественном соотношении, которое не нарушается в процессе очистки [15,18,31]. Разовая доза ЛФ (одна ампула) продуцируется всего 20 млн. индуцированных лейкоцитов. Такое же количество клеток содержится в 4-5 мл крови. В ЛФ присутствует 10 000 МЕ ИФН- α , 2 000 МЕ ИЛ-1, более 10000 ед. МИФ. Технология очистки предусматривает полное устранение чужеродных антигенов до уровня, исключающего сенсибилизацию, при соответствующем контроле. Исключен и риск переноса инфекций. Кровь отбирается только от клинически здоровых доноров (контроль на ВИЧ, HBV, HCV, сифилис). Далее в технологии используется двукратная химическая инактивация дезинфектантами с различным механизмом действия. Для контроля используются методы ПЦР. Клинический опыт показал, что препарат безвреден, не ведет к сенсибилизации и может применяться без возрастных ограничений очень длительное время.

ЛФ может рассматриваться как препарат ИФН- α . Он обладает всеми реакциями, характерными для этого цитокина [16], хотя противовирусный потенциал его действия относительно невысок (10 000 МЕ).

Исторически первой исследованной реакцией была активация естественных киллеров (ЕК).

Было установлено, что доза ЛФ, необходимая для стимуляции ЕК, была значительно ниже, чем у высокоочищенного и концентрированного препарата ЧЛИ для инъекций (60 и 400 МЕ/мл, соответственно). Также ниже была и концентрация, восстанавливающая профиль цитотоксичности в пределах соотношения эффектор/мишень 100-6:1 (соответственно, 85 и 240 МЕ/мл). Действие носило иммуномодулирующий характер [31].

Активация ЕК под действием ЛФ в дальнейшем была подтверждена неоднократно как у инфекционных – со стандартными мишенями К-562 [15,25] – так и онкологических больных в отношении опухолевых клеток [17]. Для клеток аденокарциномы легкого эффективная концентрация, активирующая ЕК, колебалась в пределах 50-200 МЕ/мл, что было в 10 раз ниже по сравнению с рекомбинантным ИФН- α .

Но, главным отличием ЛФ от других инъекционных природных или рекомбинантных ИФН- α была выраженная способность стимулировать экспрессию ГКГ2 на человеческих моноцитах-макрофагах, увеличивая их плотность на клеточной мембране.

Экспрессия ГКГ2 является ключевой реакцией иммунного распознавания АГ. В норме, без стимуляции, на макрофагах он чрезвычайно низок или отсутствует вовсе. Но возрастает под действием ИФН- γ , продуцируемого активированными ТН1. Это характерно для большинства микробных АГ.

Экспрессия ГКГ I класса важна для распознавания вирусных и опухолевых АГ. Она стимулируется ЛФ, как и всеми ИФН- α .

Уже в первых работах было отмечено, что при системном введении действие ЛФ связано с активацией Т-лимфоцитов. Так, при лечении больных сальпинго-офоритом [9] при анализе большинства из известных параметров иммунитета после 6-8 инъекций ЛФ наиболее выраженные сдвиги обнаруживаются в этой субпопуляции: увеличивалось число дифференцированных Т-лимфоцитов, а также их пролиферация в тесте с ФГА ($p < 0,001$). Кроме того, возрастало число розеток с эритроцитами барана, нагруженных антигенами маточной трубы или яичника ($p < 0,05$). Эти данные могут служить прямым доказательством активации Т-лимфоцитов под действием ЛФ и улучшения иммунного распознавания антигена.

Параллельно снижалось число циркулирующих иммунных комплексов, что, по-видимому, связано со стимуляцией макрофагов. Динамика В-лимфоцитов и колебания уровня иммуноглобулинов были минимальными. Мало изменялся и уровень С3- к С4- компонентов комплемента.

Клинические исследования, выполненные с плацебо, показали, что число Т-активных лимфоцитов начинает увеличиваться уже в первые 3-5 дней после введения препарата. При этом практически параллельно снижались лихорадочная реакция и лейкоцитоз у больных с местной или генерализованной гнойной инфекцией [3,11]. Следовательно, рост дифференцированных Т-лимфоцитов сопровождался улучшением других иммунных и клинических показателей.

Многочисленными клиническими исследованиями подтверждено, что при введении ЛФ у инфекционных [5,9,11,30] и онкологических [13,14,28,33] больных всегда нарастало число Е-розеткообразующих CD3-лимфоцитов, Т-активных клеток и CD4- хелперных лимфоцитов. Ди-

намика CD8-супрессорных субпопуляций, как правило, была менее выраженной и чаще носила отрицательный характер. Это приводило к нормализации иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), что характеризует адекватность иммунных реакций при антигенном раздражении.

При системном введении ЛФ восстанавливается система ИФН в организме: снижается почти полностью уровень циркулирующего ИФН и возрастает ИФН-продуцирующая способность лейкоцитов для ИФН- α (ИРЛ- α с вирусным индуктором) и - γ (ИРЛ- γ с митогенами Т-лимфоцитов).

Система ИФН активно участвует в регуляции иммунных реакций и ее депрессия, особенно ИФН- α , является самой распространенной формой вторичного иммунодефицитного состояния (ИДС). Например, при умеренном и тяжелом клиническом течении рецидивирующего генитального герпеса, вызванного вирусом простого герпеса типа 2 (ВПГ2), депрессия ИРЛ- α (титры 4-16) отмечена у 15 из 20 больных (75%), у остальных титр был близок к нормальному (32-256 МЕ/мл). В то же время у здоровых лиц титр ИРЛ- α в пределах нормы был у 41 из 53 больных (77%) и лишь у 23% ниже нормы, что указывает на вероятность для них развития патологии [2].

При остром гепатите В [6] после лечения ЛФ уровень ИРЛ- γ увеличивался почти вдвое и стал существенно выше, чем в группе плацебо (соответственно, $95,0 \pm 18,5$ и $67,5 \pm 14,5$ МЕ/мл). Аналогичная закономерность была отмечена практически во всех работах [2,6,25,26,32].

Факт нормализации системы ИФН при адекватном лечении обычно является первым показателем выхода из ИДС и начала процессов выздоровления.

Способность ЛФ активировать состояние системы ИФН, наряду с активацией экспрессии ГКГ2 является характерной особенностью препарата, которая всегда проявляется *in vitro* или при его системном введении.

Вместе с тем, ЛФ мало влияет на последующий цитокиновый каскад, который начинается с продукции ИЛ-2 и связан с пролиферацией ТН1: лечение ЛФ практически не влияло на спонтанную или индуцированную продукцию ИЛ-2 у больных острым гнойным пиелонефритом [5]. Это подтверждает, что эффекты ЛФ первичны и оказываются наиболее выраженными на уровне первой фазы иммунного ответа.

Применение ЛФ в культуре нейтрофилов, изолированных от больных дерматозами, приводило к активации фагоцитоза даже в опытах *in vitro*. При системном введении ЛФ активация фагоцитоза макрофагами и нейтрофилами в организме была самым очевидным функциональным эффектом препарата [11,26,27]. Так, в зашифрованном опыте, при генерализованной гнойной инфекции после радикального хирургического вмешательства на 3-5 сутки функция нейтрофилов восстанавливалась у 87% больных, а в контроле лишь у 12% больных [3]. При грам-отрицательном или стафи-

лококковом сепсисах всего 4-6 в/м инъекций ЛФ приводили к статистически достоверному повышению всех основных параметров фагоцитоза (ФАН, ФЧ) и повышению завершенности фагоцитоза до 80-90% [26]. Эффект проявлялся как в отношении макрофагов, так и нейтрофилов [11].

При изучении киллинговой функции методом хемилюминесценции было показано, что при лечении ЛФ увеличивается прежде всего индуцированная хемилюминесценция нейтрофилов и макрофагов (респираторный взрыв) и одновременно нарастает функциональный резерв клетки [3,11]. Эффект наблюдался как у инфекционных, так и онкологических больных.

У больных раком гортаноглотки [24,27] в процессе химиотерапии абсолютный фагоцитарный показатель (АФП – число бактерий, фагоцитируемых эффекторами из 1 мкл крови) с $3,7 \pm 0,7$ увеличился к 14 суткам до $7,0 \pm 0,9$ тыс. ($p < 0,05$), хотя и не достиг нормы ($11,0 \pm 0,6$ тыс.).

Практически постоянным спутником ИДС является нарушение кроветворения. При этом возможны как лейкоцитоз (у больных с синдромом воспаления), так и лейкопения (хронические инфекционные болезни, при различных формах нейтропении, опухолевые болезни на стадии цитостатического лечения). Поэтому нормализация кроветворения является одной из первых и, может быть, важнейших задач иммунореабилитации. Препараты, способные стимулировать кроветворение на уровне ранних костномозговых предшественников, а среди них и ЛФ, в разгаре инфекций имеют явные преимущества.

Уже после первых клинических исследований стало ясно, что ЛФ активно влияет на кроветворение: у больных быстро корригировался лейкоцитоз, нарастало число дифференцированных иммунных эффекторов, снижалась частота анемий.

На мышах, облученных гамма-радиацией в дозе (6,0 Гр), вызывающей гибель в течение месяца не менее 75% животных при явлениях глубокой депрессии кроветворения, было показано, что системное введение ЛФ обеспечивало восстановление кроветворения. Так, в первые 9 дней точность костного мозга была на 50% выше, чем у выживших контрольных животных. Число лейкоцитов в циркуляции мало отличалось, но в дальнейшем оно повысилось в 2-3 раза. Крайне важно, что число колониеобразующих клеток селезенки (КОЕс) у опытных животных было выше (соответственно, $7,4 \pm 1,6$ и $4,8 \pm 0,8$, $p < 0,01$), а смертность животных с 75% снизилась до 20% [12].

В опытах на облученных (1,5 Гр) обезьянах – зеленых мартышках – было показано, что при введении ЛФ все фракции клеток крови (лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, тромбоциты и эритроциты) на протяжении срока наблюдения были всегда выше, чем у контрольных животных. Но самое интересное, что при этом резко, зачастую в 5 и более раз, в крови возрастало число ретикулоцитов. Это указывало, что эффект ЛФ обусловлен стимуляцией процессов

стимуляцией процессов кроветворения (как и в случае роста КОЕс у мышей) [12].

Способность ЛФ стимулировать кроветворение подтверждена при лечении больных с нейтропенией, вызванными внутриутробной вирусно-бактериальной инфекцией, антигранулоцитарными АТ или синдромом нейтропении [8]. Применение 3-6 в/м инъекций ЛФ (в комбинации с ЧЛИ по 0,1±0,25 млн. МЕ из-за наличия вирусного патогена) приводило к повышению, а в некоторых случаях и восстановлению уровня нейтрофильных гранулоцитов у большинства больных уже начиная со 2-й недели. Эффект практически не зависел от формы нейтропении и, что, с нашей точки зрения, самое главное, он распространялся на все ростки кроветворения [7,8], в том числе и эритроциты. Это чрезвычайно важно, так как депрессия эритропоэза является частым спутником нейтропении, а при цитостатическом лечении онкологических больных анемия является наиболее распространенной формой цитопении. В специальных исследованиях с выездом в зоны радиационного контроля было установлено, что умеренная цитопения, характерная для этих зон, зараженных радионуклидами, и связанный с ней ИДС также купируются ЛФ.

Анализ многочисленной литературы показывает, что иммунокоррекция ЛФ (в комбинации с этиотропным лечением) всегда положительно влияет на клиническую динамику. Иммунокоррекцию целесообразно применять, не меняя комплекса терапевтических мероприятий.

Так, у больных с раневой инфекцией при обширном поражении радикальная хирургическая операция в 2,5 раза ускоряла нормализацию лейкоцитоза и уровень Т-активных лимфоцитов. Если хирургическая операция не проводилась, эффект был временным и проявлялся только 5-7 суток [3].

У инфекционных больных под действием ЛФ в первую очередь снимаются явления интоксикации и лихорадочная реакция. Так, при местной гнойной инфекции и у больных с обширными ранами и гнойно-резорбтивной лихорадкой [3] температура нормализовалась в 2-3 раза быстрее, чем в группе плацебо. Киллинговая функция нейтрофилов стала близкой к норме уже на 3-5-е сутки. При этом быстро улучшалось общее самочувствие. Уровень Нв, как объективного показателя выздоровления, восстанавливался у инфекционных больных в 3 раза быстрее. У онкологических больных, особенно IV ст., улучшение состояния было столь существенным, что позволяло говорить об изменении качества жизни: больные перестали жить болезнью, самообслуживались, становились более оптимистичными.

Под действием ЛФ значительно быстрее сокращался уровень циркулирующих иммунных комплексов [9,27,30] и таких объективных показателей, как лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) и уровень молекул средней (≥ 5 кД) массы (МСМ) в плазме.

Следует подчеркнуть, что, например, при разлитом перитоните [30] уже на следующие сутки показатели ЛИИ и МСМ начинали снижаться, достигая значений нормы примерно через неделю.

Естественно, что применение ЛФ обеспечивало обратное развитие симптомов заболевания. Так, при гепатите В быстрее снижался уровень НВsAg и билирубина в сыворотке. Снижалась активность трансаминаз и щелочной фосфатазы. Но для эффективного излечения требовался ЧЛИ по 0,5-2,0 млн. МЕ.

В большинстве клинических наблюдений отмечена тенденция к повышению числа дифференцированных В-лимфоцитов [5,9,21] и нарастания уровня IgA и IgM. Влияние на IgG было минимальным. Это подтверждает активацию иммунореактивности, но с другой стороны, показывает, что влияние ЛФ на реакции гуморального иммунитета носит вторичный характер.

ЛФ обладает широким спектром действия и может применяться в качестве средства иммунокоррекции при этиологически совершенно различных заболеваниях.

Самым эффективным является профилактическое применение ЛФ в группах инфекционного риска – для профилактики инфекционных осложнений у новорожденных, при проведении хирургических операций, для профилактики неспецифических заболеваний у престарелых. Так, при введении всего 2-6 инъекций ЛФ родильницам с воспалительными изменениями в последе или осложненным пиелонефритом и токсокозом удается в 3-4 раза снизить суммарную заболеваемость матери и новорожденного [21].

Важным направлением назначения ЛФ являются хирургические вмешательства. Препарат значительно снижает риск постхирургических инфекций, ускоряет процессы заживления раневой поля и восстановление параметров иммунитета. При профилактическом лечении у больных, как правило, нет глубоких нарушений иммунной системы, поэтому ее активации удается добиться с минимальным расходом ЛФ.

При микробных инфекциях курс лечения первоначально должен быть интенсивным (через день по 1 амп., в/м) и лишь при восстановлении иммунитета поддерживающим (2 раза в неделю по 1 амп., в/м).

При инфекциях, имеющих латентные фазы жизненного цикла и развивающихся внутриклеточно (например, хламидии, микоплазма и др.), рекомендуется длительное введение ЛФ первоначально интенсивным, а затем (до нескольких месяцев) поддерживающим курсом. Это позволит существенно снизить риск хронизации инфекций [24].

При вирусных инфекциях ведущим препаратом является интерферон (предпочтительнее ЧЛИ в дозе 0,5-1,0 млн. МЕ), но так как препарат тормозит кроветворение, он должен применяться совместно с ЛФ по 1 амп. 1-2 раза в неделю. При смешанных инфекциях, когда участие вирусов

весьма вероятно (например, те же урогенитальные инфекции), ЛФ должен всегда применяться в комплексе с интерфероном (лучше с ЧЛИ, но в дозе до 0,25 млн. МБ).

У препарата практически нет противопоказаний. Однако, есть ситуации, в которых он не должен назначаться из-за низкой эффективности. Прежде всего, это вирусные инфекции и демиелинизирующие процессы в ЦНС (различные энцефалиты, рассеянный склероз). Единственным, но достаточно строгим противопоказанием является трансплантация чужеродных тканей и органов, так как, стимулируя иммунное распознавание, ЛФ будет усиливать отторжение гетеротрансплантата. При трансплантации собственной ткани (например, ауто трансплантации губчатой костной ткани при хроническом среднем отите) ее приживаемость даже существенно повысилась [1].

Опухолевый процесс особенно при солидных формах является иммунозависимым хроническим заболеванием. На ранних стадиях иммунологические механизмы естественной (цитотоксические макрофаги, ЕК) и специфической (цитотоксические лимфоциты, активированные лимфокинами – ЛАК, инфильтрующие опухоль – ТИЛ, в том числе антитело-зависимые – ЗАЦК), противоопухолевой резистентности являются серьезным барьером для опухолевого роста. Возрастное ослабевание иммунитета или иммунодефицитные состояния приводят к депрессии противоопухолевого иммунитета, что провоцирует опухолевый рост. В дальнейшем, еще на доклинической стадии, в организме развивается новое явление – опухоль-зависимая иммуносупрессия. Факт такой иммуносупрессии служит основным отличием опухолевого больного и оказывается самым серьезным препятствием при иммунотерапии. При опухолях, не приводящих к системной иммуносупрессии (напр. базалиома) или когда принимаются терапевтические меры для ее снятия (опухоли головы и шеи), местные инъекции ЛФ или близкого к нему препарата показали хорошие результаты – полную или частичную резорбцию опухоли [4,34].

Хирургическое удаление опухоли также снимает иммуносупрессию, поэтому иммунотерапия таких больных может стать эффективным средством профилактики рецидивов и отдаленного метастазирования.

В начале 90-х годов эта тактика лечения была исследована на примере рака молочной железы РМЖ IIб - IIIб ст. Всего под наблюдением находилось 248 больных. Все больные получали лучевую терапию, затем мастэктомию с последующей полихимиотерапией (ПХТ) по схеме CMF, а в опытной группе дополнительно иммунокоррекцию ЛФ по 1 амп. в/м 2-3 раза в неделю на всех стадиях лечения. Из них под тщательный мониторинг методом случайной выборки было отобрано 38 больных группы сравнения и 40 больных группы ЛФ.

Все отобранные больные имели пониженный уровень Т-лимфоцитов, мало различавшийся по

группам (1163 ± 28 ЛФ, сравнения 1053 ± 30 в 1 мкл). Под действием лучевой терапии происходило их дальнейшее снижение до 598 ± 21 в группе сравнения, но лишь до 894 ± 22 в группе ЛФ. Было видно, что по мере облучения эффект депрессии нарастал в обеих группах, но на всех этапах в группе ЛФ индуцированная продукция ИФН- γ , отражающая состояние ТН1-хелперов, был выше, чем в группе сравнения.

После мастэктомии, снимавшей иммунодепрессию, связанную с опухолью, число Т-лимфоцитов в обеих группах имело тенденцию к росту. Но если в группе ЛФ этот уровень достиг нормальных значений (1462 ± 51), то в группе сравнения был ниже в 2 раза (713 ± 38 в 1 мкл). Защитное действие ЛФ при лучевом лечении было совершенно очевидным [28].

Под цитостатическим действием ПХТ происходило неуклонное снижение уровня клеток в обеих группах, но в группе ЛФ уровень не опускался ниже 850 в 1 мкл и быстро восстанавливался в течение 3 мес. до нормальных значений.

В группе сравнения явления депрессии сохранялись. Спустя 3 мес. лимфоциты восстановились лишь до исходного, низкого уровня (750 в 1 мкл). В этот период риск метастазирования в группе сравнения, по-видимому, является чрезвычайно высоким [13,14,33].

Отдаленные результаты лечения показывают, что введение в комплекс лечения иммунокоррекции ЛФ позволило в 5,2 раза снизить число отдаленных метастазов при 5-летнем наблюдении и на 17 мес. отодвинуть их развитие.

При сравнении динамики лимфоцитов у больных группы ЛФ развивших (3) или не развивших (22) метастазы установлено, что у больных с метастазами в процессе ПХТ уровень лимфоцитов был всегда ниже, чем у больных без метастазов. Можно предположить, что для этой группы необходима еще более эффективная иммунокоррекция. Сейчас мы используем комплекс ЛФ+ЧЛИ. Иммунокоррекция ЛФ позволила значительно снизить число гематологических и инфекционных осложнений, связанных с цитостатической терапией. Так, число эпизодов тромбоцитопении снизилось в 10 раз, а лейко- и лимфопении почти в 2 раза, анемия встречалась в 2,9 раза реже. Снижалась частота диареи и ОРВИ.

Клинический опыт показывает, что при солидных опухолях ЛФ должен назначаться сразу же после постановки диагноза уже на стадии подготовки к операции и в постоперационном периоде до восстановления иммунитета, оцениваемого по иммунограмме. Надежным средством мониторинга может служить также формула крови. Иммунокоррекция ЛФ должна применяться интенсивно до достижения следующих параметров: Нв – >100 г/л, лейкоциты – 5 млрд. клеток/л, лимфоциты – $>25\%$, СОЭ – <15 мм/час.

У оперированных больных высокий риск рецидивов и отдаленного метастазирования сохраняется не менее 2-х лет. Применяемая в этот пе-

риод адьювантная цитостатическая терапия (облучение, ПХТ) должна дополняться ЛФ интенсивным курсом. Это способствует лучшей сохранности иммунных эффикторов на всех стадиях лечения и их активации. Формула крови в этом периоде должна определяться не реже, чем через 2-3 недели. Сдвиг любого из показателей крови служит основанием для продолжения интенсивного курса ЛФ. Лишь спустя 2 года ЛФ можно применять только 2 раза в год – в марте (пик авитаминоза) и осенью (накануне эпидемии гриппа) по 10 в/м инъекций через день.

Иммунорекоррекцию ЛФ можно рекомендовать при возрастном снижении иммунореактивности лицам старше 50 лет. При отсутствии патологии курс ЛФ можно сократить до 5 ампул в/м через день. Такая тактика позволяет снизить частоту неспецифических заболеваний и риск опухолей, связанных с возрастом. Регулярная сезонная иммунорекоррекция позволяет сохранить необходимый уровень иммунореактивности у этих больных на протяжении всего года [23].

Таким образом, ЛФ открывает новые возможности в терапии самых различных заболеваний. Необходимо шире использовать эти возможности

IMMUNOCORRECTION BY LEUKINFERON – TACTIC OF APPLYING AT INFECTION AND ONCOLOGIC DISEASES

V.P. Kusnetcov

(Moscow)

The review and expertise of clinical applying of a domestic drug which is not having foreign analogs – leukin-feron in immunocorrection of infection and oncologic diseases is given.

Литература

1. Абабий И.И., Козлюк А.С., Сандул А.М. и др. // Журн. ушн., носов., горл. болезн. – 1995. – №1. – С.25-31.
2. Баринский И.Ф., Попова О.М., Константинова И.В. и др. // Вопр. вирусол. – 1985. – №3 – С.340-343.
3. Белоцкий С.М., Карлов В.А., Филюкова О.Б. и др. // Сб. Интерферон-89. М.: Изд. АМН СССР. – 1989. – С.153-157.
4. Беренбейн Б.А., Кусов В.В., Кузнецов В.П. // Вестн. дерматол. венерол. М. – 1985. – № 4. – С.31-33.
5. Возианов А.С., Кузнецов В.П., Дриянская В.Е. и др. // Урол. и нефрол. М. – 1994. – №3. – С.8-11.
6. Голбан Т.Д., Чешик С.Г., Кузнецов В.П. // Вопр. вирусол. – 1994. – №4. – С.177-179.
7. Долгина Е.Н., Самсыгина Г.А., Кузнецов В.П. и др. Актуальные проблемы современной вирусологии. – Екатеринбург: Изд-во Госкомсанэпиднадзора. – 1995. – С.61-67.
8. Долгина Е.Н., Финогонова Н.А., Мамедова Е.А. и др. // Гематол. и трансфузиол. – 1997. – №6. – С.21-27.
9. Дубоссарская З.М., Кузнецов В.П. // Акушерство и гинекол. – 1991. – №12. – С.38-40.
10. Думбадзе Г.Г., Бочорошвили В.Г., Моисцрапишвили М.Г. Узловые вопросы патогенеза сепсиса в эксперименте. – Тбилиси. – 1996. – С.16-17.
11. Зуева В.С., Спивак Н.Я., Фильчаков И.В. и др. // ЖМЭИ. – М. – 1991. – №9. – С.21-25.
12. Иванов А.А., Кузнецов В.П., Уланова А.М. и др. // Радиц. биол. радиозкол. – 1998. – №38. – С.62-69.
13. Коробкова Л.И., Кузнецов В.П., Рассказчикова Е.С. и др. // Вопр. онкол. – 1994. – №40. – С.309-313.
14. Коробкова Л.И., Кузнецов В.П., Рассказчикова Е.С. // Сб. Проблемы современной онкологии. Мат. IV Всероссийского съезда онкологов. – Ростов-на-Дону: МЗ РФ. – 1995. – С.438-439.
15. Кузнецов В.П. // Иммунология. – 1987. – №4. – С.30-34.
16. Кузнецов В.П. // Антибиот. М. – 1998. – №5. – С.28-40.
17. Кузнецов В.П., Авдеев Г.И., Вядро М.М. // ДАН. – 1985. – №284. – С.1514-1515.
18. Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Бабаянц А. А. и др. // Антибиот. М. – 1989. – №34. – С.691-696.
19. Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Бабаянц А. А. и др. // Сб. Интерферон-89. М.: Изд. АМН СССР. – 1992. – С.206-215.
20. Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Бабаянц А.А. // ЖМЭИ. – 1996. – №5. – С.104-110.
21. Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Хамадьянова У.Р. и др. // Иммунология. – 1993. – №5. – С.53-57.
22. Кузнецов В.П., Караулов А.В. // Int. of Immunorehabilitation. – 1998. – №10. – С.66-74.
23. Кузнецов В.П., Шабашева Н.В., Беляев Д.Л. и др. // Мат. II Съезда иммунол. – 1999. – С.292.
24. Кузнецов В.П., Стрижева Н.В., Беляев Д.Л. и др. // Вестн. дерматол. венерол. М. – 1994. – №4. – С.22-25.
25. Мальцева Н.М., Борисова А.М., Кузнецов В.П. // Иммунология. М. – 1984. – №4. – С.90-93.
26. Нижарадзе Г.И., Кузнецов В.П., Гамхиташвили А.Ш. и др. // Педиатрия. М. – 1989. – №6. – С.46-49.
27. Перекрсова Ю.В., Ольшанский В.С., Кузнецов В.П. и др. // Иммунология. 1994 – №4. – С. 53-57
28. Рассказчикова Е.С., Кузнецов В.П., Коробкова Л.И. и др. // Радиц. биол., радиозкол. М. – 1998. – №38. – С.684-685.
29. Сорокин А.М., Чекнев С.Б., Кузнецов В.П. // Иммунология. М. – 1991. – №1. – С.17-20.
30. Струсов В.В., Кузнецов В.П., Беляев Д.Л. и др. // Антибиот. М. – 1992. – №2. – С. 40-44.
31. Тимофеев И.В., Кузнецов В.П., Славина Е.Г. и др. // Антибиот. М. – 1982. – №10. – С.62-64.
32. Филин В.А., Саямова В.С., Михеева И.Г. и др. // Педиатрия. М. – 1996. – №2. – С.51-52.
33. Чистяков С.С., Вельшер Л.З., Кузнецов В.П. и др. // Сб. Проблемы современной онкологии. Мат. IV Всероссийского съезда онкологов. Ростов-на-Дону: МЗ РФ – 1995. – С.482-448.
34. Hadden J. // Intern. J. Immunopharm. – 1997. – V.19. – P.614-619.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕПТИДО-ПОЛИСАХАРИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ БАЗИДИАЛЬНЫХ ГРИБОВ КАК ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ

В.А. Чхенкели, И.В. Тихонова.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода)

Резюме. В обзоре отражены данные исследований в области поиска иммуностимулирующих средств, в частности, особое место отводится проблеме изучения возможности использования в клинической практике пептидо-полисахаридных комплексов базидиомицетов.

Иммунокоррекция всегда была очень актуальным направлением в фармакологии. В настоящее время разработка иммуносупрессоров и иммуностимуляторов идет особенно интенсивно, причем приоритет принадлежит иммуностимулирующим средствам. Лекарственные препараты могут усиливать как специфические иммунные реакции (синтез антител, отбор Т-клеток с участием таких ферментов, как лизоцим, пропердин и др. специфическими рецепторами), так и неспецифические процессы (лейкоцитоз; реакции с участием таких ферментов, как лизоцим, пропердин) [10,17,19, 20]. Наиболее перспективны препараты общего действия, так как в живом организме проблемы специфичности и неспецифичности реагирования тесно взаимосвязаны.

Поскольку иммунологическая реактивность является высокодифференцированной и реализует элиминацию чужеродных агентов с помощью различных механизмов, то и количество иммуностимуляторов очень велико [12]. Среди них значительное место занимают химически синтезированные иммуностимуляторы: производные пиримидина (метилурацил, пентоксил); производные нуклеиновых кислот (нуклеинат натрия); левамизол, рибоксин, дибазол, кварцетин, циннаризин и др.

Одновременно в арсенал клинической иммунологии вошли и так называемые “биогенные стимуляторы”. Термин был предложен в 30-х годах В.П. Филатовым для группы веществ, образующихся в тканях живых организмов и способных оказывать действие. В настоящее время к биогенным стимуляторам относят и продукты переработки лиманных грязей. Биогенные стимуляторы можно условно классифицировать по схеме, представленной на рисунке 1.

Механизмы действия биогенных стимуляторов еще не изучены до конца, как ввиду их сложного строения, так и несовершенства методов, позволяющих полностью оценить все изменения в организме при их воздействии.

Краткие сведения о современных иммуностимулирующих средствах представлены в таблице 1. Список лекарственных средств можно было бы продолжить, к тому же в каждой стране есть препараты, разработанные с учетом собственных биотехнологий, например, препараты, содержащие пептиды, выделенные из кальмаров (ганглин).

В разработке иммуностимуляторов важную роль играют биотехнологии, предусматривающие использование продуктов микробиологического синтеза. Здесь следует выделить два направления:

1. Получение при помощи микроорганизмов лекарственных средств методом генной инженерии. Так получают интерферон, церулоплазмин, колониестимулирующие факторы [12,14,17].

2. Получение препаратов, которые не идентичны эндогенным физиологически активным соединениям организма человека, но вызывают иммуностимулирующий эффект.

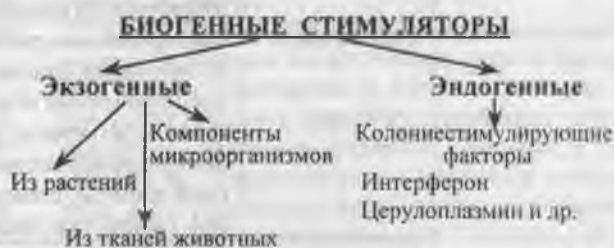


Рис. 1. Схема классификации биогенных стимуляторов.

Краткий обзор современных иммуностимулирующих средств

Происхождение препарата	Название препарата	Клинико-фармакологическая группа
1	2	3
Синтетические	Изопринозин	Комплекс инозина с веществом, увеличивающим его доступность клеткам. Иммуностимулятор и противовирусный препарат. Физиологические эффекты – увеличение функциональной способности Т-клеток, стимуляция макрофагов, увеличение деления клеток – предшественников Т-лимфоцитов, стимуляция полиморфноядерных лейкоцитов.
	Левамизол	Препарат, обладающий специфическим свойством стимулировать функцию Т-лимфоцитов, усиливает ослабленные реакции клеточного иммунитета, не действуя на нормально функционирующие клетки.
	Циклоферон	Химический аналог действующего вещества <i>Citrus Grandis</i> . Индуцирует образование интерферонов, синтезируемых лейкоцитами, макрофагами, и фибробластами, вовлекая в индукцию селезенку, костный мозг.
	Пентоксил	Производное пиримидина, применяемое в комплексной терапии заболеваний, протекающих с угнетением фагоцитоза и нейтропенией.
Бактериальной природы	Бронховаксон	Лиофилизированный лизат бактерий: <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>S. viridans</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>K. ozaenae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria catarrhalis</i> . Препарат вызывает повышение количества Т- и В-клеток крови, стимуляцию макрофагов, повышение уровня IgA в слизистых секретах.
	Бронхомунал	Состав: <i>Str. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>St. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. ozaenae</i> , <i>Str. viridans</i> , <i>Str. pyogenes</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> . Механизм действия заключается в воздействии на пейеровы бляшки, в стимуляции макрофагов. Увеличивается количество Т-киллеров и хелперов, повышается количество иммуноглобулинов в слизистых секретах и в сыворотке крови, активнее продуцируются цитокины.
	Имудон	<i>L. helveticus</i> , <i>L. lactis</i> , <i>Str. pyogenes</i> (2 вида), <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Str. sanguis</i> , <i>St. aureus</i> , <i>K. fusiformis</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Corinebacterium pseudodiphtheriticum</i> , <i>C. fusiformis</i> , <i>Candida albicans</i> Лиофилизат смеси: <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. fermentatum</i> . Наблюдается стимуляция фагоцитоза, увеличение концентрации лизоцима в сыворотке крови, IgA в секретах и иммунокомпетентных клеток.
	Энкад	Смесь продуктов ферментативного гидролиза дрожжей, основным компонентом являются нуклеиновые кислоты. Иммуномодулятор, корректирующий процессы, отклоняющиеся от нормы
	Зимозан	Суспензия полисахаридов, полученных из культур пекарских дрожжей <i>Saccaromyces cerevizeae</i> . Препарат является неспецифическим стимулятором лейкопоэза после лучевой и химиотерапии.
	Продигиозан	Высокополимерный полисахаридный препарат, выделенный из <i>Bacillus prodigiosum</i> . Стимулятор специфической и неспецифической резистентности. Активатор Т-системы и коры надпочечников. Действие связано с активацией эндогенных систем и активацией выработки интерферона.
	Пирогенал	Липополисахарид <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , влияние его еще не изучено, но сходно с продигиозаном, и действие связано с интерферониндуцирующей способностью.
	Рибомунил	Бактериальные рибосомы <i>K. pneumoniae</i> , <i>Str. pneumoniae</i> , <i>Str. pyogenes</i> , <i>H. Influenzae</i> , протеогликаны мембраны <i>K. pneumoniae</i> . Корректирует специфический и неспецифический иммунный ответ, усиливает образование антител и фагоцитоз, увеличивает количество макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов, увеличивает факторы неспецифической защиты, стимулирует Т- и В-летки, продукцию интерлейкина-1 IgA сыворотки, индуцирует образование а-интерферона.
	Урваксон	Лизат <i>E. coli</i> , индуцирующий Т-лимфоциты и выработку эндогенного интерферона.

1	2	3
	Субреум	Лизат <i>E. Coli</i> + наполнители-стеарат и салицилат Mg, маннитол и другие. Повышает метаболизм фагоцитов, их способность к адгезии, повышает активность Т- и В-клеток, клеток-нормальных киллеров, продукцию лимфокинов.
Растительные препараты	Эхинацея, Эхинабене, Эхинацея-Гексал	Экстракт эхинацеи с активными веществами полисахаридной природы, стимулирующий красный костный мозг, лейкоциты и клетки ретикуло-эндотелиальной системы. Стимулирует фагоцитоз гранулоцитов и макрофагов.
	Иммунал	Сок эхинацеи пурпурной.
	Детокс	<i>Uncaria tomentosa</i> содержит алкалоиды, являющиеся действующим началом этого препарата. Они стимулируют фагоцитоз, снижают образование тромбов. Кроме них, содержатся полифенолы, тритерпены, растительные стероиды, обладающие антивирусными свойствами.
	Тонзилгон	Смесь корней алтея, цветков ромашки, травы хвоща, корней ореха, травы тысячелистника, коры дуба и корней одуванчика, обладающая многосторонним влиянием на иммунореактивность.
Препарат животного происхождения	Спленин	Препарат из селезенки крупного рогатого скота, эффективный в комплексной терапии туберкулеза, сифилиса. Нормализует изменения азотистого баланса и увеличивает Т- и В-фракции лимфоцитов.
	Тималин	Препарат полипептидных фракций из тимуса крупного рогатого скота. Стимулирует иммунореактивность воздействием на Т- и В-лимфоциты, стимулирует клеточные функции и усиливает фагоцитоз
	Т-активин	Полипептид из тимуса крупного рогатого скота. Нормализует показатели Т-системы и стимулирует продукцию лимфокинов, в частности интерферонов, влияет на клеточный иммунитет.
	Тимоптин	Комплексный полипептидный препарат из вилочковой железы млекопитающих. Обладает сходным с тививином влиянием на организм.
	Вилозен	Препарат нуклеотидной природы, выделенный из тимуса, содержащий также амины, неорганические компоненты, аминокислоты, применяется для стимуляции Т-клеточной системы, при некоторых состояниях гиперчувствительности.
	Пептидные стимуляторы: миелпид, тимоген	Стимуляция Т-клеточного иммунитета и фагоцитоза.

Скрининг иммуностимуляторов направлен на получение экономически выгодных и высокоэффективных средств. Потребность в этих веществах есть всегда, учитывая тот факт, что в последнее время нарушения иммунного статуса являются особенно часто встречающейся патологией.

Специфические иммуностимуляторы (интерфероны, колониестимулирующие факторы) часто назначается больным для модуляции какого-либо конкретного звена, в том случае если патология наблюдается в конкретных звеньях иммунной системы [17,22]. В начале 90-х годов в иммунологии наметилась новая тенденция – использование для иммунокоррекции препаратов общего действия [10]. В основе этой эволюции взглядов лежат следующие факты:

1. Иммунологические нарушения возникают с нарушением клеточного метаболизма и патофизиологических процессов, которые нормализуются под действием препаратов общего действия.

2. Трудно получить полную картину всех изменений иммунитета.

3. Все звенья иммунного ответа тесно связаны между собой, и нарушения одного сказываются на другом звене.

Одними из средств, соответствующих требованиям клинической иммунологии, являются полисахариды. Они малотоксичны, не вызывают иммунизации организма, проявляют эффективность в низких дозах [3,8,18,20,23]. Многие из полисахаридов показали наличие противоопухолевых свойств за счет активации иммунной системы. Действующим началом препаратов эхинацеи, высших грибов также являются полисахариды, причем, несмотря на различное происхождение, состав их имеет сходство [15]. Все вышеперечисленные свойства, а также и уникальная биологическая активность послужили основой для изучения полисахаридов высших и, в частности, базидиальных грибов.

Наиболее распространенными в медицине являются препараты из клеточных стенок бактерий [14]. Однако препараты из клеточных стенок грибов также вошли в практику коррекции иммунопатологий, например, зимозан. Первыми в плане влияния на иммунитет стали изучаться полисахариды *p.Saccharomyces*, есть данные и по влиянию на иммунитет полисахаридов *p.Candida* и *p.Ventricillum* [1,2,6,25].

Считается, что стимуляция иммунитета обусловлена наличием глюкозана и маннана в лекарст-

венных препаратах из высших грибов. Исследования нескольких тысяч штаммов базидиомицетов, выявили, что на долю порядков *Agaricales* и *Aphyllphorales* приходится 60% видов, обладающих противоопухолевой активностью, связанной с различными соединениями, не все из которых обладают иммуностимулирующей активностью. Противоопухолевая активность полисахаридов базидиомицетов осуществляется за счет иммунных механизмов и не является прямой [18]. Полисахариды клеточных стенок грибов семейств *Polyporaceae*, *Tricholoma-mataceae* и других представляют особый интерес для медицины [21,24,27]. Белково-полисахаридные комплексы были выделены и из культуральной жидкости некоторых грибов [3,23], хотя приоритет в исследованиях принадлежит составляющим клеточной стенки [18,28,29,37].

Ученые еще не выявили молекулярные основы действия полисахаридов, однако предположение о действии их на особые рецепторы и вероятное сходство с какими-либо внутренними антигенами трудно отрицать, исходя из известных знаний о механизмах действия других иммуностимуляторов [5,11,13,20]. По аналогии с исследованиями иммуностимулирующей активности гриба *Inonotus obliquus* (чага), изучалось влияние базидиомицетов *Coriolus versicolor* и других на макроорганизм в целом [16]. Как препараты чаги, так и препараты других базидиальных грибов, влияют на биоэлектрическую деятельность головного мозга. Исследования проводились с введением внутривенно препарата и последующим измерением температуры мозга. Считается, что ее изменение коррелирует с изменением биохимических и трофических процессов мозга, и это изменение не влияет на температуру всего тела в целом. Электрофизиологическое изучение введения полисахаридно-пептидных комплексов из *C.versicolor* показало, что частота разрядов нейробазального гипоталамуса увеличивается на 60% [28]. Исследователями также было показано, что нейробазальный гипоталамус оказывает действие на пролиферацию предшественников Т-лимфоцитов, и при разрушении его ядер у крыс стимуляции пролиферации под действием митогенов не наблюдалось.

Полисахаридно-белковые комплексы, выделенные из *Pleurotus citrinopeilearus*, *Coriolus versicolor*, *Schizophyllum commune*, *Ganoderma truscue*, из культуральной жидкости *Tricholoma lobayense* имеют сходный состав: пептидная часть и полисахаридная фракция, дающая при гидролизе маннозу, глюкозу, ксилозу, фукозу, арабинозу, галактозу [8,37].

Структурно полисахариды базидиомицетов являются линейными или разветвленными полимерами, и именно такая структура обеспечивает низкую токсичность и хорошую переносимость препаратов.

Данные о полисахаридных пептидах *C.versicolor* показывают, что в клеточной стенке гриба

может быть несколько вариантов полисахаридных фракций, получаемых при выделении и лишь незначительно различающихся по составу [8].

Белковые остатки, входящие в состав иммуностимулирующих фракций, богаты отрицательно заряженными аминокислотами, такими, как аспарат, глутамат, а также и нейтральными аминокислотами (валин, лейцин). Белковая часть соединена с глюканом гликозидными связями. Такой комплекс потенцирует иммунный ответ, особенно опосредованный Т-клетками и моноцитами и проявляет как сходные с глюканами других грибов, так и уникальные биологические эффекты. Многие эффекты полисахаридов не объяснены, но существуют предположения об их воздействии, например, полисахарид *Streptococcus* имеет некоторое сходство с эпителиальными факторами тимуса, которые контролируют рост и физиологическое состояние Т-клеток [5]. При изучении действия полисахаридных пептидов *C.versicolor* не смогли выделить основного пути активации, и предполагается, что существует несколько путей, которые усиливаются при их взаимодействии.

Считается, что в стимуляции макрофагов участвуют несколько структур с высоким молекулярным весом и имеющихся только у *C.versicolor*. Такая структура прямо воздействует на макрофаги и моноциты.

Биологические эффекты, которыми обладают полисахаридно-пептидные комплексы *C.versicolor*, свойственные и другим иммуностимуляторам, являются следующими: стимуляция выработки цитокинов, таких, как интерлейкины, опухоленекротический фактор, являющийся сигналом к апоптозу; увеличение лейкоцитов периферической крови человека; увеличение цитотоксичности клеток-киллеров по механизму антигензависимой цитотоксичности; увеличение пролиферации Т-клеток.

Уникальные биологические эффекты, которые свойственны только данному комплексу: способность ингибировать цитопатические эффекты некоторых вирусов; увеличение цитотоксичности особой популяции Т-клеток, которые не обладают ей в норме; ингибирование ферментов, отвечающих за метастазирование опухоли; способность проявлять антиоксидантные свойства путем гашения кислородных и других радикалов; протекция макрофагов от повреждений, и, как следствие, их увеличенная функциональная способность; улучшение функциональных тестов печени, что говорит о ее защите от интоксикации.

Влияние полисахаридных пептидов на лимфоциты особенно многосторонне. Интересен тот факт, что практически у всех полисахаридов микробного происхождения отмечается существенное влияние на В-лимфоциты, у полисахаридов же базидиальных грибов эффект принципиально другой.

Основное действие оказывается на Т-лимфоциты [28,31]. Действуя как антигены, они увеличивают пролиферацию клеток-предшественников лим-

фоцитов. Очень важным является и тот факт, что при воздействии полисахаридов базидиомицетов значительно увеличивается цитотоксичность Т-клеток и макрофагов, что является главным механизмом в подавлении опухолевых процессов. Иммуные клетки приобретают цитотоксичность после обработки полисахаридов, и, как показано в исследованиях [31], такие лимфоциты инфильтрируют новообразования (TIL-инфильтрирующие опухоль лимфоциты). Лимфоциты могут мигрировать в опухоль и без стимуляции полисахаридов, но в таком случае они имеют низкую цитотоксичность или совсем не обладают ей.

На уровне клетки происходит усиление ее метаболизма таким образом, что увеличивается синтез цитокинов, таких, как ИЛ-1, ИЛ-2, фактора некроза опухолей (TNF), являющегося сигналом к апоптозу малигнизированной клетки. По исследованиям Takahata и Yamanaка [34], при введении препаратов из базидиальных грибов менялась продукция простагландинов, стимулировалась выработка простаглицина PG 12 и антиопухолевого простагландина. Стимуляция клеток-киллеров опосредовалась уже упомянутыми ИЛ-1, ИЛ-2.

Изучение иммуномоделирующего эффекта включало в себя следующие аспекты: проводились измерения, свидетельствующие об изменениях в органах иммунной системы: вес органов, участвующих в продукции иммунных клеток; содержание титра комплемента; тип гиперчувствительности; изменения фагоцитарной способности ретикулоцитов.

Все вышеперечисленные эффекты, полученные в различных фармакологических исследованиях, в экспериментах на крысах, кроликах, мышах с привитыми или индуцированными опухолями [36], послужили основой для создания препаратов, содержащих полисахариды базидиомицетов. Их использование и клинические испытания велись, главным образом, на онкологических больных.

На сегодняшний день уже существуют лицензированные лекарственные препараты, разработанные с использованием уникальных свойств высших грибов. Наибольшую известность имеют полисахаридно-белковые комплексы из *Lentinus edodes*-лентиниан, из *Coriolus versicolor*-крестин, другое название – PSK-полисахаридные комплексы [26,30,35]. Недавно получен новый препарат из *C.versicolor Cov-1* профессором Qing1-yao-Yang, [28], который, являясь сходным по составу с крестином, также содержит полисахаридную основу и пептид. Этот препарат был назван PSP-полисахаридсодержащий пептид. Интересен тот факт, что небольшие различия в составе PSK и PSP обуславливают их различную эффективность. Препараты разработаны в Японии, и перечень их можно было бы продолжить. Так, например, такие полисахарид-пептидные комплексы, как пахимаран, шизофиллан, пахиман – это далеко не полный список лекарственных средств, полученных из высших грибов и используемых в клинике.

Высокоочищенные полисахариды базидиомицетов (лентиниан, крестин) достигали терапевтического эффекта при дозе 0,5-2 мг/кг при полном отсутствии явлений токсичности. Основные области применения этих препаратов – это лечение онкологических заболеваний с сопутствующими им расстройствами иммунной системы. Такие расстройства возникают как в результате супрессии иммунитета метаболизмом опухолевых клеток, так и за счет терапии антибиотиками и интерферонами.

Испытание в клинике этих препаратов в сочетании с химиотерапией или без нее дали положительные результаты при лечении ряда заболеваний, как онкологических, так и предшествующих им, например, язвы желудка [9]. В течение 5 лет велись наблюдения за здоровьем больных раком желудка, которым была сделана операция по удалению опухоли. Больные в контрольной группе получали плацебо, в другой группе – полисахариды базидиального гриба *Lentinus edodes*. Выживаемость была различна (табл.2).

Все эффекты полисахаридов опосредованы системой иммунитета. Большая роль принадлежит изменению метаболизма Т-лимфоцитов, что было проверено введением антилимфоцитарной сыворотки. По данным Zhung J. et al., эффект введенных препаратов снимался. Крестин (препарат, полученный из *C.versicolor*) был опробован на мышах с различными опухолями, как привитыми, так и индуцированными различными веществами [36] (табл.3).

Таблица 2
Выживаемость больных на поздних стадиях рака

Стадия заболевания	Процент выживаемости	
	Контрольная группа	Группа больных, получающих препарат
III	26,7	52,8
IV	2,2	19,3

В настоящее время это один из наиболее используемых препаратов, применяемый в комплексной терапии онкозаболеваний [32,33].

Таблица 3
Воздействие крестина на разные виды опухолей

Заболевание	Клинические эффекты полисахаридных препаратов
Рак желудка	Ингибирование опухолевого роста. Уменьшение метастазирования.
Рак прямой кишки	Ингибирование опухолевого роста, уменьшение метастазирования.
Гепатома	Увеличение продолжительности жизни.
Рак легких	Ингибирование опухолевого роста. Уменьшение процессов метастазирования.
Рак крови	
Фибросаркома	

Однако дальнейшее изучение полисахаридных фракций привело к тому, что кроме уже известных используемых препаратов, были выделены новые группы полисахаридных соединений, например, PSP. Различия в схемах выделения препаратов обуславливают и различный их состав и, как следствие, изменение эффективности. По данным Т. Willard [38], PSP в четыре раза сильнее крестина (PSK), но область их применения одинакова – это улучшение состояния больных после химиотерапии и терапии антибиотиками. Предполагается, что такая большая эффективность зави-

сит от белковой части, в крестине же полисахаридные комплексы вносят существенный вклад во влияние на иммунный статус [36].

Клинические испытания были проведены на больных раком желудка, аденокарциномой легких, отмечен случай излечения меланомы.

В заключении следует отметить, что такие препараты могут быть использованы только в комплексной терапии. А как самостоятельное средство лечения они имеют более низкую эффективность.

MORDERN PRESENTATIONS IN THE POSSIBLITY OF PEPTIDE – POLYSACCHARIDE COMPELEXES OF BASIDIUM FUNGI USING AS IMMUNOSTIMULATORS

V.A. Chkhenkeli, I.V. Tichonova

(Irkutsk State Medical University)

The data of investigations in sphere of search for remedies of immunostimulation are imaged in the review. In particular, the special passage is destined to the problem of study of possibility of peptide - polysaccharide complexes of Basidiomycetes.

Литература

1. Аксенов О.Д. Антивирусная и интерферониндуцирующая активность дрожжевых полисахаридов // В кн.: Механизмы противогриппозного иммунитета. – Л., 1972. – С.119-129.
2. Ананьева Е.П., Витковская Г.А., Смирнова Н.В. Полисахариды клеток спороболомицетов // Микробиол. – 1993. – Т.62, Вып.4. – С.680-684.
3. Бабицкая В.Г., Щерба В.В. Деградация природных полимеров мицелиальными грибами – продуцентами биологически активных веществ // Прикладная биохимия и микробиология. – 1991. – Т.27, №5. – С.687-694.
4. Базанов Г.А., Марасанов С.Б. // Тез. докл. 4 Росс. нац. конгр. “Человек и лекарство”. – М., 1997. – С.246.
5. Базанова Е.А., Гнездицкая Е.В., Нестеренко В.Г., Базанов Г.А. и др. Роль различных детерминант полисахарида стрептококка группы А в модуляции активности CD⁴⁺ и CD⁸⁺ субпопуляций лимфоцитов // Клин. мед. – 1997. – С.30-32.
6. Богдяева А.А. Полисахариды белковолиполисахаридного комплекса мицелия *Verticillium dahliae* // Химия природ. соед. – 1979. – №9. – С.774-777.
7. Векслер И.Г. Биологически активные полисахариды как неспецифические стимуляторы противоопухолевой резистентности организма // Эксперимен. онкология. – 1981. – №4. – С.10-15.
8. Гончарова Н.В. Полисахариды клеточной стенки базидиомицета *Coriolus hirsutus* // Прикл. биохим. и микробиол. – 1996. – Т.32, №4. – С.434-437.
9. Елинов Н.П. Химическая микробиология. – М.: Высш. шк., 1989. – 300с.
10. Земсков Н.Н. Специфическая и неспецифическая иммунокоррекция // Успехи совр. биол. – 1997. – Т.117, №3. – С.261-267.
11. Кайдашев И.П., Грицай Н.Н., Катрушев А.В. Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма // Мат. Междунар. симп. – С.-П., 25-27 января 1996г. – С.46-47, 138-139.
12. Клиническая иммунология. Руководство для врачей // Под ред. Е.И. Соколова. – М.: Медицина, 1998. – 272с.
13. Лактионов О.П. Активация лимфоцитов плазмидной ДНК // Мол. биол. – 1997. – Т.3, №3. – С.207-209.
14. Лекарственные препараты в России: Справочник VIDAL 1999. – М.: АстраФармСервис. – 1520с.
15. Лигай Л.В., Бандюкова В.А. Полисахариды видов семейства *Malvaceae* // Раст. ресурсы. – 1997. – Т.33, №4. – С.156-157.
16. Мартынова Е.Я. Отдаленные результаты лечения осажденным препаратом чаги гастритов с секреторной недостаточностью // Высшие грибы и их физиологически активные соединения. – Л., 1973. – С.91-94.
17. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Харьков: Тарсинг, 1997. – С.354-357.
18. Низковская О.Н. Противоопухолевые свойства высших базидиальных грибов // Миколог. и фитопатолог. – 1983. – Т.17, №3. – С.243-246.
19. Петров Р.В. Иммунология. – М.: Медицина, 1987. – 411с.
20. Прийма О.Б. Неферментные катионные белки лейкоцитов периферической крови // Клин. медицина. – 1997. – № 2. – С.4-5.
21. Терешина В.М., Меморская А.С. Получение из мицелиальных грибов полисахаридных комплексов и определение степени их деацетилирования // Микробиол., 1997. – Т.67, №1. – С.27-31.
22. Утешев Б.С., Арзамасцев Е.В. Об оценке иммунотоксичности при доклиническом изучении биологически активных соединений // Эксперимент. и клин. фармакология, 1996. – Т.59, №3. – С.3-8.
23. Щерба В.В., Бабицкая В.Г. Образование внеклеточных полисахаридов некоторыми видами базидиомицетов // Прикл. биохим. и микробиол., 1997. – Т.33, №4.
24. Фефилова Е.П., Терешина В.М., Меморская А.С. Хитин мицелиальных грибов: методы выделения, идентификации и свойства // Микробиол., 1995. – Т.64, №1. – С.27-31.
25. Яцковская П.Я., Соломко Г.И., Кононко И.В., Янчевский В.К. Химический состав белкового концентрата из дрожжей сахаромецетов и его влияние на иммунологическую реактивность // Вопр. питания, 1992. – №1. – С.63-67.

26. Hayakawa K., Mitsuhashi N., Saito Saito et al. Effect of Krestin (PSK) as adjuvant treatment on the prognosis after radical radiotherapy in patient with non-small cell lung cancer // *Anticancer Res.* – 1993. – Vol.13. – P.1815-1820.
27. Hobbs Ch. *Medicinal Mushrooms.* – 2-nd ed. – Santa Cruz, CA: Botanica Press, 1995. – P.35.
28. Guang-Di J., Qi-Zhang Y., Ming H.Y., Yang Q.Y. et al. Effect of *Coriolus versicolor* peptides on electric activity mediobasal hypothalamus and in immune function in rats // *Acta pharmacol sin.* – 1996. Vol.17, N.3. – P.271-274.
29. Guanying J.W. et al. Antitumor active protein-containing glicansts from chinese mushrooms songshan lingzhi, *Ganoderma tsuque micelium* // *Biosci., Biotechnol., Biochem.*, 1994. – Vol.58, N.7. – P.1202-1205.
30. Iino Y., Yokoe T., Ohwada S., Maemura M. et al. Eight – year results of adjuvant immunochemotherapies us chemotherapy in the treatment of operable breast cancer // 18 th Intern. Congr. of Chemotherapy, 1993, Stockholm. – P.162.
31. Karaya Y., Okamoto N., Fujimoto I. Lysis of fresh human tumor cells by autologous peripheral blood lymphocytes and tumor – infiltrating lymphocytes activated by PSK. *Jpn.J. Cancer Res.* – 1991. – Vol.82. – N.9. – P.1044-1050.
32. Mable M.P. Polysaccharide peptide (PSP) restores immunosuppression induced by cyclophosphamide in rats. *American J. of Chinese Medicine.* – 1990. – Vol.25. – N.1. – P.27-35.
33. Mable M.P., Zhiman C., Jon S.L. The antitumor effect of small polipeptide from *Coriolus versicolor*. *American J. of Chinese Medicine.* – 1986. – Vol.20. – N.3-4. – P.221-232.
34. Takahata K., Yamanaka M., Oka H. Effect of PSK on prostglandin metabolism // *Gan to Kagako Ryoho.* – 1985. – Vol.12. – N.5. – P.1131-1135.
35. Torisu M., Hayashi Y., Ishimitsu Fujimura T. et al. Significant prolongation of disease – free period gained by oral polysaccharide K (PSK) administration after curative surgical operation on colorectal cancer // *Cancer Immunol. Immunoter.* – 1990. – Vol.31. – N.5. – P.261-268.
36. Tsukagoshi S., Hashimoto Y., Kobayashi E. // *Cancer treatment reviews.* – 1984. – N.11. – P.131-155.
37. Zang J., Zung F. Antitumor polysaccharides from chinese mushroom *Pleurotus citrinopilearius* // *Biotechnol and Biochem.* – 1994. – N.7. – P.1195-1201.
38. Willard T. *Reishi Mushroom.* – Sylvan Press Co. – 1992. – P.34.

© АБРАМОВИЧ С.Г. –
УДК 616.012-008.331.1-053.9

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

С.Г. Абрамович.

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – член-корр. РАМН, проф. А.А. Дзизинский, кафедра физиотерапии и курортологии, зав. – проф. А.А. Федотченко)

Резюме. В обзоре литературы рассматриваются вопросы распространённости, осложнений, особенностей диагностики и механизмов повышения артериального давления у больных гипертонической болезнью и изолированной систолической артериальной гипертонией в пожилом возрасте.

В настоящее время в России происходят существенные демографические изменения [26,47]. За последние 50 лет доля людей в возрасте старше трудоспособного выросла с 6,7 до 20,5% [13]. В ближайшее десятилетие число лиц старше 60 лет среди населения будет оставаться стабильно высоким [25].

В структуре заболеваемости у пожилых людей ведущие позиции занимает патология сердечно-сосудистой системы, которая является основной причиной смертности населения [40]. У лиц старшего возраста интерес представляет гипертоническая болезнь (ГБ) и изолированная систолическая артериальная гипертония (ИСАГ), которые в силу своей распространённости, частых осложнений, наличия особых клинических проявлений и влияния на качество жизни и долголетие, оставляют актуальной задачу изучения механизмов повыше-

ния артериального давления (АД) в старости в норме и патологии [6,21,29,35,37].

Ранее считалось, что нормальный уровень АД повышается с возрастом, а артериальная гипертония (АГ) у лиц старше 60 лет целесообразна как компенсаторный и приспособительный процесс. Сейчас есть все основания полагать, что диагностические критерии АГ не зависят от возраста, поскольку уже при повышении систолического АД более 140 мм.рт.ст. и (или) диастолического АД более 90 мм.рт.ст. увеличивается риск сердечно – сосудистых осложнений [19].

Гипертония у пожилых определяется экспертами ВОЗ как состояние, сопровождающееся повышением систолического давления (АДС), которое равно или превышает 160 мм.рт.ст., а диастолическое (АДД) – 95 мм.рт.ст. [66]. Этот более высокий, чем у лиц среднего возраста, уровень

АД может являться ориентиром, и допустим только при отсутствии клинических проявлений АГ. В тех случаях, когда АДС превышает 160 мм.рт.ст., а диастолическое АД ниже 90 мм.рт.ст., диагностируют ИСАГ [3,21,22,35].

С возрастом распространённость артериальной гипертензии увеличивается. В популяции уровень АДС растёт примерно до 80-летнего возраста, тогда как АДД повышается лишь до 60 лет [27]. По данным эпидемиологических исследований, АГ встречается у 30-50 % людей старше 60 лет. Примерно у трети пожилых больных АГ наблюдается ИСАГ [12,46,61]. Повышение АД является одним из основных факторов риска развития ишемической болезни сердца и главной причиной цереброваскулярных заболеваний [9].

Причины, приводящие к развитию АГ, одинаковы у всех больных, независимо от возраста, однако у лиц старше 60 лет имеется ряд отличительных особенностей [20]. Так, на долю гипертонической болезни и ИСАГ приходится до 90,0% всех случаев АГ у пожилых лиц, тогда как у молодых больных (моложе 40 лет) – 60,0% [64]. В ходе Фремингемского исследования в 75,0% случаев была отмечена связь повышенного систолического и диастолического АД с появлением застойной сердечной недостаточности, которая является важной причиной инвалидности пожилых людей [49]. У больных старше 70 лет систолическая гипертензия имеет большую распространённость, при этой форме АГ вероятность развития тяжёлых сердечно – сосудистых осложнений значительно выше [58]. По данным J.Staessen и соавт. [61], распространённость ИСАГ составляет 0,1 % среди 40-летних, 0,8% – среди 50-летних, 5,0% – среди 60-летних, 12,6% – среди 70-летних и 23,8% – среди 80-летних. ИСАГ встречается среди женщин в среднем на 43,0% выше, чем у мужчин.

У пожилых больных повышение АД часто обусловлено длительно протекающей и давно сформировавшейся ГБ, сопровождающейся ростом как АДС, так и АДД, на основании чего принято выделять 4 стадии – мягкую, умеренную, тяжёлую и очень тяжёлую [22,37,60]. Кроме того, у лиц старшего возраста имеет место изолированная систолическая гипертензия, которую рассматривают как самостоятельную форму АГ [20]. ИСАГ может быть первичной, когда при непосредственном наблюдении за больным не отмечается повышения диастолического АД. По характеру артериального давления, его динамике и клинической симптоматике первичная ИСАГ может быть двух типов [35]: 1 тип, когда с момента первой регистрации повышенного давления у больных отмечается только систолическая гипертензия, которая может чередоваться с нормальным давлением; 2 тип – характеризуется постепенной трансформацией систолодиастолической гипертензии (гипертонической болезни) в ИСАГ. Последний вариант заболевания наиболее сложен для дифференциального диагноза между ГБ и систолической гипертензией.

А.В. Недоступ и соавт. [23] предлагают понятие лабильной артериальной гипертензии пожилых, которая характеризуется частыми и непредсказуемыми подъёмами артериального давления, чередующимися с его падениями значительно ниже возрастной нормы, наступающими без видимой причины или в результате приёма незначительных доз гипотензивных препаратов. Авторы считают ведущим патогенетическим механизмом данной формы АГ возрастные изменения вегетативной нервной системы на её сегментарном и надсегментарном уровне.

Вторичная ИСАГ обусловлена недостаточностью аортального клапана, коарктацией аорты, полной поперечной блокадой сердца, выраженным атеросклерозом нижней трети аорты, а также наличием увеличенного минутного объёма сердца при анемическом синдроме и тиреотоксикозе [28,35].

По мнению В.С. Смоленского [28], измерение АД у пожилых людей по методу Короткова не отличается большой точностью, что особенно касается цифр диастолического давления. В последние годы широкое распространение получил метод суточного мониторирования артериального давления (СМАД) [57]. По сравнению с традиционным способом измерения АД он обладает рядом преимуществ: возможность его применения в обычных для больного условиях работы и домашней обстановке, а также определение индивидуальной суточных ритмов АД для проведения дифференциальной диагностики и оптимальной коррекции АГ [62,67]. Кроме того, у больных ГБ и ИСАГ в пожилом возрасте часто выявляется реакция “белого халата” [48], которая встречается чаще у больных ИСАГ (до 40,0%) в возрасте от 75 до 80 лет [18].

С возрастом у здоровых людей АД повышается [39]. В большей мере это относится к его систолическому уровню, в меньшей – к диастолическому и среднегемодинамическому, в связи с чем увеличивается пульсовая амплитуда давления [35]. Преобладающим патогенетическим механизмом повышения АД при ГБ и ИСАГ старших возрастов является повышение периферического сосудистого сопротивления (ПСС), зу - и гипокинетический тип центральной гемодинамики [33]. Известно [16,31,36], что в процессе старения не только у больных АГ, но и у здоровых лиц, отмечается повышение ПСС при неизменённом или сниженном ударном объёме сердца.

По данным А.В. Токарёв [56], сердечный выброс с возрастом в процентном отношении уменьшается в большей степени, чем снижается потребление кислорода. Подобная возрастная перестройка ударного объёма представляется рациональной, так как способствует уменьшению энергетических затрат сердца, работа которого у пожилых людей происходит в условиях повышенной ригидности крупных артериальных сосудов на фоне снижения интенсивности метаболизма в миокарде даже при физиологическом старении

[36]. В некоторых исследованиях [52,56] у больных ИСАГ и, особенно, при её лабильной форме отмечено увеличение сердечного выброса и перфузионного давления на фоне повышенного эластического сопротивления артериальной системы.

С возрастом у больных ГБ и ИСАГ изменяется хронотропная деятельность сердца в виде уменьшения частоты сердечных сокращений. По мнению Д.Ф. Чеботарёва [36], брадикардия у пожилых является следствием ослабления функции автоматизма синусового узла и носит приспособительный характер, ограждая сердце от чрезмерного перенапряжения, но лимитируя при этом его функциональные возможности. Частота сердечных сокращений при систолической гипертензии меньше, чем у лиц с нормальным давлением и, особенно, у больных с систолодиастолической гипертензией [35].

Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) у больных АГ в прошлом рассматривали исключительно как адаптацию к увеличению нагрузки на сердечную мышцу. Вместе с тем, прогрессирующая ГЛЖ приводит к таким серьёзным осложнениям течения заболевания, как электрическая нестабильность, желудочковые аритмии, сердечная и коронарная недостаточность [10]. При гипертрофии миокарда страдают и активные процессы расслабления. Замедляется вход кальция в саркоплазматический ретикулум, снижается скорость падения давления в полости, что приводит к росту в ней конечного диастолического давления. В результате увеличивается время изоволюмического расслабления, уменьшается поступление крови в фазу раннего наполнения и увеличивается компенсаторная роль предсердия [5]. Таким образом, увеличение массы миокарда левого желудочка приводит к перераспределению диастолического потока в фазу предсердного наполнения [2,7].

Нарушения диастолической функции левого желудочка наблюдаются уже в начальных стадиях артериальной гипертензии и предшествуют как изменениям систолической функции [2,11,14,55], так и гипертрофии мышцы сердца [43].

Одной из наиболее частых причин нарушения диастолического наполнения является снижение эластичности миокарда, наблюдаемое в пожилом возрасте [1]. По мере ухудшения диастолического расслабления с возрастом скорость раннего наполнения уменьшается и наполнение желудочка оказывается в большей зависимости от предсердной систолы [51]. Из-за снижения податливости желудочков характер транзитного потока с преобладанием позднего наполнения становится обычным на шестой и, особенно, седьмой декадах жизни [24]. По данным М.Н. Алёхина [2] у больных ГБ в возрасте до 60 лет ведущее влияние на параметры диастолической функции левого желудочка оказывала частота сердечных сокращений, а у больных старше 60 лет – уровень артериального давления.

С возрастом в артериальной системе нарастают диффузные склеротические процессы, повы-

шается ригидность аорты. Снижение растяжимости стенки аорты и сонных артерий в области барорецепторных зон повышает порог их раздражения и для их включения в систему регуляции АД становится необходимым более высокий его уровень [31]. Для перестройки барорецепторного рефлекса необходимо утолщение стенки сосудов в результате длительного воздействия повышенного кровяного давления, при этом на более высокий уровень перестраивается его регуляция [63,65].

При первичной ИСАГ отмечается большая, чем у лиц с нормальным давлением и больных ГБ, коллагенизация эластического и аргирофильного каркаса меди во всех отделах аорты, особенно в её дуге. Именно этот патоморфологический феномен является, по мнению А.З. Цфасмана [35], основной причиной значительного снижения растяжимости аорты.

Уменьшение эластичности и растяжимости аорты и крупных сосудов приводит к потере их способности демпфировать расширением стенок пульсацию давления в систолу и диастолу. При этом повышается ПСС и уменьшается чувствительность бета-адренорецепторов. Давление в диастоле не поддерживается вследствие понижения эластических свойств сосудистых стенок на должном уровне [3,20,29,38,44].

У пожилых людей изменения в сосудистой системе не ограничиваются крупными артериальными стволами. Значительной возрастной перестройке подвержено микроциркуляторное (МЦ) русло, играющее существенную роль в формировании ПСС и регулировании кровотока в тканях при меняющемся системном АД [6,34]. У больных ГБ в пожилом возрасте наблюдается обеднение сосудистого рисунка, неравномерность калибра сосудов, их меандрическая извитость, аневризмы и, что особенно характерно, сужение артериол, снижение артериоло-венулярных соотношений и генерализованный сладж-феномен [59]. Изменения МЦ при ИСАГ старших возрастов существенно не отличаются от таковых при ГБ, хотя есть мнение [35], что при систолической гипертензии не увеличивается (или увеличивается в меньшей степени) толщина стенок артериол.

У людей старших возрастов имеет место повышение вязкости крови, что способствует увеличению нагрузки на сердце и может способствовать повышению АД [17,35]. По мнению М.Р.Н. Lowik и соавт. [53] и W.R. Harlan и соавт. [45], вязкость крови у пожилых людей хорошо характеризует гематокрит, уровень которого имеет сильные корреляционные связи с диастолическим давлением. Изменения гематокрита, как одного из информативных показателей гемореологии, встречаются у пожилых не только при сердечно-сосудистой патологии [42], но и при цереброваскулярных заболеваниях [50] и болезнях периферических сосудов [54]. При систолической гипертензии старших возрастов вязкость крови, по сравнению с больными ГБ, не имеет существенных отличий [35].

Концентрация ренина снижена не только у пожилых больных ГБ и ИСАГ, но и у их здоровых сверстников [32,35]. Это происходит, несмотря на то, что у людей старше 60 лет почечный кровоток, как правило, уменьшен [8]. При ГБ между концентрацией ренина и альдостерона в плазме крови отмечается параллелизм [4]. Лишь при низкой концентрации ренина, что характерно для больных старшего возраста, уровень альдостерона относительно более высок. Подобная диссоциация в сторону относительного повышения концентрации альдостерона в ещё большей мере характерна для ГБ в пожилом и старческом возрасте [30]. У больных ИСАГ исследования содержания альдостерона не показали существенных отклонений по сравнению со здоровыми пожилыми людьми [31,35].

Несомненная роль в развитии поздней гипертонической болезни принадлежит изменениям симпатико-адреналовой системы [41]. Изучение экскреции катехоламинов при ИСАГ и ГБ у лиц старше 60 лет указывает на более низкий их уровень, по сравнению с обследуемыми среднего

возраста, причём у больных с систолической гипертонией это снижение было выражено значительнее [32,35].

Результаты исследований В.Г. Козловой и соавт. [15] констатировали высокую распространённость АГ среди лиц пожилого и старческого возраста. При этом почти у половины больных вне зависимости от уровня и длительности повышенного АД была зарегистрирована высокая частота сниженной функции почек с умеренным повышением креатинина в крови. Инволютивные процессы в почках, по их мнению, характерны и для изолированной систолической гипертонии со склонностью к кризовому течению.

Таким образом, изучение механизмов повышения артериального давления у лиц старшего возраста является актуальной проблемой современной геронтологии. Решение этих вопросов позволит целенаправленно и обоснованно использовать у больных современный арсенал средств борьбы с артериальной гипертонией, которая сейчас во многом определяет качество и продолжительность жизни пожилого человека.

ARTERIAL HYPERTONIA IN ELDERLY ADE PATIENTS

S.G. Abramovich

(Irkutsk Institute of doctors Improvement)

In the review of the literature the problems of abundance, complications, features of diagnostic and dodges of a heightening of arterial stress for an ill idiopathic hypertension and insulated systolic arterial hypertension in elderly age are esteemed.

Литература

1. Алёхин М.Н., Седов В.П. Допплер – эхокардиография. – (Учебное пособие). – М., 1996. – 80с.
2. Алёхин М.Н. Возможности доплерэхокардиографии в оценке диастолического наполнения левого желудочка у больных гипертонической болезнью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1996.
3. Арабидзе Г.Г., Фагард Р., Петров В.В., Стассен Я. Изолированная систолическая гипертония у пожилых // Тер. архив. – 1996. – №11. – С.77-82.
4. Асинова М.И. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при физиологическом (гипертоническая болезнь) и хроническая ишемическая болезнь сердца) типах старения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1982.
5. Беленков Ю.Н. Особенности внутрисердечной гемодинамики у больных недостаточностью кровообращения различной этиологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1983.
6. Бисярина А.П., Яковлев В.М., Кукса П.Я. Артериальные сосуды и возраст. – М., 1986. – 224с.
7. Борисенко А.П., Маныкин И.Е., Дорожкина Л.Н., Косулина Т.В. Неинвазивная оценка внутрисердечной гемодинамики у больных гипертонической болезнью при гипертрофии левого желудочка // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 1995. – №1. – С.44-45.
8. Борисов И.А. Патология почек у лиц пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1990.
9. Гогин Е.Е., Сененко А.Н., Тюрин Е.И. Артериальные гипертензии. – Л., 1978.
10. Гогин Е.Е., Седов В.П. Неинвазивная инструментальная диагностика центрального, периферического и мозгового кровообращения при гипертонической болезни // Тер. архив. – 1999. – №4. – С.5-10.
11. Дзизинский А.А., Бараш Л.И. Выявление, классификация и дифференцированная коррекция доклинических нарушений насосной функции сердца у больных гипертонической болезнью // Современные аспекты артериальных гипертензий. Материалы Всероссийской научной конференции 19-21.12. 1995 г. – С.Петербург, 1995. – С.132-133.
12. Елисеев О.М. Изолированная систолическая гипертония у пожилых // Тер. архив. – 1999. – №9. – С.24-28.
13. Емельянова Е.А. Организация медицинской помощи лицам пожилого и старческого возраста // Здравоохранение. – 1999. – №5. – С.36-39.
14. Капелько В.И. Значимость диастолы желудочков в диагностике заболеваний сердца // Кардиология. – 1991. – №5. – С.102-105.
15. Козлова В.Г., Громов В.Л., Балкаров И.М. и др. Поражение почек и артериальная гипертония у лиц пожилого и старческого возраста // Тер. архив. – 1996. – №6. – С.53-55.
16. Коркушко О.В. Клиническая кардиология в гериатрии. – М., 1985. – 160с.
17. Коркушко О.В., Коваленко А.Н. Система свёртывания крови при старении. – Киев, 1988. – 216с.
18. Комиссаренко И.А., Лазебник Л.Б., Милукова О.М., Преображенская И.Н. Клиника изолиро-

- ванной систолической гипертонии у больных пожилого и старческого возраста // 4 Международная научно-практическая конференция "Пожилой больной. Качество жизни". Тезисы конференции. – М., 1999. – Клиническая медицина. – 1999. – №3. – С.51.
19. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Милюкова О.М. Распространённость, клиника и лечение систолической артериальной гипертонии у пожилых // Международная конференция по вопросам медицинского и социального обслуживания лиц пожилого и старческого возраста, посвящённая 20-летию Ульяновской комплексной программы "Забота". Сборник статей и тезисов докладов. – Ульяновск, 1997. – С.114.
 20. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Ролик Н.Л. Артериальная гипертония у больных пожилого и старческого возраста: этиология, клиника, диагностика, лечение // Клиническая медицина. – 1997. – №12. – С.8-14.
 21. Мелентьев А.С., Гасилин В.С., Гусев Е.И. и др. Гериатрические аспекты внутренних болезней. – М., 1995. – 394с.
 22. Мелентьев А.С., Рылова А.К. Артериальная гипертония как проблема гериатрической практики // ТОП – Медицина. – 6(1997)5. – С.22-25.
 23. Недоступ А.В., Фёдорова В.И., Дмитриев К.В. Лабильная артериальная гипертония пожилых: клинические особенности, подходы к лечению // Российский медицинский журнал. – 1998. – №3. – С.11-14.
 24. Николаева А.В. Внутрисердечная гемодинамика у лиц пожилого и старческого возраста // 1 Российский съезд геронтологов и гериатров. Сборник тезисов и статей. – Самара, 1999. – С.261.
 25. Об основных тенденциях развития демографической ситуации в России до 2010 г. (доклад) // Здоровоохранение Российской Федерации. – 1998. – №4. – С.21-26.
 26. Перфильева Г.М. Старение населения: проблемы, потребности, пути решения // Медицинская помощь. – 1998. – №4. – С.4-6.
 27. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Гипертоническая болезнь у пожилых лиц: распространённость и особенности медикаментозной терапии // 4 Международная научно-практическая конференция "Пожилой больной. Качество жизни". Тезисы конференции. – М., 1999. – Клиническая геронтология. – 1999. – №3. – С.58.
 28. Смоленский В.С. Атеросклеротическая артериальная гипертония // Клиническая геронтология. – 1997. – №4. – С.27-31.
 29. Токарь А.В. Артериальная гипертония и возраст. – Киев, 1977. – 143с.
 30. Токарь А.В., Ена Л.М., Рудая Э.С. и др. Система ренин-ангиотензин-альдостерон при артериальной гипертонии в старости // Вестник АМН СССР. – 1984. – №3. – С.40-45.
 31. Токарь А.В. Механизмы повышения артериального давления в старости // Физиологический журнал. – 1984. – Т.30. – №1. – С.64-69.
 32. Токарь А.В., Ена Л.М., Захариева С.К. и др. Артериальная гипертония как проблема возраста // Геронтология и гериатрия. Возрастная патология сердечно-сосудистой системы. Ежегодник. – Киев, 1989. – С.98-103.
 33. Умаров А.А. Гемодинамика при артериальных гипертониях старших возрастов и её изменения под влиянием обзидана: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1989.
 34. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение / Пер. с англ. Н.М. Верич. – М., 1985. – 463с.
 35. Цфасман А.З. Систолическая гипертония у людей старших возрастов. – М., 1985. – 160с.
 36. Чеботарёв Д.Ф. Гериатрия в клинике внутренних болезней. – Киев, 1977. – 303с.
 37. Шустов С.Б., Яковлев В.А., Баранов В.Л., Карлов В.А. Артериальные гипертонии. – СПб., 1997. – 320с.
 38. Abate G., Zito M., Puddu G.M., Iorio A.Di. Considerazioni fisiopatologiche ed implicazioni terapeutiche nella ipertensione arteriosa nell'anziano // Giorn. Geront. – 1996. – Vol.44. – P.273-317.
 39. Bass M. High blood pressure in the elderly // Lancet. – 1985. – Vol.2. – N.8454. – P.554-555.
 40. Buch T.L. The epidemiology of cardiovascular disease in older persons // Aging Clin. Exp. Res. – 1991. – Vol.3. – P.3.
 41. Ferrario C.M. The renin-angiotensin system: Importance in physiology and pathology // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1990. – Vol.15. – P.1-5.
 42. Gagnon D.R., Zhang T.J., Brand F.N. et al. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease – The Framingham Study: a 34-year follow-up // Am. Heart J. – 1994. – Vol.127. – P.674-682.
 43. Galderisi M., Celentano A., Tammaro P. et al. Left ventricular hypertrophy, compliance and ventricular filling // Int. Med. Res. – 1991. – Vol.19(2). – P.103-111.
 44. Grodzicki T., Michalewicz L., Messerli F.H. Aging and Essential Hypertension // Am. J. Hypertens. – 1998. – Vol.11. – P.425-429.
 45. Harlan W.R., Hull A.L., Schmouder R.L. et al. Blood pressure and nutrition in adults – The national health and nutrition examination survey // Am. J. Epidemiol. – 1984. – Vol.120. – P.17-28.
 46. Harold S., Facc, Michel E. et al. Systolic blood pressure revisited // JACC. – June 1997. – Vol.29. – N.7. – P.1407-1413.
 47. Ingram M. Russia faces demographic crisis // BMJ. – August 1996. – Vol.313. – P.385.
 48. Jullus S. White coat hypertension: a follow-up // Clinical experimental hypertension. – 1992. – A14. – P. 45-53.
 49. Kannel W., Gordon T. Evaluation of cardiovascular risk in the elderly: the Framingham Study // Bulletin of the New York Academy of Medicine. – 1978. – Vol.54. – P.573-591.
 50. Kiyohara Y., Ueda K., Hasuo Y. et al. Hematocrit as a risk factor of cerebral infarction: long-term prospective population survey in a Japanese rural community // Stroke. – 1986. – Vol.17. – P.687-692.
 51. Klein A.L., Burtstow D.J., Tajik A.J. et al. Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons // Mayo. Clin. Proc. – 1994. – Vol.69. – P.212-224.
 52. Lepakhin V. Cardiovascular effects of enalapril treatment in patients with hypertrophy // Europ. Heart. J. – 1991. – Vol.12. – P.127.
 53. Lowik M.R.H., Odink J., Kok F.J., Ockhuizen T. Hematocrit and cardiovascular risk factors among elderly men and women // Gerontology. – 1992. – Vol.38. – P.205-213.
 54. Lowe G.D.O., Forbes C.D. Blood rheology and thrombosis // Clin. Haematol. – 1981. – Vol.10. – P.343-367.
 55. Palatini P., Visentin P., Mormino P. et al. Structural abnormalities and not diastolic dysfunction are the earliest left ventricular changes in hypertension // Am. J. Hypertens. – 1998. – Vol.11. – P.147-154.

56. Prisant L.M. Ambulatory blood pressure monitoring and echocardiographic left ventricular wall thickness and mass // *Am. J. Hypertens.* – 1990. – Vol.3-p. – P.81-89.
 57. Raccaud O., Wacber B., Petrillo A. et al. Ambulatory blood pressure monitoring as means to avoid overtreatment of elderly hypertensive patients // *Gerontology.* – 1992. – Vol.38. – P.99-104.
 58. Rowe J.W. Systolic hypertension in the elderly // *New England journal of medicine.* – 1983. – Vol.309. – P.1246-1247.
 59. Schmid-Schonbein G.W., Murakami H. Blood flow in contracting arterioles // *Int. J. Microcirc. – Clin. Exp.* – 1985. – Vol.4. – N.4. – P.311-329.
 60. Simpeo M. *Arterial Hypertension.* Berlin: de Gruyter. – 1996. – 356p.
 61. Staessen J.A., Amery A., Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly // *J. Hypertens.* – 1990. – Vol.8. – P.393-405.
 62. Staessen J.A., Byttebier G., Buntinx F. et al. Blood pressure monitoring in hypertension. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement // *JAMA.* – October 1997. – 1. – Vol.278. – N.13. – P.1065-1072.
 63. Staessen S.A. Ambulatory blood pressure in normotensive subjects: results from international database // *J. Hypertens.* – 1994. – Vol.12(suppl.7). – P.1-2.
 64. *The Merck Manual of Geriatrics* / Eds W.B. Abrams, M.H. Beers, R. Berkow. – New York, 1995. – P.494-513.
 65. White W.B. Assessment of four ambulatory monitors and measurements by clinicians versus intraarterial blood pressure at rest and during exercise // *Am. J. Cardiol.* – 1990. – Vol.65. – P.60-66.
 66. WHO Technical Report Series. Arterial hypertension: report of a WHO Expert Committee. – 1978. – N.628. – P.9.
 67. Wiinberg N., Hoegholm A., Christensen H.R. et al. 24-h ambulatory blood pressure in 352 normal Danish subjects, relation to age and gender // *Am. J. Hypertens.* – 1995. – Vol.8. – P.978-996.
-

Оригинальные исследования

© ЗАЛЕВСКИЙ А.А. –
УДК 616.329-089

ОПЕРАЦИЯ АНТИРЕФЛЮКСА ПРИ ВРОЖДЕННОМ КОРОТКОМ ПИЩЕВОДЕ

А.А. Залевский.

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор – акад. АН ВШ проф. В.И. Прохоренков; кафедра общей хирургии, зав. – проф. М.И. Гульман; дорожная больница станции Красноярск, гл. врач – Ю.Н. Балабаев)

Резюме. В статье дано описание методики формирования оригинального пликационного антирефлюксного механизма при врожденном коротком пищеводе, иллюстрированное рисунками, отражающими основные этапы операции, которая выполняется через доступ к заднему средостению, разработанный автором статьи.

Врожденный короткий пищевод (ВКП) или грудной желудок (ГЖ) является следствием аномальной эмбриональной закладки кардиальной области пищеварительного тракта и задержки роста пищевода на ранних этапах эмбрионального развития [4, цитата]. В результате значительная часть желудка остается в средостении после рождения ребенка и не опускается в живот в процессе его взросления.

В месте перехода грудной части желудка в брюшную в кольце пищеводного отверстия диафрагмы (КПОД) образуется небольшое по протяженности сужение или “талиа желудка” (ТЖ), которая сращена с КПОД тяжами соединительной ткани. Грыжевой мешок отсутствует. Этот признак помогает дифференцировать ВКП от приобретенного укороченного пищевода (УП).

Различают 2 степени УП. При 1-й степени укорочения кардия находится над диафрагмой не выше 4 см, при 2-й – выше 4 см [5]. Эта классификация целесообразна и при ВКП у взрослых больных. Тем более что, до момента операции не всегда удается установить причину его укорочения.

Тяжелым осложнением ВКП являются: патологический желудочно-пищеводный рефлюкс (ЖПР) и рефлюкс-эзофагит (РЭ), обусловленные отсутствием угла Гиса и клапана Губарева в пищеводно-желудочном переходе. Нижний пищеводный сфинктер, являющийся в этом случае единственным компонентом запирающей функции кардии, изначально слаб и не может сдерживать ЖПР [4].

Существовали различные представления о месте расположения клапанного механизма. В зависимости от этих представлений предпринимались соответствующие хирургические приемы и операции, направленные на восстановление его функции. Их можно разделить на 6 групп.

1) Высокая мобилизация и неременное низведение кардии под диафрагму, фиксация ее к КПОД и сужение КПОД сшиванием диафрагмальных ножек. Сторонники этих операций считали, что мышечное КПОД является носителем клапанной функции [6]. Из-за травматичности, высокого процента рецидивов РЭ многими хирургами эти операции оставлены.

2) Создание искусственного пищеводного отверстия диафрагмы впереди естественного в более высокой ее точке, что позволяет выиграть 1-2 см при низведении кардии под диафрагму и уменьшить натяжение мобилизованного пищевода [3, 12].

3) Операции с низведением кардии под диафрагму и формированием острого угла Гиса путем сшивания нижнего отдела пищевода с дном желудка. При этом, для достижения свободного низведения кардии, пищевод мобилизуют до дуги аорты и даже до купола плевры [4].

С.Я. Долецкий [1] был противником мобилизации пищевода и насильственного низведения кардии под диафрагму у детей и считал эти попытки, на основании своего опыта, обреченными на неудачу.

Gatzinsky P., Bergh N.P. [9] отмечали худшие результаты хирургического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы у больных с УП, когда применялась высокая его мобилизация и низведение кардии под диафрагму.

4) Удлинение ВКП при помощи пластических операций на желудке:

– операция Collis J.L. [8, 14, 17], заключающаяся в рассечении большой кривизны желудка вдоль оси пищевода и ушивании краев разреза двухрядным швом с последующим перемещением отсеченной большой кривизны под диафрагму.

– операция удлинения пищевода и создания антирефлюксного клапана в желудке за счет рассечения его через малую кривизну параллельно большой кривизне [7]. Эта операция еще менее логична и более травматична. Для ее осуществления необходимо выполнить левостороннюю заднебоковую торакотомию, диафрагмотомию, мобилизовать малую кривизну желудка и рассечь через нее желудок в поперечном направлении.

В названии этих операций допущена неточность, имеющая принципиальное значение. Суть ее в том, что удлиняют не сам пищевод, а грудную часть желудка, за счет рассечения брюшной его части. Длина пищевода при этом остается неизменной.

Обе эти операции выполняют из заднебокового трансплеврального или торакоабдоминального доступов с рассечением диафрагмы и мобилизацией пищевода до уровня нижней легочной вены. Кардия остается в грудной полости. Получается, что желудок рассекают только ради создания антирефлюксного механизма не имеющего четких конструктивных элементов и ориентиров. Антирефлюксная функция его также не надежна. Рецидивы РЭ после этих операций составляют 15-18%, а ЖПР около 50% [13]. Вероятно, поэтому операцию Collis модифицировали, дополняя фундопликацией по Nissen или Belsey-Mark IV. Антирефлюксный клапан при этом формируют на уровне кардии и оставляют ее в грудной полости. Рецидивы ЖПР после модифицированных операций достигали 30-46% [13].

Кроме того, что операция Collis очень травматична, всегда присутствует опасность несостоятельности швов желудка. В связи с этим в последние годы появилась модификация – “нерассеченный” Collis с фундопликацией по Ниссену [10,16]. После аппаратного или ручного прошивания большой кривизны желудка ее не рассекают, а обортывают в виде манжетки вокруг трубки, сформированной после прошивания. После этой операции желудок сильно деформирован. Его секреторная и моторная функции нарушены. Это отрицательно отражается на самочувствии и качестве жизни больного.

5) Фундопликация по Nissen-Rossetti из трансплеврального или трансабдоминального доступов с оставлением манжетки, сформированной вокруг нижнего отдела пищевода, в средостении. Эта операция не стала популярной из-за низкой антирефлюксной эффективности (64%), частой послеоперационной дисфагии и других осложнений [15].

6) Резекция нижней трети пищевода с созданием пищеводно-желудочного анастомоза и пилоропластикой по Lortat- Jacob J.L. [11] применялась при ВКП и УП, осложненных РЭ III степени, т.е. рубцовой стриктурой дистального его отдела. Проведенный анализ результатов операции в позднем послеоперационном периоде показал, что ЖПР рецидивировал в 41,5%, а РЭ – в 8,3% случаев оперированных [18]. Такое расхождение обусловлено снижением кислотности желудочного

сока после пересечения стволов блуждающих нервов, когда ЖПР не сопровождается ферментативной агрессией и РЭ.

Все эти операции выполняют как открытым, так и эндоскопическим методами. Они не лишены осложнений в раннем послеоперационном периоде (дисфагия, атония желудка, кровотечения, медиастинит и др.) и отдаленном (стойкая дисфагия, нарушение опорожнения желудка, рецидивы РЭ).

Материалы и методы

Учитывая все выше сказанное, мною была разработана в эксперименте и выполнена в клинике новая операция при ВКП. Ее методика состоит из двух основных частей: малотравматичного переднего внеплеврального доступа к наддиафрагмальному отделу заднего средостения (Приоритет от 02.06.1998) и процедуры анатомичного формирования пликационного антирефлюксного механизма из стенок желудка на уровне КПОД (Приоритет от 10.06.99).

Методика операции

Положение больного на спине. Наркоз эндотрахеальный с ИВЛ. Кожный разрез по VI межреберью между левой среднеключичной линией и краем грудины с поворотом вниз до конца мечевидного отростка (рис.1). Подробное описание доступа опубликовано в печати [2].



Рис.1. Линия кожного разреза операционного доступа

На расстоянии 0,5 см кпереди от переднебоковых дуг КПОД ее прошивают двумя лигатурами №5 и берут их на зажимы. При их натяжении КПОД смещается кпереди и книзу, а диафрагма образует поперечную складку. Ее рассекают по осевой линии на 1,0 см и в отверстие вводят препапарочный марлевый тупфер на зажиме Микулича. Прижимая его к диафрагме снизу, отводят кзади переднюю стенку желудка. При этом растягивают и рассекают сращения между КПОД и ТЖ. Тупфер извлекают из раны. Отверстие в диафрагме ушивают.

Боковые дуги ТЖ прошивают поперечными серозно-мышечными швами и смещают их кзади вдоль ножек диафрагмы так, чтобы сближенные передняя и задняя стенки дугообразно, но без натяжения, облегли преаортальную клетчатку (рис.2).

Переднюю стенку БЖ, вовлеченную в КПОД в результате смещения ТЖ кзади, сшивают с его краями (рис.3). Над ТЖ на передней стенке ГЖ

при помощи продольных стежков серозно-мышечных швов, ширина которых по бокам 0,5 см, а по середине 1,0-1,5 см, формируют инвагинированную поперечную складку. Точки прошивания обозначены кружками (рис.3).



Рис.2. Схема операции на этапе сшивания боковых отделов ТЖ с ножками диафрагмы

Губовидный край инвагинированной поперечной складки герметично прилегает к задней стенке желудка и разделяет его полость на грудную и брюшную части (рис.4).



Рис.3. Схема операции на этапе сшивания передней стенки БЖ с КЛОД



Рис.4. Схема операции после завершения формирования антирефлюксного механизма

Сближенные стенки ТЖ и поперечная складка образуют антирефлюксный клапан (рис.5). Он функционирует подобно клапану Губарева. В БЖ пища проходит через него порциально. При скоплении газа в БЖ или рвоте, ткани образующие клапан, растягиваются. Поперечная складка, в силу подвижности, разворачивается кверху и открывает выход содержимому БЖ в ГЖ и в пищевод. Завершают операцию дренированием средостения через подреберье у левого края прямой мышцы живота силиконовым трубчатым дренажом с боковыми отверстиями. Дренаж подключают к подводному клапану. Операционную рану ушивают послойно наглухо. Операция и послеоперационное ведение больного проходят без назогастрального зонда. Удаляют дренаж к концу первых или на вторые сутки после операции по показаниям.

Результаты и обсуждение

По обсуждаемой методике выполнены операции 3 больным. Результаты отличные. Осложнений в процессе операции и в послеоперационном периоде не было.



Рис.5. Схема желудка в сагитальном сечении после операции антирефлюкса. Краткие обозначения: А) кардия, Б) грудной желудок, В) брюшной желудок, Г) кольцо пищевода с антирефлюксным клапаном, Д) диафрагма, Е) поджелудочная железа

Пример из практики. Больной П. 17 лет (ист. б-ни № 3288) поступил на оперативное лечение в 1-е хирургическое отделение дорожной больницы ст. Красноярск 23.11.98 г. с диагнозом: "Врожденный короткий пищевод (укорочение 7,0-7,5 см), недостаточность кардии, язвенный рефлюкс-эзофагит резистентный к консервативной терапии, формирующаяся стриктура дистального отдела пищевода".

Из анамнеза выяснено, что отрыжка и изжога беспокоят с раннего детства. Последние 2 года изжога стала мучительной, появились боли за грудиной, дисфагия. Спит только сидя. Стал худеть.

С 30.10 по 19.11.98 г находился на стационарном лечении в гастро-энтерологическом терапевтическом отделении дорожной больницы. При ФЭГС выявлен короткий пищевод, язвенный эзофагит по всей окружности средней и нижней трети пищевода, сужение просвета в нижней трети пищевода до 0,8 см. Слизистая с множественными язвами и налетом фибрина, легко ранима, кровоточива. Получал лечение антацидными, обволакивающими, противовоспалительными, антигистаминными, обезболивающими препаратами и жидкую щадящую диету. По окончании курса лечения проведено контрольное эндоскопическое исследование. Состояние слизистой пищевода осталось прежним. Положительной динамики РЭ не отмечено.

Диагноз подтвержден при рентгенологическом исследовании пищевода и желудка с контрастированием сернокислым барием. Укорочение пищевода 6,5-7,0 см, т.е. - 2 степени (рис.6).



Рис.6. Больной П. Рентгенограмма пищевода и желудка с контрастированием перед операцией.

Обозначения.

А - кардия.

Б - грудной желудок.

В - брюшной желудок.

Г - "талия желудка".

Перед выпиской из терапевтического отделения больной осмотрен хирургом. Диагноз не вызвал сомнения.

Предложено хирургическое лечение. Согласие на операцию больного и его родителей получено.

25.11.98г, под эндотрахеальным наркозом с ИВЛ, больному была выполнена операция по выше описанной методике. С первого дня после операции больной спит лежа на спине и на боку. Изжога исчезла также со дня операции. Стал ходить через сутки после операции. Боли при глотании и дисфагия постепенно уменьшались и полностью исчезли через 2 недели после операции. Через 12 дней после операции проведено контрольное рентгенологическое исследование пищевода и желудка с пробой Вальсальвы в положении Тренделенбурга. Отмечено улучшение проходимости пищевода и хорошая функция антирефлюксного клапана (рис.7,8).



Рис. 7. Рентгенограмма желудка и пищевода того же больного на 12 день после операции. Момент продвижения контрастной массы через антирефлюксный клапан, обозначенный стрелкой



Рис. 8. Рентгенограмма в динамике. Проба Вальсальвы в конце акта глотания в положении Тренделенбурга. Ретроградного движения контрастной массы из желудка нет. Клапан предотвращает ЖПР

Повторное исследование проведено 17.03.99г, т.е. почти через 3 месяца после операции. Изжоги и болей при глотании нет. Иногда возникала легкая дисфагия при глотании грубой пищи. Спит в горизонтальном положении всю ночь. Прибавил в весе на 3,5 кг. Качество жизни улучшилось. Возросла жизненная активность. Возвратился к учебе в техникуме.

При контрольном эндоскопическом исследовании признаков РЭ не выявлено. Слизистая бледно-розовая. Просвет дистального отдела пищевода расширился до 1,2 см, ЖПР нет. Кардия смыкается. На границе грудного и абдоминального отделов желудка передняя и задняя стенки сближены. На передней стенке губовидная поперечная складка, перекрывающая просвет желудка спереди назад. При нагнетании в желудок воздуха складка отдалается от задней стенки желудка и открывает поперечный щелевидный проход.

Таким образом, антирефлюксный пликационный клапан, сформированный между грудной и брюшной частью желудка из его стенок по вышеописанной методике, предотвращает патологический кислый ЖПР при ВКП. Операция отличается относительно малой травматичностью, т.к. выполняют ее из менее травматичного хирургического доступа, не прибегают к мобилизации пищевода и низведению кардии под диафрагму.

ANTIREFLUX OPERATION IN CASE OF CONGENITAL SHORT ESOPHAGUS

A.A. Zalevsky

(Krasnoyarsk Medical Academy)

The article describes the method of forming in case of congenital short esophagus, the report is illustrated with drawings, showing basic stages of the operation performed through access to the mediastinum, worked out by the author.

Литература

1. Долецкий С. Я. Диафрагмальные грыжи у детей. — М., 1960.
2. Залевский А.А. Передний межплевральный доступ к заднему средостению // Сиб. мед. журн. (Иркутск). — 1999. — №1. — С.30.
3. Каншин Н.Н. К технике операции при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы // Вестн. хир. — 1966. — Т.96, №3. — С.138.
4. Петровский Б.В., Каншин Н.Н., Николаев Н.О. Хирургия диафрагмы. — М.: Л. отд., 1966.
5. Шалимов А.А., Саенко В.Ф., Шалимов С.А. Хирургия пищевода. — М.: Медицина, 1975. — С.112
6. Allison P.R. Reflux esophagitis, sliding hiatal hernia, and anatomy of repair. Surg. Gynec. Obstet. — 1951. Vol.92. — P.419.
7. Bingham J. W. Hiatus Hernia Repair Combined with the Construction of an Anti-reflux Valve in the Stomach // Brit.J.Surg. — 1977. — Vol.64, N.7. — P.460-465.
8. Collis J. L. An operation for hiatus hernia with short oesophagus // Thorax. — 1957. — Vol.12, N.3. — P.181-188.
9. Gatzinsky P., Bergh N.P. Hiatal Hernia and Shortened Oesophagus // Acta chir. Scand. — 1979. — Vol.145, N.3. — P.159-166.
10. Kauser W.K., Peters J.H., De Mester T.R. et al. A tailored approach to antireflux surgery // J.Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1995. — Vol.110, N.1. — P.141-146, discussion 146-147.
11. Lortat-Jacob J.L., Moillard J. N. Le traitement chirurgical des hiatales, brachyoesophagus // Presse med. — 1957. — Vol.65, N.20. — P.455-456.
12. Mammoni O.N. Esophagitis por refluxo. Bases para su tratamiento quirurgico // Pren. Med. Argent. — 1969. — Vol.17. — P.783-785.
13. Orringen M.B., Sloan H. Combined Collis-Nissen Reconstruction of the Esophagogastric Junction // Ann. Thorac. Surg. — 1978. — Vol.25, N.1. — P.16-21.
14. Paris F., Benoges A., Ridocci M.T. et al. Allogement oesophagien avec le "stappler" ET valvuloplastie cjmme operation anti-reflux // Ann. Chir-thorac. Cardiovasc. — 1977. — Vol.16, N.4. — P.335-341.
15. Patti M. G., Arcurito M., Feo C.W. et al. An analysis of operations for gastro-esophageal reflux disease: identifying the important technical elements // Arch. Surg. — 1998. — P.133-136.
16. Pera M., Deschamps C., Taillefer R., Duranceau A. Uncut Collis-Nissen gastroplasty: early functional results // Ann. Thorac. Surg. — 1995. — Vol.60, N.4. — P.915-920.
17. Swanstrom L.L., Marcus D.R., Galoway G.Q. Laparoscopic Collis gastroplasty is the treatment of choice for the shortened esophagus (see comments) // Am.J.Surg. — 1996. — Vol.171, N.5. — P.477-481.
18. Vinciqueura G., Pincione F., Jsoppi E et al. Litramento chirurgico dell' ernia latale // Minerva dietal. Gastroenterol. — 1985. — Vol.31, N.3. — P.531-532.

ОСОБЕННОСТИ АКТИВНОСТИ НАД(Ф)-ЗАВИСИМЫХ ДЕГИДРОГЕНАЗ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

А.А. Савченко, Е.В. Крюкова, В.Т. Манчук, В.Н. Панфилова.

(Институт медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск; директор – д.м.н., проф. В.Т. Манчук)

Резюме. Исследовались особенности активности метаболических ферментов в лимфоцитах крови у больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) и среди здоровых детей и подростков. Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови определяли билюминесцентным методом. Анализ полученных результатов показал, что выявленные нарушения в метаболизме лимфоцитов связаны с ингибированием начальных стадий гликолиза и окислительных реакций пентозофосфатного цикла, а также разнонаправленными изменениями активности дегидрогеназных реакций цикла трикарбоновых кислот, активации реакций анаболизма липидов и ингибировании ряда реакций аминокислотного обмена. В лимфоцитах крови больных ИЗСД снижается уровень антиоксидантной защиты, что дополнительно ухудшает физиологическое и функциональное состояние иммунокомпетентных клеток.

Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний в детском возрасте с ранним развитием осложнений. Ежегодно число больных увеличивается на 5-7%, а каждые 12-15 лет – удваивается [1]. Ситуация осложняется тем, что заместительная терапия не останавливает прогрессирования данного патологического процесса. В связи с этим повышается актуальность углубленного изучения нарушения обмена веществ в динамике развития ИЗСД.

Известно, что причиной развития ИЗСД являются аутоиммунные реакции к β -клеткам островков Лангерганса поджелудочной железы [2]. Причем, основную роль в реализации данной аутоиммунной реакции играют лимфоциты. Между тем, лимфоциты являясь основными эффекторами иммунитета, имеют богатый набор рецепторов, через которые осуществляется регуляция их функциональной активности [3,15]. Разнообразие и выраженная интенсивность метаболических реакций в иммунокомпетентных клетках, четкая зависимость синтетических и энергетических процессов от гормонального статуса организма позволяет использовать лимфоциты периферической крови в качестве объекта исследования нарушения внутриклеточного обмена веществ при ИЗСД.

Таким образом, целью данного исследования явилось изучение активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови у детей и подростков с ИЗСД.

Материалы и методы

Обследовано 93 детей и подростков в возрасте от 7 до 17 лет с ИЗСД, находившихся на стационарном лечении в эндокринологических отделениях Краевой детской клинической больницы и Института медицинских проблем Севера СО РАМН. Группу контроля составили 99 здоровых детей и подростков в том же возрастном диапазоне.

Все дети получали человеческий рекомбинантный инсулин в дозе от 0,32 до 1,45 Ед/кг по интенсифицированной схеме. Степень компенсации за последние 3 месяца контролировали по уровню гликозилированного гемоглобина (от 6,4 до 15,5 независимо от длительности заболевания). Все дети были осмотрены узкими специалистами для раннего выявления осложнений и сопутствующих заболеваний (окулист, невропатолог, кардиолог, ЛОР-врач, стоматолог, ортопед).

Выделение общей фракции лимфоцитов осуществляли по общепринятому методу в градиенте плотности фиколл-верографина с последующей очисткой от прилипающих клеток [8]. Определение активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах проводили билюминесцентным методом [6]. Данным методом определялась активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), прямой и обратной реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и Обр.ЛДГ), прямой и обратной реакции малатдегидрогеназы (МДГ и Обр.МДГ), прямой и обратной реакции НАД(Ф)-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФГДГ и

Обр.НАДФГДГ), прямой и обратной реакции НАД-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ и Обр.НАДГДГ), НАД- и НАД(Ф)-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ) и глутатионредуктазы (ГР). Активность дегидрогеназ выражали в ферментативных единицах ($1E = 1 \text{ мкмоль/мин}$ [7]) на 10.000 клеток.

Для всех полученных данных определяли среднее арифметическое значение (X) и ошибку средней арифметической (m). Проверку гипотезы о статистической достоверности двух выборок проводили с помощью критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Обнаружено, что у детей и подростков с ИЗСД значительно снижена активность Г6ФДГ, ГЗФДГ, аэробной реакции ЛДГ, НАДИЦДГ, ГР, Обр.НАДГДГ и Обр.НАДФГДГ лимфоцитов, но повышен уровень МДГ, НАДФМДГ, НАДФГДГ, НАДФИЦДГ, анаэробной реакции ЛДГ и Обр.МДГ (табл.1).

Таблица 1
Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ (мкЕ) лимфоцитов крови у детей и подростков с ИЗСД ($X \pm m$)

Показатели	Здоровые N=99	ИЗСД N=93	P
Г6ФДГ	6,87±0,71	0,02±0,002	<0,001
ГЗФДГ	0,81±0,13	0,01±0,001	<0,001
ЛДГ	18,13±2,14	6,03±0,85	<0,001
МДГ	45,79±4,62	119,06±23,23	<0,01
НАДФМДГ	7,01±0,94	9,12±0,82	<0,1
НАДФГДГ	0,34±0,06	0,77±0,14	<0,01
НАДГДГ	2,17±0,36	1,98±0,29	
НАДИЦДГ	1,65±0,28	1,03±0,15	<0,1
НАДФИЦДГ	12,35±1,26	162,10±42,48	<0,001
Обр.ЛДГ	13,26±2,06	50,92±9,27	<0,001
Обр.МДГ	81,41±10,21	133,09±15,38	<0,01
ГР	7,76±0,88	3,54±0,70	<0,001
Обр.НАДГДГ	79,37±9,72	52,84±7,55	<0,05
Обр.НАДФГДГ	86,90±10,21	36,66±4,35	<0,001

Исследуемые НАД(Ф)-зависимые дегидрогеназы находятся на разных метаболических путях лимфоцитов, следовательно, по их активности можно судить об особенностях различных сторон внутриклеточного обмена веществ при данной патологии. Так, Г6ФДГ является инициализирующим и ключевым ферментом пентозофосфатного пути, конечные продукты которого (НАДФН и рибозо-5-фосфат) участвуют во многих реакциях макромолекулярного синтеза [4,14]. Снижение активности данного метаболического фермента в лимфоцитах больных ИЗСД предполагает пониженную наработку указанных интермедиатов. Естественно, что интеграционные процессы клеточного метаболизма позволяют компенсировать отдельные звенья, функционирование которых по разным причинам не достаточно для поддержания оптимального уровня жизнедеятельности клетки. В частности, активность НАДФМДГ в лимфоцитах больных детей повышена. Малик-фермент

восстанавливает НАДФ до НАДФН и является ключевым в анаболических реакциях липидного обмена [7,12]. Причем повышение активности НАДФМДГ проявляется вместе с понижением уровня ГЗФДГ-фермента, участвующего в реакциях катаболизма липидов и осуществляющего перенос продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза [9,11]. Следовательно, в иммунокомпетентных клетках детей и подростков с ИЗСД процессы анаболизма липидов преобладают над их распадом. При снижении активности ГЗФДГ и, соответственно, стимуляции гликолиза продуктами липидного обмена, можно предположить, что имеется снижение субстратного потока по гликолизу, то есть – ингибирование анаэробного дыхания клеток. Однако выраженное увеличение активности анаэробной реакции ЛДГ и Обр.МДГ позволяет предположить существенный синтез восстановленных пиридиннуклеотидов, который в цитоплазматическом компартменте осуществляется преимущественно в реакциях гликолиза.

Следствием предположения о высокой интенсивности гликолиза является вопрос о субстратном источнике, стимулирующем анаэробные процессы в иммунокомпетентных клетках больных ИЗСД. При ИЗСД активизируется альдозоредуктазный путь окисления глюкозы. Это приводит к ингибированию начальных реакций гликолиза, полному исключению из регуляторного контроля фосфофруктокиназы (ключевого фермента гликолиза) и активации окислительно-восстановительных реакций терминального участка гликолиза [5]. Данное предположение подтверждается снижением активности Г6ФДГ (так как при ингибировании гексокиназы понижается синтез глюкозо-6-фосфата) и активацией обратных реакций ЛДГ и МДГ.

Ингибирование окислительных реакций пентозофосфатного цикла в лимфоцитах больных ИЗСД может привести не только к снижению ряда пластических процессов. Известно, что глутатионовая система антиоксидантной защиты тесно взаимосвязана с Г6ФДГ [14]. Поэтому неудивительно, что в лимфоцитах крови при ИЗСД снижается не только Г6ФДГ, но и ГР. Участвует ГР не только в антиоксидантных процессах. Глутатион является одним из важнейших интермедиатов синтеза цистеина, недостаток которого в иммунокомпетентных клетках приводит к развитию иммунодефицитных состояний.

В иммунокомпетентных клетках детей и подростков с ИЗСД выявляются изменения активности не только ферментов цитоплазматического, но и митохондриального компартмента. Однако изменение активности исследуемых оксидоредуктаз цикла трикарбоновых кислот не однонаправлено: повышение активности МДГ и снижение уровня НАДИЦДГ. По-видимому, активация, так же как и ингибирование, субстратного потока по циклу Кребса происходит только на отдельных его участках. Действительно, снижение активности

НАДИЦДГ, отсутствие изменения уровня НАДГДГ в лимфоцитах больных ИЗСД сочетается с активацией НАДФИЦДГ и НАДФГДГ. Данные ферменты определяются как вспомогательные дегидрогеназы лимонного цикла и активируются при снижении НАД-зависимых реакций [7]. Необходимо отметить, что активация МДГ приводит к увеличению синтеза оксалоацетата (ингибитора сукцинатдегидрогеназы), который медленно утилизируется с помощью цитратсинтазы. В связи с этим, для ускорения регенерации инициализирующих субстратов для лимонного цикла большое значение имеют шунтирующие реакции. Как уже отмечалось, в лимфоцитах больных ИЗСД увеличена активность Обр.МДГ и НАДФМДГ. Первый фермент является ключевым в реакциях малат-аспартатного шунта и переносит синтезированный в митохондриях оксалоацетат в цитоплазму клеток [4,10]. Малик-фермент шунтирует цитратсинтазную реакцию и окисляет малат до пирувата [7], что позволяет регенерировать начальные субстраты для цикла трикарбоновых кислот. Кроме того, стимулирующий вклад в субстратный поток по циклу Кребса вносит НАДФГДГ. Данный фермент за счет окислительного дезаминирования глутаминовой кислоты осуществляет поступление продуктов аминокислотного обмена в цикл трикарбоновых кислот [7,13].

Однако выявленные нарушения в реакциях лимонного цикла лимфоцитов детей и подростков

с ИЗСД могут привести не только к снижению энергетических процессов в клетках, но и к нарушениям в аминокислотном обмене. Так, снижение активности НАДИЦДГ и, соответственно, понижение синтеза 2-оксоглутарата, по-видимому, и определяет ингибирование Обр.НАДГДГ и Обр.НАДФГДГ, которые участвуют в обменных реакциях при синтезе ряда аминокислот [13].

Таким образом, у детей и подростков с ИЗСД выявляются выраженные нарушения в метаболизме иммунокомпетентных клеток крови, которые определяются изменениями гормонального статуса организма. Выявленные нарушения в метаболизме лимфоцитов, прежде всего, связаны с ингибированием начальных стадий гликолиза и окислительных реакций пентозофосфатного цикла, а также разнонаправленными изменениями активности дегидрогеназных реакций цикла трикарбоновых кислот. Однако, изменения активности ряда дегидрогеназных реакций митохондриального компартмента являются, вероятно, определяющими в активации реакций анаболизма липидов и ингибировании ряда реакций аминокислотного обмена. Кроме того, в лимфоцитах крови больных ИЗСД снижается, также, уровень антиоксидантной защиты, что дополнительно ухудшает физиологическое и, следовательно, функциональное состояние иммунокомпетентных клеток.

THE PECULARITIES OF NAD(P)-DEPENDENT DEHYDROGENASE ACTIVITIES IN BLOOD LYMPHOCYTES OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

A.A. Savchenko, E.V. Krukova, V.T. Manchuk, V.N. Panfilova

(Institute for Medical Problems of the North, Siberian Division, Russian Academy Sciences, Krasnoyarsk)

The aim of the study is to investigate the activities of metabolic enzymes in blood lymphocytes of patients with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). The studied groups included healthy children and adolescents and patients with IDDM. Activities of NAD(P)-dependent dehydrogenases in blood lymphocytes were tested using bioluminescent method. Analysis of resultants demonstrated that revealed violations in metabolism of lymphocytes are determined by inhibition of initial stages of glycolysis and oxidative reactions of pentose cycle together with opposite alterations of dehydrogenase reaction activities of tricarboxylic acid cycle, activation of anabolism lipide reactions and inhibition of some reactions of aminoacid exchange. Reduction of antioxidant defence level was detected in blood lymphocytes of patients with IDDM that suggests an additional deterioration of physiological and functional state of immunocompetent cells.

Литература

1. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В., Рыжкова С.Г. Эпидемиология инсулинзависимого сахарного диабета // Пробл. эндокринологии. – 1998. – №2. – С.47-51.
2. Жук Е.А., Козлов В.А., Галенок В.А. Особенности синдрома вторичного иммунодефицита при инсулинзависимом сахарном диабете // Иммунология. – 1999. – №1. – С.48-51.
3. Жумагалиева Г. Д., Скрыбина Э.Г., Смирнов В. В. и др. Инсулинсвязывающая активность иммунокомпетентных клеток у детей с сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии. – 1997. – №1. – С.9-11.
4. Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. Биологическая химия. – М.: Высшая школа. 1998. – С.479.
5. Мусил Я. Основы биохимии патологических процессов. – М.: Медицина, 1985. – С.432.
6. Савченко А.А., Сунцова Л.Н. Высокочувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови человека биoluminesцентным методом // Лаб. дело. – 1989. – №11. – С.23-25.
7. Строев Е.А. Биологическая химия. – М.: Высш. школа. – 1986. – С.479.
8. Boyum A. Isolation of lymphocytes from blood and bone marrow // Scand.J.Clin.Lab.Invest. – 1968. – Vol.21, Suppl.97. – P.77-80.
9. Fahien L.A., Laboy J.I., Din Z.Z. et al. Ability of cytosolic malate dehydrogenase and lactate dehydro-

- genase to increase the ratio of NADPH to NADH oxidation by cytosolic glycerol-3-phosphate dehydrogenase // Arch. Biochem. Biophys. – 1999. – Vol.364, N.2. – P.185-194.
10. Geck M.K., Kirsch J.F. A novel, definitive test for substrate channeling illustrated with the aspartate aminotransferase/malate dehydrogenase system // Biochemistry. – 1999. – Vol.38, N.25. – P.8032-8037.
 11. Hwang K., Jeong D.W., Lee J.W. et al. Alteration of the NAD⁺/NADH ratio in CHO cells by stable transfection with human cytosolic glycerol-3-phosphate dehydrogenase: resistance to oxidative stress // Mol. Cells. – 1999. – Vol.9, N.4. – P.429-435.
 12. Malini T., Arunakaran J., Aruldas M.M., Govindarajulu P. Effects of piperine on the lipid composition and enzymes of the pyruvate-malate cycle in the testis of the rat in vivo // Biochem. Mol. Biol.Int. – 1999. – Vol.47, N.3. – P.537-545.
 13. Meade D., Chess C., Welburne T.C. Glutamate transport and cellular glutamine metabolism: regulation in LLC-PK1 vs. LLC-PC1-F+ cell lines // Am.J.Physiol. – 1998. – Vol.274, N.6(Pt.1). – P.1616-1624.
 14. Tian W.N., Braunsyein L.D., Pang J. et al. Importance of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity for cell growth // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol.273, N.17. – P.10609-10617.
 15. Vorobiev D.V., Vetrova E.G., Larina I.M. et al. Energy substrates, hormone responses and glucocorticoid binding in lymphocytes during intense physical exercise in humans following phosphocreatine administration // Eur. J. Appl. Physiol. – 1996. – Vol.74, N.6. – P.534-540.

© СМЕРНОВА И.П., КОНОВАЛОВА Т.Т., ГРИНШТЕЙН Ю.И., МАНЧУК В.Т., ТКАЧЕВА Л.М. –
УДК 616.12-005:615.224

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИПРОФИБРАТА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ В ДОЛГОСРОЧНОМ ПРОСПЕКТИВНОМ НАБЛЮДЕНИИ

И.П. Смирнова, Т.Т. Коновалова, Ю.И. Гринштейн, В.Т. Манчук, Л.М. Ткачева.

(Институт медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, директор – д.м.н., проф. В.Т. Манчук, лаборатория этногенетических и метаболических проблем нормы и патологии, зав. – д.б.н. В.В. Фефелова, Красноярская государственная медицинская академия, ректор – акад. АН ВШ проф. В.И. Прохоренков, кафедра терапии ФУВ, зав. – д.м.н. проф. Ю.И. Гринштейн)

Резюме. Изучен мониторинг липидных спектров плазмы и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Проведено сравнение показателей больных ИБС с группой здоровых лиц, через 21 день, 3, 6, 12 месяцев приема ципрофибрата. Липидный статус у больных исходно: гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, активный липогенез, снижение процессов эстерификации холестерина в плазме и окислительной способности липидов, дестабилизация липидной структуры ядра и поверхностного слоя ЛПВП. Через 21 день лечения ципрофибратом формируется ауторегуляторный уровень липидов, близкий к здоровым лицам и остается таковым через 3, 6 и 12 месяцев. В течение 12 месяцев достигнута оптимизация в ключевых звеньях метаболизма липидов. Нормализация липидной структуры ЛПВП создает условия для увеличения обратного транспорта холестерина в печень. Результаты клинического анализа подтверждают гипополипидемическую эффективность ципрофибрата у больных ИБС.

Проблема коронарного атеросклероза остается актуальной в XXI веке в связи с неуклонным ростом заболеваемости, инвалидизации и смертности трудоспособного населения промышленно развитых стран, в том числе и России [1,5,12]. Атеросклероз – многофакторное заболевание. Однако всеобщее признание получила теория патогенеза атеросклероза, связанная с нарушением липидного обмена и развитием дислипидемий [3,12]. Липопротеидная теория базируется на дисбалансе распределения холестерина между от-

дельными классами липопротеидов (ЛП) и тканями. В этой связи изучение физиологической функции ЛП, их роли в патогенезе атеросклероза и коррекции функциональных свойств с целью снижения уровней липидов в сыворотке крови является актуальным [3,11]. Среди известных способов лечения ИБС особое значение придается коррекции дислипидемий с помощью гипополипидемических препаратов. Воздействие на липидный профиль позволяет уменьшить проявления ИБС, отсрочить ее осложнения и увеличить про-

должительность жизни больных [5,12,13,14,15, 16]. За рубежом широко применяются фибраты при полигенных, комбинированных гиперлипидемиях. Ципрофибрат (липанор, фирмы "Sanofi-Chinoïn") – представитель третьего поколения фибратов, существенно снижающий уровень триацилглицеридов (ТАГ) и воздействующий на умеренную гиперхолестеринемия со снижением концентрации холестерина ЛП низкой плотности (ХсЛПНП) и увеличением уровня холестерина ЛП высокой плотности (ХсЛПВП) [3,13,14]. В России имеются единичные сведения по применению ципрофибрата [9], подтверждающие результаты международного опыта. Однако, действие фибратов на липидный и липопротеидный обмен сложно и до конца не выяснено [3]. Поскольку отсутствуют сведения по изучению показателей липидов, наряду с холестерином, составляющих липидную структуру ЛП-частиц и их изменения под влиянием ципрофибрата, необходимо исследование липидного обмена на молекулярном уровне.

Целью настоящего исследования явился мониторинг липидных спектров плазмы и выделенных из нее ЛПВП у больных ИБС, получающих, наряду с традиционным лечением, ципрофибрат в течение 12 месяцев.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 101 больной (76 муж. и 25 жен.) в возрасте 33-69 лет с ИБС стабильной стенокардией II-IV функциональных классов (ФК) и первичной гиперлипидемией. Больные разделены на две группы: первая – больные с ИБС, принимающие ципрофибрат наряду с традиционной терапией (74 чел.), вторая – больные с ИБС, находящиеся только на традиционной терапии без гиполлипидемических препаратов (27 чел.). Группа контроля – практически здоровые лица в возрасте 20-44 лет (75 чел.). Соотношение мужчины/женщины 3:1 во всех группах. Первичную гиперлипидемию устанавливали по наличию высоких показателей общего холестерина (ОХС), триацилглицеридов (ТАГ) в плазме крови, ксантоматоза, клиническим проявлениям атеросклероза и данным семейного анамнеза. Исключались больные с заболеваниями, обуславливающими вторичные нарушения липидного обмена. Кожные ксантомы, липоидная дуга роговицы, желтые стрии ладоней выявлены у 22 больных. Отягощенный семейный анамнез в отношении ИБС, инфаркта миокарда, артериальной гипертензии у кого-либо из родственников первой степени родства имели 82 человека. Диагноз ИБС, стенокардия II ФК установлен у 58 человек, III-IV ФК – у 43 человек при клинико-функциональном исследовании. У 15 больных проведена коронарография, и у всех выявлено наличие коронарного атеросклероза. У 60 больных имеется постинфарктный кардиосклероз. Сочетание ИБС и гипертензивной болезни II стадии по классификации ВОЗ имели 73 человека. У всех больных было получено согласие на участие в данном исследовании.

Для гиполлипидемической терапии применяли ципрофибрат (липанор, фирмы "Sanofi-Chinoïn") в дозе 100 мг в сутки утром после еды. Курс лечения составил 12 месяцев. Контроль за клиническим состоянием больных, биохимическими параметрами крови, липидным профилем проводили исходно, через 21 день, 3, 6 и 12 месяцев. Нагрузочная проба проведена у части больных исходно и через 12 месяцев. К концу года число пролеченных больных в I группе составило 48 человек. Показаний для отмены препарата не было, часть больных выбыла в связи с социально-экономическими трудностями. Для изучения липидных спектров плазмы и ЛПВП использовали венозную кровь, которая забиралась утром натощак после 12-14 часового голодания, с ЭДТА (1 мг/мл). ЛПВП получали путем гепарин-марганцевого осаждения апо-В содержащих липопротеидов [10]. Методом тонкослойной хроматографии с базовым определением общих липидов (по БИО-Л-ТЕСТу), получали липидные спектры [6]. Фракционировали: общие фосфолипиды (ОФЛ), свободный холестерин (СХ), свободные жирные кислоты (СЖК), триацилглицериды (ТАГ), эфиры холестерина (ЭХС), лизофосфатидилхолин (ЛФХ), сфингомиелин (СМ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол (ФС+ФИ), фосфатидилэтанолламин (ФЭ), (рис.1). Хроматограммы денситометрировали в отраженном свете на "Chromoscan-200" (Hitachi). Вычисляли относительное содержание фракций липидов и их концентрацию. О достоверности различий судили по критерию Т.Стьюдента, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

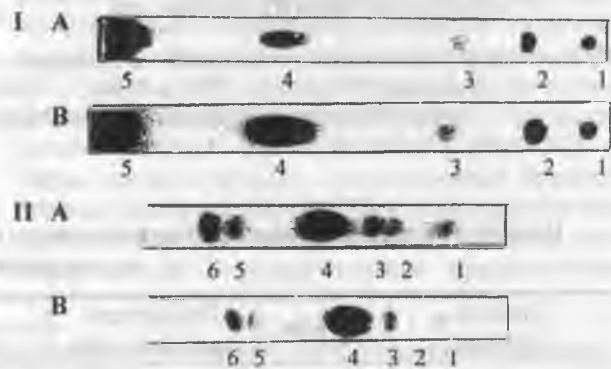


Рис.1. Хроматограммы: А – здорового, В – больного ИБС; I – фракции нейтральных липидов: 1 – общие фосфолипиды (ОФЛ), 2 – свободный холестерин (СХ), 3 – свободные жирные кислоты (СЖК), 4 – триацилглицериды (ТАГ), 5 – эфиры холестерина (ЭХС).

II – фракции фосфолипидов: 1 – лизофосфатидилхолин (ЛФХ), 2 – неидентифицированные (НИ), 3 – сфингомиелин (СМ), 4 – фосфатидилхолин (ФХ), 5 – фосфатидилсерин + фосфатидилинозитол (ФС+ФИ), 6 – фосфатидилэтанолламин (ФЭ).

Результаты и обсуждение

Проведено сравнение показателей липидных спектров плазмы и ЛПВП у больных ИБС по сравнению с контролем. На хроматограммах наглядно представлен фракционный состав нейтральных липидов и фосфолипидов плазмы у здо-

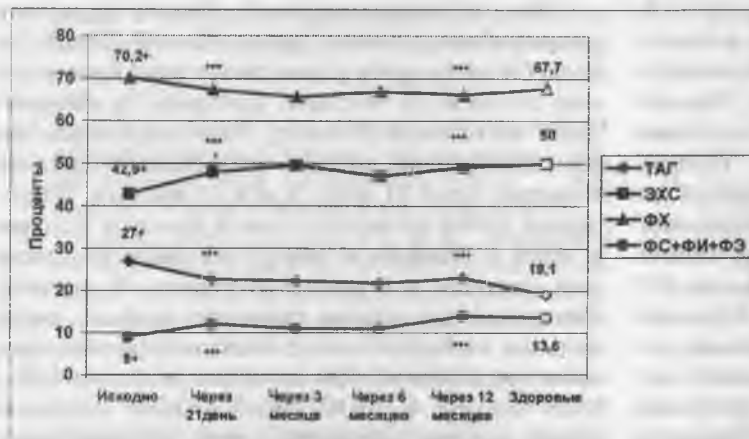


Рис.2. Динамика показателей липидов плазмы у больных с ИБС на фоне лечения ципрофибратом и у здоровых лиц

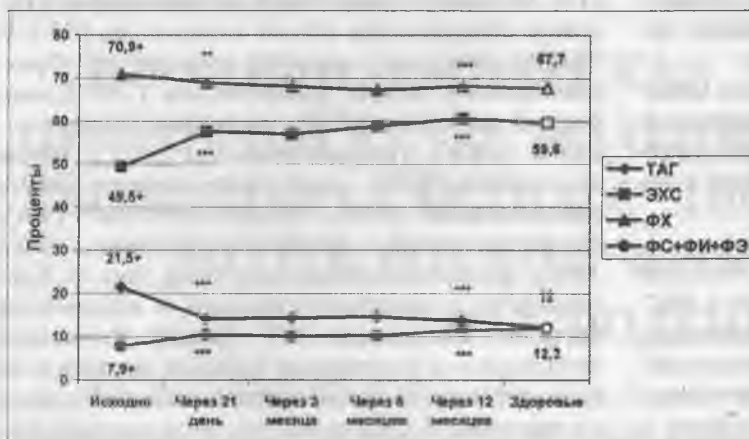


Рис.3. Динамика показателей липидов ЛПВП у больных с ИБС на фоне лечения ципрофибратом и у здоровых лиц

Примечание: Р – достоверность различий по сравнению с исходными данными ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; + – $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению со здоровыми

ровых и больных ИБС (рис.1). Исходно у больных в плазме достоверно увеличены показатели относительного содержания ТАГ ($p < 0,001$) и снижены – ЭХС ($p < 0,001$); в спектре фосфолипидов – увеличено содержание ФХ ($p < 0,001$) и снижено-легкоокисляемых фракций (ФС+ФИ+ФЭ) ($p < 0,001$) (рис.2). В ЛПВП изменения аналогичные плазме с увеличением ТАГ, ФХ и снижением ЭХС, ФС+ФИ+ФЭ ($p < 0,001$), (рис.3). До лечения у больных выявлены высокие уровни общих липидов (ОЛ) в плазме и концентрации липидных составляющих ОФЛ, СЖК, ТАГ, ЭХС, ЛФХ, СМ, ФХ ($p < 0,001$) и снижены – ФС+ФИ+ФЭ ($p < 0,001$), (табл.1). При этом значения ТАГ превышают показатели у здоровых в 2,5 раза, ЭХС – на 33,6%, ФХ – на 25%, а легкоокисляемые ФЛ – ФС+ФИ+ФЭ снижены на 25%. Используя соотношения липидных фракций и их комбинации предпринята попытка косвенно охарактеризовать процессы в липидном обмене. Показателем СЖК/ТАГ определяли направленность в системе “липогенез – липолиз”. У больных значения СЖК/ТАГ снижены ($p < 0,001$) за счет повышения ТАГ. В своих исследованиях мы используем показатель – величину окисляемости липидов (ВОЛ), как отношение легкоокисляемых фосфолипидов к трудноокисляемым (ФС+ФИ+ФЭ/ФХ+СМ), который определяем в плазме и ЛПВП [8]. У больных ВОЛ в плазме и ЛПВП снижены ($p < 0,001$). Активность процессов эстерификации хо-

Таблица 1

Показатели концентраций липидов плазмы у больных ИБС на фоне лечения ципрофибратом и у здоровых лиц ($M \pm m$)

Липиды Плазмы	Ед. изм.	Показатели здоровых лиц	Показатели у больных ИБС		
			Исходно	Через 21 день	Через 12 месяцев
Кол-во человек	Чел.	n=75	n=101	n=48	n=48
ОЛ	г\л	4,2±0,1	6,9±0,1 +	5,0±0,1***	4,4±0,1***
ОФЛ	сг\л	95,1±1,0	116,6±2,0 +	97,2±1,4***	87,8±1,2***
СЖК	сг\л	19,1±0,7	29,7±2,2 +	21,2±1,1***	21,3±1,5***
ТАГ	сг\л	79,1±2,0	200,2±10,1 +	114,6±6,6***	101,9±4,3***
СЖК/ТАГ	Отн. ед	0,24±0,01	0,148±0,01 +	0,185±0,01***	0,209±0,01***
ЭХС	сг\л	211,9±4,2	283,2±6,9 +	236,9±6,8***	214,0±4,3***
ЛФХ	сг\л	4,98±0,1	6,7±0,2 +	5,1±0,2***	4,9±0,2***
СМ	сг\л	10,1±0,3	13,9±0,5 +	12,0±0,5**	9,7±0,4***
ФХ	сг\л	64,2±0,7	82,2±1,7 +	65,9±1,3***	58,2±1,1***
ФС+ФИ+ФЭ	сг\л	13,0±0,2	10,4±0,3 +	11,6±0,3**	12,3±0,4***
ВОЛ	Отн. ед	0,175±0,003	0,11±0,003 +	0,15±0,003***	0,18±0,003***

Примечание: Р – достоверность различий по сравнению с исходными данными ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$. + – $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению со здоровыми

лестерина в плазме косвенно оценивали соотношениями СХ/ЭХС, ФХ/ЭХС, которые вычисляли из процентного содержания фракций. У больных показатели увеличены: СХ/ЭХС ($0,396 \pm 0,01$ против $0,334 \pm 0,01$), за счет снижения ЭХС ($p < 0,001$) и ФХ/ЭХС ($1,64 \pm 0,01$ против $1,34 \pm 0,01$), за счет увеличения ФХ и уменьшения ЭХС ($p < 0,001$).

Через 21 день приема ципрофибрата в липидном спектре плазмы снизилось содержание % ТАГ, ФХ ($p < 0,001$), увеличились ЭХС и легкоокисляемые ФЛ (ФС+ФИ+ФЭ) ($p < 0,001$) (рис.2). Также увеличились показатели СЖК/ТАГ и ВОЛ, уменьшились СХ/ЭХС и ФХ/ЭХС ($p < 0,001$). В ЛПВП изменение фракций аналогично плазме: уменьшились ТАГ, ФХ ($p < 0,001$) и увеличились ЭХС, ФС+ФИ+ФЭ ($p < 0,001$) (рис.3). На фоне снижения уровня ОЛ в плазме снизились концентрации липидных фракций – ОФЛ, СЖК, ТАГ, ЭХС, ЛФХ, ФХ ($p < 0,001$), СМ ($p < 0,01$) и увеличились – ФС+ФИ+ФЭ и показатели ВОЛ, СЖК/ТАГ ($p < 0,001$), (табл.1). В последующие сроки наблюдений – 3, 6 и 12 месяцев показатели липидных спектров плазмы и ЛПВП, а также соотношения фракций достоверно не менялись (рис.2,3).

Через 12 месяцев приема ципрофибрата в липидном спектре плазмы отмечается снижение от исходных значений ТАГ – на 17,4%, ФХ – на 6,2%, а также СХ – на 6,8% и СМ – на 9,4%, и увеличение ЭХС на 14,4%, ФС+ФИ+ФЭ – на 54,7%. При этом возросли ВОЛ на 80% и СЖК/ТАГ – на 22,9% и уменьшились СХ/ЭХС на 23,7%, ФХ/ЭХС – на 21,5% от исходных. В ЛПВП через 12 месяцев значения ТАГ снизились на 56,1%, СМ – на 15,4%, ФХ – на 4,1% и увеличились ЭХС на 22,4% и ФС+ФИ+ФЭ – на 44,9% от исходных (рис.2,3). В показателях концентрации липидов у больных через 12 месяцев по сравнению с 21 днем происходит дальнейшее снижение ОЛ, ОФЛ, СМ, ФХ ($p < 0,001$), ЭХС ($p < 0,01$), ТАГ на 12,5% и увеличение ФС+ФИ+ФЭ на 6% (табл.1). К году падение концентраций от исходного уровня составило: ТАГ – на 96,5%, ЭХС – на 32,3%, а увеличение ФС+ФЭ+ФИ – на 18,3%.

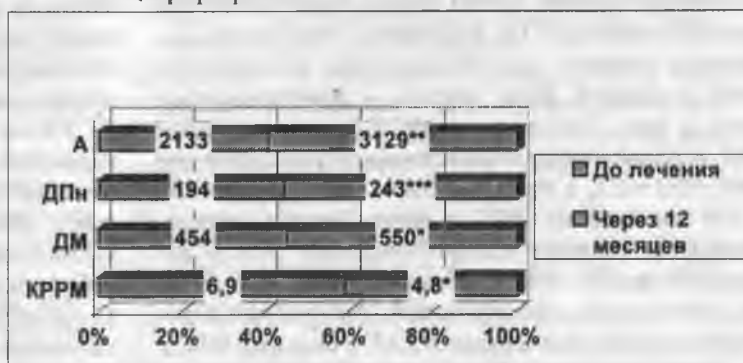
Клинически у больных с ИБС отмечается стабилизация процесса: уменьшается частота приступов стенокардии, снижается частота госпитализаций по поводу острых коронарных случаев, снижается доза нитратов ($p < 0,001$). За время наблюдения не выявлено побочных действий препарата, ухудшения клинического состояния больных, изменений уровней АЛТ, АСТ, общего билирубина, креатинина, отсутствовали жалобы на непереносимость препарата. По результатам нагрузочной пробы (ВЭМ) у больных при лечении ципрофибратом улучшаются следующие показатели: увеличивается объем выполняемой работы ($p < 0,01$),

повышается толерантность к физической нагрузке (двойное произведение нагрузки – ДПн ($p < 0,001$) и достигнутая мощность – ДМ ($p < 0,05$). Снижается коэффициент расходования резервов миокарда – КРРМ ($p < 0,05$) (рис.4).

В группе больных с ИБС, находящихся на традиционном лечении без гиполипидемических препаратов, через 12 месяцев в липидных спектрах плазмы и ЛПВП изменения не наблюдались. Клинически отмечается увеличение приступов стенокардии и частоты госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда.

Результаты исследований выявили у больных с ИБС по сравнению с контролем гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию. Вместе с этим на фоне высокого уровня ОЛ повышены концентрации ОФЛ, СЖК, ЛФХ, СМ, ФХ и снижены ФС+ФИ+ФЭ. Нами предпринята попытка охарактеризовать процессы в липидном обмене у больных ИБС, используя соотношения липидных фракций и их комбинации. Отношением СЖК/ТАГ можно определить направленность процессов в системе “липогенез – липолиз”, поскольку СЖК – жирные кислоты, высвобождающиеся в результате гидролиза ТАГ жировой ткани, а ТАГ – жир, синтезированный печенью. Но в печени и в жировой ткани процессы обмена идут однонаправленно [4]. Уменьшение показателя СЖК/ТАГ указывает на выраженный липолиз, увеличение – на активизацию липолиза. Мы получили значительное снижение СЖК/ТАГ у больных ИБС, за счет высокого процентного содержания ТАГ, что свидетельствует о выраженном липолизе. Гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, активный липолиз наряду с трудноокисляемыми липидами (СМ, ФХ), ЛФХ и СЖК определяют высокий липидный фон крови, где вместе с этим снижено содержание легкоокисляемых фракций ФЛ (ФС+ФИ+ФЭ). В норме обмен липидов – регулируемый процесс; липиды плазмы в составе ЛП утилизируются различными тканями и поглощаются их клетками пропорционально внутриклеточным превращениям

Рис.4. Показатели нагрузочной пробы (ВЭМ) у больных ИБС на лечении ципрофибратом



Примечание: Р – достоверность различий *** – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$, * – $p < 0,05$

[3,4]. Мы полагаем, что увеличение содержания в ЛП легкоокисляемых фракций фосфолипидов будет ускорять механизм их окислительных превращений за счет полиненасыщенных жирных кислот, доказательством тому служат показатели ВОЛ и СЖК/ТАГ. Активный липогенез наряду со снижением окисляемости липидов и высоким уровнем ОЛ в плазме могут свидетельствовать в пользу снижения утилизации липидов плазмы тканями и увеличения потока субстратов на ресинтез жира. По нашему мнению, данные процессы происходят у больных ИБС.

Установлено, что гиперхолестеринемия у больных с ИБС обусловлена высокой концентрацией ЭХС в плазме при одновременном снижении их процентного содержания в липидном спектре. Известно, что основная масса ЭХС образуется в плазме на ЛПВП, с которыми прочно связан энзим лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ), осуществляющий перенос жирной кислоты из В-позиции ФХ на молекулу СХ. Скорость катализируемой ЛХАТ реакции зависит от количества СХ, апо-А1, ЭХС и ФХ [2]. Мы получили увеличение показателей СХ/ЭХС, ФХ/ЭХС, косвенно характеризующих снижение активности эстерификации холестерина в плазме у больных ИБС. Однако, возрастание концентрации ЭХС в плазме при снижении их содержания в ЛПВП указывает, согласно литературным данным [3,11], на повышение переноса ЭХС из ЛПВП на ЛПНП. Также в ЛПВП у больных снижено содержание суммарного холестерина (СХ+ЭХС, %), что может быть показателем снижения обратного транспорта холестерина с данными ЛП.

Несмотря на различия физико-химических свойств, ЛП плазмы построены по единому принципу: имеют ядро, состоящее из ТАГ и ЭХС, и поверхностный монослой, образованный ФЛ, СХ и апобелками. За ЛПВП закреплена центральная роль в процессах обмена между отдельными классами ЛП плазмы, при этом уровень ЛПВП определяет эффективность систем транспорта и трансформации липидов в сосудистом русле [3,13]. Также известно, что класс ЛПВП гетерогенен и при гипоальфахолестеринемии изменения в подклассах липидов имеют одинаковую направленность [2,7]. Исходя из этого, по показателям липидного спектра ЛПВП можно судить об их липидной структуре. По изменению содержания липидных фракций мы предполагаем дестабилизацию липидной фазы частиц – поверхностного слоя и ядра. Это выражается в повышении доли ФХ и снижении легкоокисляемых фосфолипидов (ФС+ФИ+ФЭ) в поверхностном слое, увеличении ТАГ и снижении ЭХС в ядре. Эти изменения, возможно, меняют взаимоотношения между поверхностным и глубоким слоями частиц, ухудшая их субстратную специфичность для функционирования апобелков и энзима ЛХАТ у больных ИБС.

Через 21 день приема ципрофибрата у больных ИБС выявлены однонаправленные изменения показателей липидных спектров в плазме и

ЛПВП; снижение ТАГ, ФХ и увеличение ЭХС, ФС+ФИ+ФЭ. На фоне снижения ОЛ и концентраций ОФЛ, СЖК, ТАГ, ЭХС, ЛФХ, СМ, ФХ при увеличении ФС+ФИ+ФЭ возросли значения СЖК/ТАГ и ВОЛ, снизились – СХ/ЭХС, ФХ/ЭХС. Это свидетельствует об изменении метаболизма липидов: снижении липосинтетических процессов и некоторой активизации липолиза (за счет снижения ТАГ и увеличения СЖК/ТАГ), увеличении окислительной способности липидов (за счет увеличения ФС+ФИ+ФЭ) и активации процессов эстерификации холестерина в плазме (за счет увеличения ЭХС и снижения ФХ). При этом процентное содержание СХ не изменялось. Известно, что пул холестерина формируется из разных источников [3]. Исходя из этого, увеличение доли холестерина в ЛПВП за счет ЭХС при снижении ФХ могут указывать на активизацию процессов эстерификации холестерина. Полученные нами результаты указывают на оптимизацию липидной структуры частиц, так как изменения липидных составляющих ЛПВП происходят в направлении здоровых лиц. Через 3, 6 и 12 месяцев лечения ципрофибратом показатели липидного спектра плазмы, ЛПВП и соотношения фракций достоверно не изменялись, что свидетельствует о стабилизации нового уровня липидного обмена. Известно, что ципрофибрат увеличивает продукцию частиц ЛПВП и увеличивается концентрация в них холестерина [3,13]. Полученные нами результаты показывают изменение структуры липидной фазы ЛПВП, под влиянием ципрофибрата, что предполагает повышение их антиатерогенных свойств и на этой основе увеличивается транспорт ЭХС в печень. Через 12 месяцев у больных нормализуется липидный фон крови по показателям ОЛ, ОФЛ, СЖК, ЭХС, ЛФХ, СМ, ФХ, ФС+ФИ+ФЭ с приближением к уровню здоровых лиц; происходит закономерное значительное снижение концентрации ТАГ. В то же время через 12 месяцев уровни ТАГ остаются достоверно высокими по сравнению с контролем. Результаты клинического анализа подтверждают эффективность ципрофибрата у больных с ИБС при наличии дислипидемий. Уменьшается количество приступов стенокардии, дозы приема нитратов, увеличивается переносимость физической нагрузки, что подтверждается данными велоэргометрии: повышается опосредованно толерантность к физической нагрузке, увеличивается объем выполняемой работы и коронарные резервы миокарда.

Таким образом, у больных с ИБС и гиперлипидемией выявлены глубокие патологические изменения в липидном обмене: выраженный липогенез, снижение активности процессов эстерификации холестерина в плазме и окислительной способности липидов, снижение обратного транспорта холестерина в печень за счет дестабилизации липидной структуры частиц ЛПВП. Изучение на молекулярном уровне липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца под влиянием ципрофибрата в течение 12 месяцев показало дос-

тижение оптимизации в ключевых звеньях метаболизма липидов. Формируется ауторегуляторный уровень липидов, близкий к таковому у здоровых лиц; снижается активность липосинтетических процессов, повышается окисляемость липидов, что свидетельствует об увеличении обратного транспорта холестерина в печень. Результаты клинического анализа подтверждают гипополипидемическую эффективность ципрофибрата, спо-

собствуя повышению опосредованно толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни больных ишемической болезнью сердца и дислипидемией. Учитывая остающийся повышенный уровень концентраций триацилглицеридов в плазме, окончательные выводы могут быть сделаны при исследовании более долгосрочных отделенных результатов терапии ципрофибратом.

BENEFICAL EFFECTS OF CIPRAFIBRATE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND MIXED HIPERLIPIDEMIA

I.P. Smirnova, T.T. Konovalova, Y.I. Grinshtein, V.T. Manchuk, L.M. Tkachiova

(Institute of medical problems of North WITH PAMH, Krasnoyarsk)

To investigate the influence of ciprofibrate on lipid metabolism in patients with ischemic heart disease (IHD) and mixed hyperlipidemia (HLD), the monitoring of plasma lipids and high density lipoproteins (IDL) was performed. Result, obtained after 21 days, 3, 6 and 12 months of treatment, were compared with those obtained in healthy subjects.

Baseline lipid status in patients with IHD characterized by HLE, HTE, HCE, high lipogenesis activity, reduced cholesterol esterification processes in plasma decreased oxidizing ability of lipids, destabilization of lipid structure of nucleus and superficial layer of HDL.

After 21 day of treatment the autoregulatory level of lipids became similar to that of the healthy subjects and remains stable, when measured at 3., 6 and 12 months. The investigation of lipid metabolism, performed on molecular level, in patients with IHD, treated with ciprofibrate, reveals the normalization of metabolic process in all stages. The optimization of lipid structure results in activation of cholesterol transport to liver.

Clinical examination confirms benefits of ciprofibrate treatment in patients with IHD and HLD. It expressed in improvement of life quality and significant increasing of exercise tolerance

Литература

1. Аронов Д.М. Современные методы лечения атеросклероза // Тер. архив. 1997. – №11. – С.75-81.
2. Герасимова Е.Н., Перова Н.В. Саморегуляция функционального состояния липопротеидов высокой плотности и нарушение ее при гипоальфахолестеринемии // Вопр. мед. химии. – 1985. – Вып.1, – С.32-40.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / Руководство для врачей. – 1999., Изд.3, – С.424-427.
4. Ньюхолм Э., Старт К. Регуляция метаболизма. – М.: Мир, 1977. – С.252-262.
5. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике // Кардиология. – 1999. – №2. – С.4-10.
6. Ростовцев В.Н., Резник Г.Е. Количественное определение липидных фракций в крови // Лабораторное дело. – 1982. – №4. – С.26-29.
7. Рууге Э.К., Герасимова Е.Н., Горшкова И.Н., Перова Н.В. Исследование подклассов липопротеидов высокой плотности методом спиновых меток // В кн.: Липопротеиды высокой плотности и атеросклероз. – М.: Медицина, 1983. – С.103-113.
8. Смирнова И.П., Гринштейн Ю.И., Коновалова Т.Т., Ноздрачев К.Г. Влияние ципрофибрата на показатели липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца // Сиб. мед. журнал, 1998. – №3. – С.24-27.
9. Сусеков А.В., Суркова Е.В., Творогова М.Г., Арабидзе Г.Г., и др. Липанор при лечении атерогенных гиперлипидемий у пациентов высокого риска осложнений атеросклероза: профиль безопасности и переносимости // Росс.кард. журн. – 1996. – №6. – С.22-27.
10. Титов В.Н., Бренер Е.Д., Халтаев Н.Г. и др. Метод и диагностическая значимость исследования содержания холестерина в альфа-липопротеидах // Лаб. дело. – 1979. – №1. – С.36-41.
11. Титов В.Н. Патогенез атеросклероза для XXI века // Биохимия. – 1998. – №1. – С.3-11.
12. Arad Y., Saxena U. Therapeutic strategies for coronary artery disease beyond low density lipoprotein (LDL) – lowering // Curr Pharm Des. – 1999. Vol.5, N.1. – P.1-10.
13. Betteridge D.J., Morrell J.M. Lipids and coronary Heart Disease. – 1998. – P.5-6, 185-191.
14. Cattin L., Da Col P.G., Feruglio F.S. et al. Efficacy of ciprofibrate in primary type II and IV hyperlipidaemia. The Italian multicentre Study // Clin. Ther. – 1990. – Vol.12, N.6. – P.482-488.
15. Ericsson C.G., Hamsten A., Nilsson J. et al. Angiographic assesment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients // Lancet. – 1996. – Vol.347. – P.849-853.
16. Oro L., Carlson L., Ollson A., Poole P. Long-term efficacy and safety of ciprofibrate in patients with primary hyperlipidaemia. // Curr. Ther. Res. – 1992, Vol.51, N.5. – P.750-762.

ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАСТВОРОВ ГИПОХЛОРИТА НАТРИЯ И АНТИБИОТИКОВ

*Ю.С. Винник, О.В. Перьянова, С.В. Якимов, О.В. Анишина,
Д.В. Черданцев, С.И. Петрушко.*

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

Резюме. Проведено изучение эффективности сочетанного применения гипохлорита натрия и антибиотиков в отношении клинических штаммов кишечной палочки и золотистого стафилококка в стендовом опыте. Обоснована целесообразность различных способов лаважа брюшной полости при остром первично – гнойном панкреатите (ОПГП). В стендовом опыте использовались клинические штаммы *S.aureus* и *E.coli*. Экспериментальная часть работы выполнена на 86 беспородных собаках обоего пола. Предложенный метод лечения применен в клинике у 28 больных с различными формами панкреонекроза. Установлено, что гипохлорит натрия усиливает бактериостатический эффект пенициллина и гентамицина. Наиболее эффективным из предложенных методов лаважа поджелудочной железы при панкреонекрозе является сочетанное применение гипохлорита натрия и физиологического раствора с антибиотиками с дренированием забрюшинного пространства углеродной салфеткой.

Острый панкреатит (ОП) является одним из распространенных ургентных заболеваний органов брюшной полости, занимая 3-е место после острого аппендицита и острого холецистита [1,8,12]. Присоединение инфекции при панкреонекрозе резко ухудшает прогноз заболевания и в 1,5-2 раза увеличивает летальность [14,15], а среди выживших больных у 73% возникает стойкая утрата трудоспособности. Объясняется это незавершенностью исследований, посвященных патогенезу заболевания, трудностями диагностики, малой эффективностью применяемых фармакологических препаратов [2,3,4,9,10].

Значительный интерес представляют немедикаментозные методы лечения, которые направлены на поддержание и восстановление естественных систем и функций организма, т.е. на максимально точное воспроизведение основных принципов естественных механизмов детоксикации и фагоцитоза [5,11]. Для моделирования фагоцитарной функции нейтрофильных лейкоцитов предлагается метод электрохимического окисления. Наиболее удобным переносчиком активного кислорода служит изотонический раствор хлорида натрия, в котором при электролизе происходит накопление активного кислорода в виде гипохлорита натрия (ГХН) [6,7,13]. Предварительная однократная обработка микрофлоры минимальноподавляющими концентрациями ГХН сопровождается существенным повышением чувствительности почти ко всем антибиотикам.

Материалы и методы

Для изучения совместного действия гипохлорита натрия (ГХН) и антибиотиков на патогенные микроорганизмы в работе использовались клинические штаммы золотистого стафилококка (*S.aureus*) и кишечной палочки (*E.coli*). Экспериментальная часть выполнена на 86 беспородных собаках обоего пола с массой тела от 12 до 20 кг. Всего произведено 6 серий опытов, распределение животных по сериям представлено в табл. 1.

Биохимическое исследование включало следующие параметры: билирубин, мочевины, креатинин, общий белок, протеинограмма, активность аспартат- и аланин- аминотрансфераз (АсТ, АлТ) с расчетом коэффициента де Ритиса (АсТ/АлТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамил-трансферазы (Г-ГТФ).

Для оценки выраженности синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) и определения эффективности проводимого лечения использовали определение люциферазного индекса (ЛИ) в сыворотке крови и перитонеальном экссудате, ингибитора трипсина (ИТ), малонового диальдегида (МДА), амилазы сыворотки (по методу W.Sagawa), лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ). Косвенными показателями развития СЭИ считали повышение уровня мочевины, креатинина, ЩФ, Г-ГТФ и общеклинические показатели: ректальную температуру, частоту сердечных сокращений (ЧСС) и частоту дыхания (ЧД).

Распределение опытов по сериям

№	Серия	Кол-во	Характер эксперимента	Метод лечения
1.	1.	12.	Модель ОПГП	Симптоматическое лечение
2.	2.	15.	Модель ОПГП	Лаваж забрюшинного пространства 0,9%NaCl
3.	3.	15.	Модель ОПГП	Лаваж забрюшинного пространства ГХН
4.	4.	14.	Модель ОПГП	Лаваж забрюшинного пространства 0,9%NaCl+антибиотик
5.	5.	15.	Модель ОПГП	Лаваж забрюшинного пространства ГХН-0,9%NaCl+ антибиотик
6.	6.	15.	Модель ОПГП	Лаваж забрюшинного пространства ГХН+0,9%NaCl+ антибиотик+дренирование углеродной салфеткой

Люциферазный индекс определяли биOLUMи-несцентным способом на биOLUMинометре БЛМ-8701 с использованием НАД(Ф) – Н-реактента.

Клиническая часть работы выполнена на базе 1-го и 2-го хирургических отделений, отделения интенсивной терапии и реанимации ГКБ №7 г.Красноярска и содержит результаты применения предложенного метода у 28 больных с различными формами панкреонекроза, которые лечились в период с 1994 по 1999г.г. Контрольную группу составили 25 больных с деструктивными формами заболевания, у которых в послеоперационном периоде не использовался предложенный метод лечения.

Сальниковую сумку дренировали углеродной салфеткой "Карбоникус-С", трубчатые дренажи для подведения растворов гипохлорита натрия, антибиотиков к поджелудочной железе и оттока промывной жидкости устанавливали через отдельные контрапертурные разрезы в правом и левом подреберьях.

В течение 5-7 суток после операции 2 раза в день производили сеансы сочетанного лаваж сальниковой сумки ГХН и раствором антибиотика. Гипохлорит натрия получали при помощи аппарата ЭДО-4 путем электролиза 0,9% раствора хлорида натрия при силе тока 3А в течение 30 мин. Для контроля за эффективностью лечения производили забор крови, экссудата, диализата для исследований на 1, 2, 3, 4, 5 сутки послеоперационного периода.

Результаты и обсуждение

В стендовом опыте было изучено действие гипохлорита натрия и в сочетании последнего с антибиотиками на клинические штаммы *S.aureus* и *E.coli*. Экспериментальная часть включала 3 этапа. На первом этапе определяли минимальную подавляющую (МПК) и минимальную бактерицидную концентрации (МБК) пенициллина для *S.aureus* и гентамицина для *E.coli*. Минимальная подавляющая концентрация пенициллина для *S.aureus* составила 8,75 мкг/мл, гентамицина для *E.coli* – 4,375 мкг/мл.

С целью определения МБК из пробирок с отсутствием видимого роста производили посев на мясопептонный агар по методу Голда и инкубировали при 37° в течение 18-20 часов. МБК пенициллина для *S.aureus* составила 25 мкг/мл, гентамицина для *E.coli* – 4,375 мкг/мл.

На втором этапе определялась концентрация гипохлорита натрия, при которой происходит подавление жизнедеятельности культур *S.aureus* и *E.coli*. Для этого в пробирки с последовательными разведениями гипохлорита натрия вносили взвесь 18-часовых культур исследуемых микроорганизмов в концентрации 10^5 микробных клеток в 1мл.

Высев из пробирок производился через 5, 15 и 30 минут в чашки с мясопептонным агаром и последующей инкубацией в течение 18-20 часов. Концентрация гипохлорита натрия, при которой происходит снижение жизнедеятельности микроорганизмов, составила 0,3 мг/л. Следует отметить, что в присутствии мясопептонного бульона гипохлорит натрия инактивируется за счет связывания с белковыми фракциями бульона.

На третьем этапе определяли эффективность действия пенициллина на *S.aureus* и гентамицина на *E.coli* после предварительной обработки культур гипохлоритом натрия. В пробирки с разведениями антибиотика в МПБ вносили культуры микроорганизмов в следующем порядке: в первый ряд – взвесь исследуемой культуры, приготовленной на физиологическом растворе с концентрацией микробных клеток 10^5 в 1 мл, во второй – культуру клеток, предварительно обработанную гипохлоритом натрия в концентрации 0,3 мг/л в течение 10 минут. Пробирки выдерживали в термостате 18-20 часов и определяли МПК по отсутствию роста в среде. Она составила 2,188 мкг/мл для *S.aureus* и *E.coli*.

МБК антибиотиков после предварительного действия гипохлорита натрия составила для пенициллина в отношении *S.aureus* 50 мкг/мл, для гентамицина в отношении *E.coli* – 2,188 мкг/мл.

Синдром эндогенной интоксикации при остром первично-гнойном панкреатите был изучен на 12 беспородных собаках обоего пола с массой тела от 10 до 14,5 кг.

Для экспериментальной работы нами выбрана модель панкреатита, основанная на внутривенном введении аутожелчи с суточной культурой золотистого стафилококка в правой долевого проток поджелудочной железы собаки.

Летальность составила 100% к исходу вторых суток после моделирования. Гнойным панкреатитом считали гнойно-некротическое поражение поджелудочной железы с наличием в ней патогенных микроорганизмов, количество которых составило 10^5 - 10^9 в 1 г ткани.

Учитывая необходимость подведения лекарственного препарата непосредственно к железе, являющейся источником гнойного воспаления при ОПГП, мы сочли целесообразным исследовать эффективность изолированного лаважа поджелудочной железы 0,9% физ. раствором; 0,9% физ. раствором с антибиотиком; ГХН; сочетанным применением ГХН и 0,9% физ. раствором с антибиотиком; сочетанным применением ГХН и 0,9% физ. раствором с антибиотиком с дренированием мобилизованного участка поджелудочной железы углеродной салфеткой. Значительно снизилась летальность при сочетанном лаваже мобилизованного участка поджелудочной железы ГХН и физ. раствором с антибиотиком (до 71%) в 5-й серии эксперимента. При дренировании мобилизованного участка поджелудочной железы углеродной салфеткой на фоне сочетанного лечения летальность уменьшилась с 49% до 35%, что, вероятно, связано с лучшим дренированием участков панкреонекроза, более надежным гемостазом в послеоперационном периоде.

Значительное снижение количества патогенной микрофлоры в участках панкреонекроза отмечено при сочетанном лаваже мобилизованного участка поджелудочной железы ГХН и физ. раствором с антибиотиком, а также при дополнении сочетанного лечения дренированием мобилизованного участка поджелудочной железы углеродной салфеткой. Сравнительная оценка интегральной токсичности крови при ОПГП в эксперименте показала наиболее низкое значение ЛИ в 5-й и 6-й сериях, где для лаважа мобилизованного участка поджелудочной железы использовалось сочетание ГХН и физ. раствором с антибиотиком.

После проведения стендовых опытов и эксперимента на беспородных собаках метод сочетанного лаважа участков панкреонекроза гипохлори-

том натрия и антибиотиками с дренированием забрюшинного пространства углеродной салфеткой был внедрен в клиническую практику хирургического отделения, отделения реанимации ГKB №7 г. Красноярска. Вначале инфузировали через приводящий дренаж 0,09% раствор ГХН непрерывно-капельным методом со скоростью 15-20 капель в минуту в объеме 400мл, затем 400мл физиологического раствора с гентамицином в концентрации 0,4 мг/мл. По результатам антибиотикограммы производили замену антибиотика. При клиническом использовании сочетанного лечения гипохлоритом натрия и антибиотиками отмечена положительная динамика изменения клинико-лабораторных показателей.

Использование сочетанного лечения позволило снизить послеоперационную летальность у больных с деструктивными формами острого панкреатита с 27,8% до 20,3% и продолжительность пребывания больных в стационаре с 31,3 до 24,3 дня.

Таким образом, ГХН усиливает бактериостатический эффект пенициллина в отношении *S.aureus* в 4 раза. Эффективность применения гентамицина по отношению к *E.coli* увеличивается в 2 раза. Совместное применение гипохлорита натрия и антибиотиков позволяет снизить резистентность микроорганизмов. Сравнивая различные способы лаважа мобилизованного участка поджелудочной железы при ОПГП в эксперименте, установлено, что наиболее эффективным из предложенных методов является сочетанное применение ГХН и физиологического раствора с антибиотиками с дренированием участков панкреонекроза углеродной салфеткой. Это позволяет снизить уровень эндогенной интоксикации, достаточно эффективно воздействовать на микрофлору, уменьшить летальность.

TREATMENT OF PURULENT COMPLICATIONS OF ACUTE PANCREATITIS WITH APPLICATION OF SODIUM HYPOCHLORITE AND ANTIBIOTICS

Y.S. Vinnik, O.V. Perjanova, S.V. Yakimov, O.V. Anishina, D.V. Cherdantsev, S.I. Petrushko

(Krasnoyarsk State Medical Academy)

The efficiency of combined application of sodium hypochlorite and antibiotics was studied. Advisability of different mode of abdominal cavity lavage in acute primary purulent pancreatitis is shown. In vitro studies clinical strains of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* were tested. Experimental study was carried out in 86 impure dogs. The developed method of treatment was used in clinical practice in 28 patients with various forms of destructive pancreatitis. The elevation of the bacteriostatic effect of penicillin and gentamicin after application of sodium hypochlorite was determined. The combined application of sodium hypochlorite and antibiotics with drainage of the retroperitoneal space by carbonic strip is advocated as the most effective method of pancreas lavage.

Литература

1. Агжигитов Г. Н. Острый панкреатит. — М.: Медицина, 1974. — 215с.
2. Буянов В. М., Огнев Ю.В., Кубышкин В. А. Диагностика и лечение острого панкреатита. // Экстренная хирургия органов брюшной полости. — М., 1979. — С.76-88.
3. Бэнкс П.А. Панкреатит: пер с англ. — М.: Медицина, 1982. — 208с.
4. Гришин И. Н., Аскальдович Г.И., Мадорский И.Л. Хирургия поджелудочной железы. — Минск: Высшая школа. — 1993. — 180с.
5. Гнойно-септические осложнения при хирургическом лечении деструктивного панкреатита / И.А. Макаров, И.Л. Ротков, М. В. Кукош // Вестн. хирургии. — 1990. — №9. — С.55-59.
6. Петросян Э.А. Патогенетические принципы и обоснование лечения гнойной хирургической ин-

- фекции методом непрямого электрохимического окисления / Автореф. дисс. ... докт. мед. наук – Л., 1991. – 36с.
7. Гипохлорит натрия в лечении гнойных ран / Э.А. Петросян, В.И. Сергиенко, Г.К. Кулаев // Вестн. Хирургии. – 1991. – №1. – С.40-43.
 8. Савельев В.С., Кубышкин В.А. Панкреонекроз. Состояние и перспектива // Хирургия. – 1993. – №6. – С.22-28.
 9. Anderson M.C., Schiller W.R. Acute pancreatitis // Surg. Annu. – 1973. – Vol.5, N.3. – P.335-354.
 10. Boymond P., Brand U., Rohner A. Traitement chirurgical des pancreatitis aigues necrosates // Helv. Chir. Acta. – Vol.46, N.5-6. – P.823-825.
 11. Bradley J.A., Bradley P., McMahan M.J. Diagnostic peritoneal lavage in acut pancreatitis – the value of microscopy of the lavage fluid // Brit. J.Surg. – 1981. – V.68, N.4. – P.245-246.
 12. Christophic C., Hughes E.S.R., Moderno F. Prognostic significance of the absolute lymphocyte count in acute pancreatitis // Amer.J. Surg. – 1985. – Vol.150, N.3. – P.295-299.
 13. Crentzfeldt W., Zankisch P. Intensive medical treatment of severe acute pancreatitis // World J. Surg. – 1981. – Vol.5, N.3. – P.341-350.
 14. Gebhardt C. Therapeutic strategy in acute pancreatitis. Two surgical procedure // Fortschr. Med. – 1984. – Vol.102, N.9. – P.215-217.
 15. Hollender L.F., Meyer C., Kauffman J.P. Traitement chirurgical des pancreatitis aigus necroticohemorragiques //J. Chir. (Paris). – 1983. – Vol.120, N.11. – P.595-601.

© АНДРЕЙЧИКОВ А.В., КАМЗАЛАКОВА Н.И., БУЛЫГИН Г.В., ШВЕЦКИЙ А.Г., СУМАРОКОВ А.А. – УДК 616.61-007.42:612.017.1

НЕФРОПТОЗ: НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ПРОБЛЕМЫ

А.В. Андрейчиков, Н.И. Камзалакова, Г.В. Булыгин, А.Г. Швецкий, А.А. Сумароков.

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор – акад. АН ВШ, проф. В.И. Прохоренков, кафедра хирургических болезней №2, зав. – проф. А.Г. Швецкий; кафедра клинической иммунологии, зав. – д.м.н. Г.В. Булыгин; кафедра психиатрии, зав. – доц. А.А. Сумароков).

Резюме. Предпринято комплексное обследование больных нефроптозом (НП). Исследование включало оценку иммунного статуса, изучение биофизического состояния мембран лимфоцитов (ЛФ) методом флуоресцентного зондирования, определение активности внутриклеточных ферментов и липидного спектра ЛФ, определение мембран-фиксированных катехоламинов (КА) и серотонина (С), тестирование по ММР1. При НП установлено наличие Т-иммунодефицита, выявлена аномально низкая текучесть мембран ЛФ, особенности липидного спектра и метаболизма ЛФ. Зарегистрированные изменения объясняются высоким содержанием КА и С в ЛФ у больных НП. Исследование особенностей психики у них демонстрируют преобладание серотонинэргической установки мозга.

Нефроптоз, точнее патологическая подвижность почек, не является болезнью в прямом значении этого слова. Многими, совершенно обоснованно, он характеризуется как: “стигма астенической конституции”, “пограничное состояние”, “болезненное состояние”, “маркер пренатального дисонтогенеза”. Если так, то нефроптоз – не “nosos” – болезнь, а только “pathos” – предрасполагающее к болезни состояние и, значит слова “больной НП” без кавычек и не могут быть употреблены. Действительно: является ли заболеванием то, что в подавляющем большинстве случаев протекает бессимптомно...

Итак, нефроптоз (НП) – очень широко распространенное в популяции состояние, проявляющееся клинически приблизительно у 20% женщин 30-40 лет. В большинстве случаев клиническая картина характеризуется полисиндромальностью и большинство синдромов носит характер дисфункциональных расстройств. Буквально по каждому аспекту проблемы нефроптоза (НП) существуют противоречивые, а подчас и взаимоисключающие

мнения. До сего времени отсутствует даже четкая концепция этиологии нефроптоза, неясно его положение в ряду урологических нозологий вообще. Последний всплеск числа публикаций, последовавший за почти 10-летним периодом “непопулярности вопроса”, связан с развитием лапароскопических технологий и появлением различных лапароскопических методик нефропексии. Вопросы же патофизиологии нефроптоза за последние 30 лет вообще не обсуждались. Исследований иммунного статуса подобного рода “больных” не предпринималось никогда, хотя склонность к хронизации воспалительных процессов давно известна.

В связи с изложенным, нами и было предпринято представляемое здесь комплексное исследование группы “больных” НП.

Материалы и методы

Результаты настоящей работы основаны на обследовании 57 практически здоровых людей (ср. возраст 31,1±1,35 года), составивших контрольную группу, и двух клинических групп.

Группы "больных" с нефроптозом составили 46 человек (ср. возраст $33,84 \pm 1,2$ года) и больных гнойной хирургической инфекцией (ГХИ; $n=18$; ср. возраст $34,77 \pm 3,01$ года). Поскольку достоверных отличий по возрасту нет, сравнение их корректно. Несмотря на некоторые различия полового состава групп, сравнение основных структурно-метаболических параметров лимфоцитов (ЛФ) мужчин и женщин достоверных отличий не обнаружило.

Группа "больных" НП подобрана только по факту наличия рентгенологически подтвержденного нефроптоза 2-3 степени. Пол, возраст, наличие осложнений не учитывались. Правосторонний нефроптоз подавляюще преобладал. Случаев изолированного нефроптоза слева не зарегистрировано. Двусторонняя патологическая подвижность почек выявлена у 9 (12,3%) "больных". Хронический пиелонефрит анамнестически присутствовал у 19 человек (33,9% от числа стационарно обследованных), однако при стационарном обследовании подтвержден только – у 7 (12,5%; положительные преднизолоновый или пирогеналовый тесты). Данные клинических анализов крови, мочи, биохимических анализов крови (серомукоид, С-реактивный белок, АсАТ, АлАТ в том числе) находились в пределах нормативных значений.

Группа составлена из больных сепсисом, разлитым гнойным перитонитом различной этиологии, лечившихся стационарно в отделениях Красноярской краевой клинической больницы №1 (гл. врач Маштаков Б.П.). Результаты обследования этой группы учитывались в качестве контроля лишь при определении параметров микровязкости лимфоцитов.

"Больным" нефроптозом были произведены следующие исследования:

1. Общеклиническое обследование, включая определение липидов плазмы и СРБ, АсАТ, АлАТ;

2. Исследование и оценка иммунного статуса (по 11 параметрам) "больных" с нефроптозом проводились в соответствии с общепринятыми рекомендациями. Учитывая циркадность суточных ритмов иммунологических показателей, забор крови для исследования производился в утренние часы с 8.00 до 10.00 [6]. Чистота взвеси лимфоцитов при их выделении составляла не менее 90%.

3. Активность 14 внутриклеточных ферментов в общей популяции лимфоцитов периферической крови определялась биолюминесцентным методом с бактериальной люциферазой [9]. Активность вычислялась по "наработке" восстановленного или окисленного кофермента в избыточно обогащенной субстратом среде. Показатели активности ферментов рассчитывались в мкЕД/ 10^4 клеток.

4. Определение липидного спектра лимфоцитов периферической крови проводилось методом тонкослойной хроматографии. Идентификация липидных фракций осуществлялась при помощи стандартов фирмы "Sigma", а также по относи-

тельной подвижности фракций. Определялись фракции нейтральных липидов и фосфолипидов.

5. Оценка параметров микровязкости и текучести липидного бислоя мембран лимфоцитов проводилась по изучению степени поляризации флуоресцентного зонда 1-анилинонафталин-8-сульфонат (АНС: λ поглощения – 360 нм, λ флуоресценции – 480 нм) – $R_{АНС}(2)$. Исследования проводились на флуоресцентном спектрофотометре "НИТАСНИ" МРФ-4. Используемая концентрация лимфоцитарной взвеси $5,0 \cdot 10^6$ кл/мл, конечная концентрация зонда АНС – 10 мкм/мл. Инкубация лимфоцитов с АНС производилась на магнитной мешалке в течение 10 минут.

6. Содержание катехоламинов и серотонина на лейкоцитах крови проводили люминесцентногистохимическим методом Фалька-Хилларпа [15].

7. Тестирование по ММРІ (566-вопросный тест).

Результаты и обсуждение

У всех "больных" нефроптозом было выявлено наличие иммунодефицитных состояний (ИДС) различной степени тяжести, характеризующееся прежде всего снижением абсолютного содержания субпопуляции Т-хелперов (CD_4) и снижение соотношения хелпер/супрессор (иммунорегуляторный индекс). Каких-либо значимых корреляций между полом, возрастом, степенью нефроптоза, наличием осложнений, и степенью выраженности иммунодефицитного состояния не обнаружено. Следовательно, однозначно высказаться о природе иммунодефицитного состояния, а точнее первичности или вторичности оно, весьма затруднительно.

Серия экспериментов по исследованию биофизических параметров цитозольной мембраны лимфоцитов (ЛФ) этих больных с помощью флуоресцентного зондирования АНС показала аномально высокую микровязкость липидного бислоя. $R_{АНС}$ мембран ЛФ при нефроптозе ($0,254 \pm 0,005$), достоверно отличались от их аналогов в двух диаметрально противоположных группах сравнения: доноров ($0,193 \pm 0,011$) – с одной стороны и больных с тяжелыми формами гнойной хирургической инфекции ($0,318 \pm 0,021$) – с другой ($P < 0,001$) и соответствовали $R_{АНС}$ этих же больных в стадии ранней рековалесценции. Этот факт не имел рационального объяснения: каких-либо клинических или рутинно-лабораторных данных за наличие очага острого воспаления у лиц с нефроптозом не было. Это послужило формальным поводом для исследования структурно-метаболических параметров лимфоцитов (ЛФ) лиц, "страдающих" нефроптозом.

Исследование липидного спектра ЛФ и активности внутриклеточных ферментов выявило некие, присущие только "больным" нефроптозом, особенности. Главными из них являются:

1. ЛФ "больных" НП "адаптирован" к постоянному, "немотивированному" конкретной ситуацией стрессу: уровень свободных жирных кислот (СЖК), лизофосфолипидов (ЛФЛ), фосфатидилэ-

таноламина (ФЭА) высок (свидетельство как деградации фосфолипидов (ФЛ) и активности ПОЛ, так и высокой биоактивности липидов мембраны), но и уровень триацилглицеридов (ТАГ) – высокоэнергетического субстрата-депо – тоже.

2. Активность ферментов – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, “обратных” НАД(Ф)-глутаматдегидрогеназ, участвующих в обеспечении именно специфических (прежде всего синтез белка) функций иммунокомпетентной клетки – снижена.

3. Защита мембранных структур от ПОЛ осуществляется не за счет накопления холестерина (ХОЛ) и трудноокисляемых фракций (сфингомиелина – СФМ и фосфатидилхолина – ФХ).

Подобного рода “извращение” структурно-метаболических параметров иммуноактивных клеток может быть вызвано внешним стимулирующим воздействием катехоламинов (КА) – основным медиатором симпат-адреналовой системы: β -адренорецепторы в достаточном количестве представлены на поверхности ЛФ [14], клетка и сама в состоянии их синтезировать. Действительно, уровень рецептор-связанных КА ЛФ у “больных” НП ($105.82 \pm 8,8$ мкV) оказался в 2,5 раза выше, чем у доноров ($45.91 \pm 2,54$ мкV).

Практически весь “феномен” лимфоцита “больного” с патологической подвижностью почек поддается описанию, если учесть воздействие на него хронически-избыточного количества КА.

Высокое содержание ЛФЛ и ФЭА (при нормативных значениях ФХ) говорит об активности процессов десенситизации в клетке [13], подвергающейся повторным “КА-стрессам” – результату чрезмерно функционирующей симпат-адреналовой системы самого индивида – “больного” нефроптозом. Структурные перестройки мембранного аппарата приводят к росту микровязкости. Клетка “старается” оградить себя от излишнего в ее ситуации реагирования на окружающее. Неслучаен поэтому факт высокой корреляционной взаимосвязи $R_{АНС}$ с уровнем мембран-связанных КА ($r=0,991$ при $n=18$).

С позиций традиционной урологии, активация симпатической нервной системы “больных” нефроптозом есть результат постоянного раздражения почечного сплетения “блуждающей почкой”. Однако, сравнивая уровни рецептор-связанных КА “больных” нефроптозом и теми, кто перенес нефропексию с хорошими отдаленными послеоперационными результатами (отсутствие рецидива птоза, отсутствие болей и пр.), достоверных различий получено не было. Следовательно, причина высокого содержания КА в ЛФ не в патологической подвижности почек как таковой.

Особенности психики больных нефроптозом известны любому практикующему урологу. Об “истерии” при нефроптозе писано еще в середине прошлого века (множество ссылок у Ф.Г. Буткевича, 1911). Естественно, причина “экзальтированности натур” усматривалась во все той же “травме блуждающей почкой симпатических нервных сплетений”. Если же придерживаться

Albarran’овской концепции “вырожденческой” этиологии патологической подвижности почек, характеризующейся и “первичной” слабостью высшей нервной деятельности [4], то логично предположить, что такой – “слабый” – тип реагирования ЦНС свойственен данным индивидам.

Чтобы объективно оценить психический статус “больных” нефроптозом, нами предпринято их тестирование по ММРІ. Показано явное преобладание личностных радикалов по шкалам 7 и 8 (психастения – Pt. и шизоидность – Sch) во всех группах больных вне зависимости от пола. Личности, характеризующиеся вышеперечисленными признаками, отводятся к так называемому “серотонинэргическому типу”, т.е. тем, у кого доминирует серотонинэргическая система, преобладает серотонин (С) – как один из основных медиаторов ЦНС [3]. Данный тип личностей отличается повышенной заболеваемостью вообще и инфекционной в частности, что имеет место при повышенном (относительно повышенном) содержании супрессоров [3]. Именно подобного рода изменения иммунологических показателей мы и наблюдаем.

Мембран-связанный серотонин ЛФ “больных” нефроптозом, как и КА, превышал показатели доноров почти в 5 раз (при НП $2,15 \pm 0,18$ млV; у доноров – $0,55 \pm 0,015$ млV).

Воздействию серотонина приписывают иммунодепрессивное действие [1,10]. Эффект иммуносупрессии достигается при серотонинэргическом типе реагирования за счет присущих ему механизмов – перераспределения регуляторных субпопуляций [3]. Высокая активность КА характерна для серотонинэргической установки мозга, поскольку активируется соответствующая “функциональная ось” – гипоталамус-гипофиз-надпочечники [3]. С другой стороны, КА стимулируют содержание серотонина в мозге, т.е. имеет место некий “порочный круг”, характеризующийся в конечном итоге иммуносупрессивным типом течения иммунных реакций. Как и в случае с КА, нефропексия не привела к “улучшению” ситуации: достоверных различий при сравнении группы “больных” нефроптозом с группой “подвергнутых нефропексии” не получено. Считается, что С-зависимые рецепторы на эффекторных клетках иммунной системы – признак непосредственного воздействия НС на них, что подтверждает существование высших, достаточно “жестких”, нейроиммунных связей [1,12]. Нами получены высокие уровни корреляционной взаимосвязи между уровнем серотонина и $R_{АНС}$ ($r=0,956$ при $n=18$). Возможно, частично структурно-метаболические особенности ЛФ при нефроптозе обусловлены именно воздействием серотонина – он принимает участие в системе защиты от ПОЛ [5]. В этой связи становится понятно, почему ЛФ “больного” нефроптозом в состоянии как-то функционировать, ведь глутатионовая система контроля ПОЛ по мнению Крылова В.И. и соавт. (1985), не играет существенной роли, а количество ЛФЛ, прямо

указующих на активность процессов перекисного окисления липидов, у данных людей превышает нормативные значения.

Множество работ, посвященных определению этого нейротрансмиттера на клетках крови, касаются корреляциям уровня серотонина с поведенческими аномалиями. Так, с представительством серотонина на клетках крови связывают и вероятность повторных суицидальных попыток, и аутичность [11], и умственное развитие [14]. Полу-

ченные нами данные во многом совпадают с аналогичными исследованиями, предпринятыми у больных шизофренией [7,15].

Биофизические и структурно-метаболические характеристики ЛФ "больных" нефроптозом говорят об их относительно низких адаптационных способностях. Зарегистрированный у данной категории больных Т-иммунодефицит различных степеней тяжести является результатом серотонинэргической установки мозга.

NEPHROPTOSIS: NEUROIMMUNOLOGICAL ASPECT OF A PROBLEM

A.V. Andreychikov, N.I. Kamzalakova, G.V. Bulygin, A.G. Shvezky, A.A. Sumarokov

(Krasnoyarsk State Medical Academy)

We conducted complex examination of 46 patients with nephroptosis (N). Estimation of immunological status, determination of the activity of the intracellular ferments of the lymphocytes (Lph), parameters of the lipid spectrum, Lph-membrane-fixed catecholamines (CA), and serotonin (Se), biophysical condition of the Lph-membranes by florescent zoning method, and MMPI-testing were included in the research. As the results of research the following were established: out of connection with sex, age and presence of complications (i. e. pyelonephritis) the presence T-immunodeficient of different degrees; anomalous low fluidity of N-Lph's membranes in contrast with donor's Lph; abnormalities of N-Lph-lipid spectrum and intracellular metabolism were revealed. Registered phenomenos are explained by a high content of the singularities of mentality in these patients demonstrates a dominance serotonergic installation of a brain.

Литература

1. Архипов Г.С., Валивач М.Н., Даневич В.Н. и др. Основные направления психонейроиммунологии // Иммунология. – 1990. – №5. – С.7-9.
2. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. – М.: Наука. – 1980. – 320с.
3. Девойно Л.В., Ильюченко Р.Ю. Нейромедиаторные системы в психо-нейроиммуномодуляции: допамин, серотонин, ГАМК, нейропептиды. – Новосибирск: Церис. – 1993. – 238с.
4. Казьмин А.И. Проблемы этиологии и патогенеза сколиоза // Травматол., ортопед. и протез. – 1987. – №1. – С.58-60.
5. Коломийцева И.К. Радиационная биохимия мембранных липидов. – М.: Наука. – 1989. – 184с.
6. Лозовой В.П. Методологические аспекты современной иммунологии (принципы изучения функций иммунитета в норме и при патологии) // Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ. – Новосибирск: Наука. – 1988. – С.3-14.
7. Морковкин В.М., Картелищев А.В. Патохимия шизофрении. – М.: Медицина. – 1988. – 254с.
8. Савченко А.А., Сунцова Л.Н. Высокочувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови человека биолюминесцентным методом // Лаб. дело. – 1989. – №11. – С.23-25.
9. Токмаков А.А., Кыхова М.П., Кошкина О.В. Сравнительная характеристика эффектов допамина и серотонина на функциональную активность моноцитов // I съезд иммунологов России, Новосибирск, 23-25 июня 1992г.: Тез. докл. – Новосибирск. – 1992. – С.480.
10. Ferrari P. Marescot M.R., Moulias R et al. Immune status in infantile autism. Correlation between the immune status, autistic symptoms and levels of serotonin // *Encephale*. – 1988. – Vol.14, №5. – P.339-344.
11. Geenen V., Robert F., Legros J.-J. et al. Neuroendocrineimmunology: from systemic interactions to the immune tolerance of self neuroendocrine functions // *Acta Clin. Belg.* – 1991. – Vol.46, №3. – P.135-141.
12. Isakov C. Activation of murine lymphocytes by exogenous phosphatidylethanolamine – and phosphatidylcholine-specific phospholipase // *Cell. Immunol.* – 1993. – Vol.152, №1. – P.72-81.
13. Marsland A.L., Manuck S.V., Wood P. et al. Beta 2-adrenergic receptor density and cardiovascular response to mental stress // *Physiol. Behav.* – 1995. – Vol.57, №6. – P.1163-1167.
14. Singh V.K., Warren R.P., Singh E.A. Binding of [3H] serotonin to lymphocytes in patients with neuropsychiatric disorders // *Mol. Chem. Neuropathol.* – 1990. – Vol.13, №3. – P.167-173.
15. Yokoo H., Koijma G., Suetake K. et al. A study on the fluorescence intensity in rat leukocytes after administration of catecholamines, monoamineoxidase inhibitor and schizophrenic patients blood // *Psychology of schizophrenia. Proc.Satelli Simp. 8-th Int. Pharmacol., Gifu, 27-29 July 1981.* – Oxford, 1982. – P.125-130.

СТРЕСС КАК ФАКТОР ЭКСПАНСИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПАРКИНСОНИЗМА

Ю.Н. Васильев, В.В. Малышев, В.И. Окладников, Л.С. Васильева.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода, кафедра нервных болезней, зав. – проф. В.И. Окладников, кафедра патологической физиологии, зав. – проф. Ю.И. Пивоваров)

Резюме. На основании результатов клинических исследований установлено, что у больных паркинсонизмом развивается стресс-реакция. Альтерирующие эффекты стресса приводят к активации процессов ПОЛ и развитию иммунодефицитного состояния гипосупрессорного типа. Ограничение стресса с помощью медиаторов стресс-лимитирующих систем дает возможность снизить дозу дофаминсодержащих препаратов и получить более выраженный терапевтический эффект. В развитии паркинсонизма выделены два взаимосвязанных патогенетических звена: 1 – растормаживание хвостатого ядра в силу недостаточности дофамина; 2 – альтерирующие эффекты стресс-реакции, усиливающие деструкцию и недостаточность дофаминергических нигральных нейронов. Дано патогенетическое обоснование включения в терапию паркинсонизма веществ, обладающих стресс-лимитирующим действием.

Одна из актуальных проблем терапии паркинсонизма заключается в том, что при длительном лечении дофаминзаместительными препаратами развиваются побочные эффекты в виде гиперкинезов, феномена “изнашивания”, “включения-выключения”, которые препятствуют дальнейшему лечению и сами требуют медикаментозной коррекции [13]. Поиск более эффективных путей лечения требует, прежде всего, всестороннего анализа патогенеза болезни Паркинсона, который позволил бы оценить его механизмы с новой точки зрения. По современным представлениям ключевым механизмом патогенеза паркинсонизма является нарушение функций и/или дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции, что приводит к дефициту дофамина, недостаточности тормозного контроля и растормаживанию хвостатого ядра. Гиперактивность нейронов хвостатого ядра является главным механизмом формирования основной симптоматики паркинсонизма: тремора, мышечной ригидности, гипокинезии (акинезии) и постуральных нарушений. На коррекцию этого механизма патогенеза паркинсонизма и направлены общепринятые методы терапии (замещение дофамина, стимуляцию рецепторов к нему и т.п.). Вместе с тем, кроме основных симптомов практически у 100% больных паркинсонизмом проявляются вегетативные нарушения и изменения в психо-эмоциональной сфере [2], что дает основание для предположения о развитии стресс-реакции. Как известно, стресс может вызывать в организме множественные системные нарушения, превращаясь в фактор патогенеза многих неинфекционных заболеваний. В связи с

этим представляется важным выяснить, является ли стресс одним из звеньев патогенеза паркинсонизма и какова его роль в развитии этого заболевания. Выяснение этих вопросов составило цель нашего исследования.

Методы и материалы

Исследование проведено на 50 больных (45-60 лет) с акинетико-ригидной формой болезни Паркинсона. Для выявления стрессорного состояния определяли в крови больных концентрацию кортизола, активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты организма, а также иммунный статус. Параллельно оценивали исходный неврологический статус.

Концентрацию кортизола определяли иммунофлюоресцентным методом с использованием тест-систем на иммунофлюоресцентном анализаторе. Активность процессов ПОЛ оценивали по содержанию в крови первичных продуктов ПОЛ гидроперекисей липидов (ГПЛ) и конечного продукта ПОЛ малонового диальдегида (МДА) [4]. Принцип определения концентрации ГПЛ основан на интенсивном поглощении диеновых структур ГПЛ в области 232-234 нм [3]. Количество МДА определяли с помощью тиобарбитуровой кислоты [10]. Состояние эндогенных систем антиоксидантной защиты организма оценивали по антиокислительной активности сыворотки крови (АОА), которую определяли на модели железо-зависимого окисления желточных липопротеидов с последующей индикацией продуктов ПОЛ с помощью тиобарбитуровой кислоты; полученные результаты выражали в условных единицах, зна-

чение которых получали графически на основе спектрофотометрических измерений при длине волны 532 нм [5].

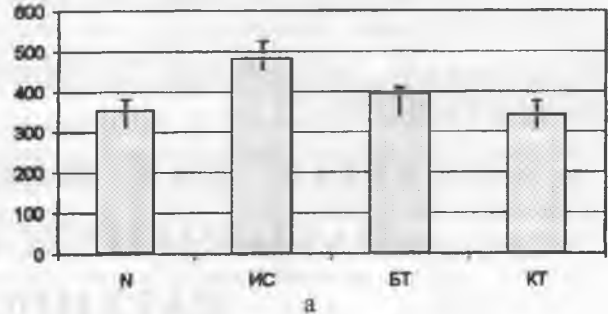
При исследовании иммунного статуса подсчитывалось абсолютное (в 1 л крови) и %-ное количество В- и Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-лимфоцитов с супрессорной активностью. Субпопуляции лимфоцитов типировались на электрофоретическом микроскопе "Пармоквант-2".

Неврологический статус оценивался по клиническим тестам и "унифицированной рейтинговой шкале оценки проявлений Паркинсонизма Fahn S., Elton R.L.(1987г.)" [14]. При этом оценивались в баллах мышечная ригидность, тремор покоя и действия, амимия лица, стриарная речь, паркинсоновская походка. Для оценки гипокинезии использовались тест Фурнье (период времени в сек., затраченный на 5 вставаний со стула) и скорость ходьбы (время прохождения 20 метров, в сек.) [5].

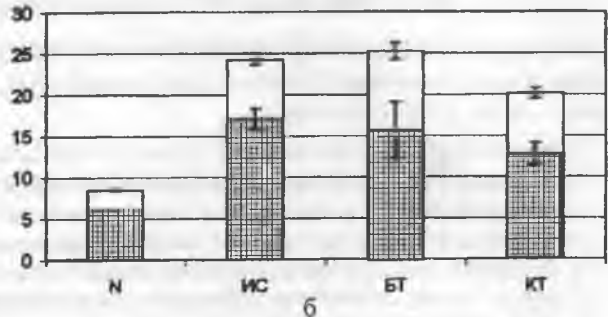
С целью выяснения роли стресса в патогенезе паркинсонизма больные были разделены на 2 группы. Первая группа (муж. – 8 и жен. – 8) получала только базовую терапию (БТ), включающую дофаминзаместительную терапию, холинолитики, бромокриптин, ингибиторы МАО, антидепрессанты. Больным второй группы (муж. – 16 и жен. – 18) проведена комплексная терапия (КТ), в которую входило базовое лечение, дополненное введением веществ, обладающих стресс-лимитирующим действием: per os оксидбутирата Na (10 мг в сут. 15% р-ра), глицина (3 мг в сут.), токоферола ацетата (0,3 г в сут.) и в/м – даларгина (1 мг в сут.); все препараты принимались в течение 10 дней. После лечения у всех больных оценивали вышеперечисленные показатели.

Результаты и обсуждение

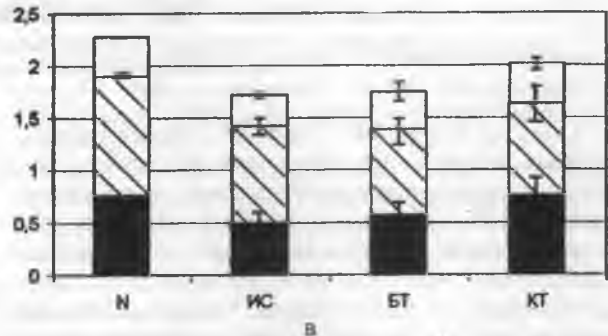
При обследовании больных паркинсонизмом выявлено повышение почти в 2 раза концентрации кортизола в крови ($P < 0,05$), т.е. имела место гиперфункция надпочечников (рис. 1а). Уровень в крови продуктов перекисного окисления липидов (ГПЛ и МДА) в 3 раза превышал норму ($P < 0,05$; рис. 1б), при этом антиокислительная активность крови не увеличивалась, следовательно, развивалась стойкая активация процессов ПОЛ. Абсолютное количество лимфоцитов снижалось в 1,3 раза ($P < 0,05$) за счет уменьшения В-, и Т-лимфоцитов, особенно, с супрессорной активностью (рис. 1в), что позволяет говорить об иммунодефицитном состоянии гипосупрессорного типа. Многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что выявленные нами нарушения могут служить объективными показателями, отражающими состояние стресса. Характерными признаками стадии тревоги стресс-реакции являются повышение концентрации кортизола в крови, активация процессов ПОЛ под действием повышенных концентраций адреналина, нарушение иммунного статуса под действием кортизола и продуктов ПОЛ [11]. Исходя из этого, полученные нами результаты можно оценить, как доказательства развития у больных паркинсонизмом стрессорного состояния.



1а. по оси Y – концентрация кортизола (нМ/л)



1б. по оси Y – концентрация ГПЛ и МДА (мкМ/мл), штриховка черной сеткой – ГПЛ, белая – МДА



1в. по оси Y – количество лимфоцитов ($\times 10^9$ /л), штриховка черная – Т-лимфоциты с супрессорной активностью, косяя – Т-хелперы, белая – В-лимфоциты.

Рис.1. Содержание в крови кортизола (а), продуктов ПОЛ (б) и лимфоцитов (в) у больных болезнью Паркинсона до и после лечения.

Обозначения: N – норма для людей 45-70 лет; ИС – исходное состояние больных (до лечения); БТ (базовая терапия) – после лечения ДОФА-содержащими препаратами; КТ (комплексная терапия) – после лечения ДОФА-содержащими и стресс-лимитирующими препаратами.

Этот вывод находит косвенное подтверждение в работах других авторов. У большинства больных паркинсонизмом выявлены изменения функционального состояния некоторых желез внутренней секреции (кора надпочечников, щитовидная и поджелудочная железы), которые можно рассматривать как симптомокомплекс плюригландулярного поражения, имеющий в своей основе вовлечение в патологический процесс гипоталамуса [2]. Высказано мнение о том, что в генезе этих эндокринных нарушений при паркинсонизме преимущественное значение имеет не органическое поражение гипоталамуса, а изменение функционального состояния гипоталамо-гипофизарной области [2]. Имеются данные, свидетельствующие

о развитии при паркинсонизме нейроиммунных процессов: в крови больных обнаруживаются антитела к структурным элементам хвостатого ядра и к дофамину [6]. Более того, в эксперименте показано, что подобные нарушения могут иметь важное значение в патогенезе паркинсонизма, т.к. антитела к структурам хвостатого ядра, введенные в боковой желудочек мозга кошки, вызывают устойчивые пароксизмы гиперактивности в каудатных структурах, регистрируемые на электрокаудатограмме и свидетельствующие об образовании мощного генератора патологически усиленного возбуждения (ГПУВ), который превращают структуры хвостатого ядра в патологическую детерминанту. Индукция синтеза этих антител может приобретать роль патогенетического фактора в условиях недостаточности дофаминергической nigrostriарной системы и при нарушении гематоэнцефалического барьера [6].

Таким образом, приведенные данные литературы и результаты собственных исследований дают основание считать, что при паркинсонизме развивается стрессорное состояние, которое может являться фактором экспансии патологической системы паркинсонизма, поддерживающим ГПУВ за счет вторичной стресс-индуцированной альтерации nigральных нейронов. Механизмы такой альтерации могут быть обусловлены основными эффектами стресса (рис.2). Стресс-индуцированная гиперфункция надпочечников создает высокий уровень глюкокортикоидных гормонов в организме, что приводит к общему катаболическому

эффекту [11] и, как следствие, нарастанию деструктивных изменений в нейронах. Повышение уровня адреналина в организме приводит к стимуляции ПОЛ [1] и развитию окислительного стресса, который играет важную роль в развитии дегенерации nigростриарных нейронов [12] и снижении выработки дофамина. Лимфоцитолитическое действие глюкокортикоидов [11] приводит к развитию гипосупрессорного иммунодефицита, на фоне которого могут развиваться нейро-аутоиммунные реакции. Следствием этого может быть как усиление деструкции nigральных нейронов, так и нарушение рецепторных свойств нейронов хвостатого ядра. Все эти эффекты будут усиливать патологические изменения в структурах, составляющих ГПУВ и патологическую детерминанту, замыкая "порочный круг" патогенеза паркинсонизма. На основании этого заключения мы пришли к выводу, что, наряду с традиционным лечением, направленным на восполнение недостаточности дофамина, в терапию паркинсонизма необходимо включать вещества, лимитирующие стресс. Можно ожидать, что такой комплексный подход поможет разорвать "порочный круг", остановить деструкцию nigральных нейронов и ослабить ГПУВ.

Это предположение подтверждается нашими клиническими исследованиями, в которых для лечения паркинсонизма наряду с общепринятой базовой терапией применялись стресс-лимитирующие вещества, основной эффект которых проявляется в уменьшении стрессорной активности надпочечников, снижении уровня глюкокортикоидов и адреналина и уменьшении их альтерирующих эффектов [9]. Кроме того, каждое из этих веществ обладает собственными специфическими эффектами: оксипутират Na и глицин – центральные тормозные медиаторы и антигипоксанты, далаггин – синтетический опиоидный пептид с иммуномодулирующими свойствами, токоферол – антиоксидант. По сравнению с больными, получавшими только базовую терапию (БТ), у больных, получавших комплексную терапию (КТ), значительно эффективней устранялись альтерирующие эффекты стресса. Уровень кортизола в крови после БТ оставался высоким, после КТ достоверно снижался ($P < 0,05$; рис. 1а). Продукты ПОЛ при БТ продолжали накапливаться в крови, при КТ их избыточного накопления не происходило (рис. 1б). Гипосупрессия при БТ снижалась, но иммунодефицит сохранялся, при КТ гипосупрессия и иммунодефицит полностью устранялись (рис. 1в).

В неврологическом статусе (табл.1) на фоне БТ отмечалась лишь тенденция к уменьшению проявления тремора покоя и действия, оцениваемая по рейтинговой шкале. На фоне КТ достоверно уменьшилась ригидность мышц. По остальным показателям при КТ наметилась тенденция к улучшению, которая была наиболее выражена для теста Фурнье и времени прохождения 20 м, а также тремора покоя и действия, мимики и походки и наименее была выражена для речи. С целью объ-



Рис.2. Гипотетическая схема механизмов патогенеза паркинсонизма. (Сплошные стрелки – индуцирующие влияния, пунктирные – ингибирующие.)

Показатели неврологического статуса у здоровых и больных паркинсонизмом

Показатель (в баллах или секундах).	Норма N	Исходное состояние (до лечения) – ИС	После базовой терапии – БТ	После комплексной терапии – КТ	Эффективность лечения	
					ПЭЛ(БТ)	ПЭЛ(КТ)
Речь	0	1,3±0,36	1,33±0,2	0,86±0,34	1±0	1,13±0,13
Мимика	0	2,0±0,22	1,7±0,33	1,57±0,2	1±0	1,4±0,2**
Тремор покоя	0	1,7±0,36	1,5±0,56	1,14±0,1	1,13±0,1	1,5±0,29
Тремор действия	0	1,43±0,2	1,33±0,2	1,0±0,2	1,17±0,2	1,17±0,15
Ригидность	0	2,3±0,29	2,0±0,5	1,3±0,36*	1±0	1,5±0,16**
Походка	0	1,3±0,29	1,5±0,34	0,86±0,14	1,08±0,1	1,5±0,22
Тест Фурнье (сек)	9,2±0,3	16,8±1,2	15,9±1,1	14,05±1,2	1,03±0,02	1,25±0,06**
Ходьба 20 м (сек)	13,7±0,5	27,4±3,5	26,8±5,0	19,95±1,8	1,0±0,03	1,29±0,06**
n	10	50	16	34	16	34

Примечание: у больных все показатели достоверно отличаются от нормы ($P < 0,05$);

* – статистически достоверные отличия ($P < 0,05$) между исходным значением показателя (ИС) и его значением после лечения (группы БТ и КТ);

** – достоверные отличия между показателями в группах БТ и КТ.

ективизации оценки результатов терапии для каждого больного вычислялся “показатель эффективности лечения” (ПЭЛ – отношение регистрируемых показателей до и после лечения). Сравнительный анализ этих данных (табл.1) показал значительные преимущества КТ, которая позволяет получить более существенное улучшение показателей, характеризующих гипокинезию и мышечную ригидность (мимика, ригидность, тест Фурнье, прохождение 20 м), составляющих основную симптоматику изучаемой нами акинетико-ригидной формы паркинсонизма.

Более высокая эффективность предлагаемой нами комплексной терапии болезни Паркинсона объясняется тем, что она направлена на восполне-

ние недостаточности дофамина, с одной стороны, и торможение деструкции nigralных нейронов, с другой стороны, т.е. на оба механизма, формирующих и поддерживающих патологическую систему паркинсонизма. В конечном итоге это приводит к дестабилизации и дезинтеграции патологической системы. Вместо нее формируется новая функциональная система, работающая в более оптимальном режиме (рис.3). Главное преимущество предлагаемого подхода в том, что применение стресс-лимитирующих веществ позволяет почти вдвое снизить дозу ДОФА-содержащих препаратов, а, следовательно, и частоту вызываемых ими побочных эффектов.



Рис.3. Схема формирования и экспансии патологической системы паркинсонизма и подходов к ее коррекции (сплошные стрелки – индуцирующие влияния, пунктирные – ингибирующие)

STRESS AS A FACTOR OF PARKINSONISM PATOLOGICAL SYSTEM EXPANTION

Y.N. Vasilyev, V.V. Malischev, V.I. Okladnikov, L.S. Vasilyeva

(Irkutsk State Medical University)

The clinical examination show that stress-reaction develops in the patients with Parkinson syndrome. The altering effects of stress results to activation of lipid peroxidation and development of the immunodeficit status such as hyposuppression. The stress limiting by means of stress-limiting systems mediators injection allows to lower a dose of DOPA-inclusive drugs and have a more high performance. It is possible to single out the two interdependent links of parkinsonism pathogenesis: 1 – nucleus caudatus braking-off because of the insufficiency of dopaminergic nigro-neurons. 2 – altering effects of stress-reaction strengthening a destruction and insufficiency of nigro-neurons. The pathogenetic substantiation of actuation of stress – limiting substances has been given in a parkinsonism therapy.

Литература

1. Барабой В.А., Брахман И.И., Голотин В.Г., Кудряшов Ю.В. Перекисное окисление и стресс. – СПб.: Наука. – 1992. – 149с.
2. Вейн А.М., Голубев В.Л., Берзиньш Ю.Э. Паркинсонизм. Клиника, этиология, патогенез, лечение. – Рига: Зинатне, – 1981. – 328с.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – №3. – С.33-36.
4. Каган В.Е., Орлов О.Н., Прилипко Л.Л. Проблемы анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов // Итоги науки и техники. Серия: Биофиз. – 1986. – Т.18. – С.136.
5. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов // Лаб. дело. – 1988. – №5. – С.59-62.
6. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В. Нейроиммунные процессы в механизмах недемиелонизирующей патологии ЦНС // Итоги науки и техники. – Серия: Иммунология. – Т.25. – Москва, 1990. – С.121-169.
7. Лапшин Н.Д., Чабан А.С. Некоторые показатели функционального состояния желез внутренней секреции у больных с синдромом паркинсонизма. – В кн.: Вопросы гигиены труда и проф. заболеваний. Караганда. 1974. – С.145-147.
8. Малышев В.В. Динамика развития и пути предупреждения стрессорных повреждений сердца: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1988. – С.46.
9. Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца. – М.: Наука, 1993. – 158с.
10. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича – М.: Медицина, 1977. – С.66-68.
11. Тигранян Р.А. Гормонально-метаболический статус организма при экстремальных воздействиях. – М.: Наука, 1990. – 286с.
12. Шток В.Н., Федорова Н. В. Лечение болезни Паркинсона // Тез. науч.-практ. конф. "Болезнь Паркинсона". – Москва, 1999. – С.7-8.
13. Allain H., Bentue-Ferrer D. Maladie de Parkinson: interrogations et solutions. – Presse Med., 1997. – Vol.26. – P.909-915.
14. Fahh S., Elton R.L. // Macmillan Healthcare information, Florham Park, – N.-Y., 1987. – Vol.2. – P.153-163.

© БАЯРТ Б., ГООШ Б., БАТБААТАР Г. –
УДК 616.71-018.46-002

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ HLA АНТИГЕНОВ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОМИЕЛИТОМ

Б. Баярт, Б. Гоош, Г. Батбаатар.

(Монгольский государственный медицинский университет, кафедра биологии, генетики и иммунологии)

Резюме. Представлены результаты исследования HLA-антигенов у больных с остеомиелитом. Были отобраны 20 монгольских (возраст 2-16 лет) и 11 корейских пациентов (возраст 16-24 года). Типирование HLA-антигенов I (A,B,C) и II (DR,DQ) классов выполнялось с использованием стандартного микролимфоцитотоксического теста. У монгольских больных остеомиелитом выявлено увеличение частоты HLA-A25 (RR=28, EF=0,19, P<0,01) и уменьшение частоты HLA-Cw7 (OR=137, PF=0,01, P<0,05). У корейских больных – увеличение HLA-A23 (OR=137, EF=0,84, P<0,01), A25 (OR=178, EF=0,56, P<0,01), Cw5 (RR=35,5, EF=0,52, P<0,01), Cw8 (OR=137, EF=0,84, P<0,01) и DR11 (RR=5,91, EF=0,22, P<0,01) и уменьшение DQ1 (RR=0,28, PF=0,79, P<0,05). Таким образом, обнаружена сильная положительная корреляция с заболеваемостью остеомиелитом по HLA-A23, A25, Cw5, Cw8 и DR11 антигенам и сильная отрицательная корреляция по HLA-DQ1 и Cw8.

Ключевые слова: HLA (Human leucocyte antigen) антигены I и II классов, остеомиелит, сильная положительная и отрицательная корреляция

Современное представление о биологической роли HLA антигенов обобщено Brodsky F.M., Lem L. (1996), которые отводят специфическую иммунорегуляторную функцию для клеточного

иммунитета к HLA I антигенам, а для гуморального иммунитета к HLA II антигенам. Эти исследователи также отмечают неодинаковый уровень иммунологической реакции против чужеродных антигенов, у разных индивидов причиной которого служит высокий полиморфизм HLA молекул среди популяции и особенности HLA генотипа у данного индивида [5]. Среди прочих направлений иммуногенетики, особое значение придается исследованиям, направленным на установление корреляции распространенности того или иного заболевания с определенным HLA генотипом.

Хотя в Монголии развернуто немало исследовательских работ для установления корреляции некоторых аутоиммунных патологий с HLA системой [1,2], вопрос связи заболеваемости остеомиелита с HLA антигеном среди монгольских популяций пока не затронут. При этом остеомиелит является нередким заболеванием и остается одной из причин инвалидности среди населения. Поэтому мы сочли необходимым провести настоящее исследование, целью которого является определение корреляции между заболеваемостью остеомиелитом и HLA системой.

Материалы и методы

Нами исследовано 20 монгольских больных, в возрасте 2-16 лет обоих полов в хирургическом отделении Научно-исследовательского Центра Материнства и Детства г.Улан-Батора и 11 корейских больных в возрасте 15-24 года в госпитале Severance г.Сеула, получавших лечение по поводу остеомиелита, диагноз у которых был подтвержден лабораторными и клиническими исследованиями. У монгольских больных определялись антигены HLA-A, B, C локуса, а у корейских – антигены HLA-A, B, C, DR, DQ локуса. Для определе-

ния HLA антигенов использован традиционный лимфоцитотоксический тест [9].

В качестве контроля взяты результаты определения HLA антигенов I и II класса у здоровых лиц монгольской и корейской национальности [1,4].

Имея в виду некоторую несостоятельность определения реальной степени корреляции между заболеваемостью и HLA генотипом при помощи таких показателей как χ^2 , формула Yate и критерии Fisher, мы использовали метод, который широко применяется в последнее время для определения этой корреляции и который считается методом более высокой степени вероятности. Это так называемый - статистический метод скорректированного уровня вероятности с определением P_c (corrected P value) показателя [8].

Результаты и обсуждение

HLA-A локус. Частота встречаемости антигенов HLA-A2 и A7 антигенов в группе монгольских больных была самой высокой (по 35%), а HLA-A3 антигенов – наиболее низкой (15%) (рис.1). HLA-A2 антигены выявлены тоже с высокой частотой у контрольных групп (37,9%). Отмечена высокая частота (35%) HLA-A11 антигенов по сравнению с контрольными показателями, но не обнаружена положительная корреляция ($p>0,05$). У 14,3% контрольной группы обнаружен HLA-A31 антиген, но у больных остеомиелитом присутствие этого антигена не отмечено. Несмотря на это различие, не установлена отрицательная корреляция этого антигена с остеомиелитом при оценке по критерию Fisher ($p>0,05$). Увеличение HLA-A25 антигена до 20% указывает на положительную корреляцию этого антигена (контроль HLA-A25 0,7%, RR-28,0, EF-0,192, P_c<0,01) с заболеваемостью остеомиелитом (табл. 1).

Таблица 1

HLA I и II антигены, у больных монгольской и корейской национальности, имеющие сильную корреляционную связь с заболеваемостью остеомиелитом

HLA	больные				Контроль		Hp	RR	OR	EF	PF	P	P _c
	Na	%	q(%)	N	%	q(%)							
<i>Монголы</i>													
A25	4	20	10,5	1	0,7	0,4	0,2	28	34,7	0,19	0,04	<0,01	<0,01
Cw7				41	29,3	15			0,1		0,01	<0,01	<0,05
<i>Корейцы</i>													
A3	2	18,2	9,55	7	2,6	1,3	0,18	6,75	8,0	0,15	0,05	<0,04	
A23	2	18,2	9,55				0,18		137	0,84		<0,01	<0,01
A24	1	9,1	4,85	105	40,9	22,9	0,09	0,23	0,15		0,09	<0,05	
A25	4	36,3	20,2				0,36		178	0,56		<0,01	<0,01
A33				73	28,1	15,2			0,1		0,18	<0,05	
B27	3	27,3	14,7	15	5,7	3,0	0,27	4,73	6,13	0,21	0,11	<0,05	
Cw5	6	54,5	32,6	4	1,5	0,8	0,34	35,5	76,8	0,52	0,29	<0,01	<0,01
Cw7				62	23,8	12,8			0,1			<0,05	
Cw8	2	18,2	9,55						137	0,84		<0,01	<0,01
DR3	3	27,3	14,7	12	4,6	2,3	0,27	5,91	7,75	0,22	0,11	<0,01	
DR11	5	45,5	25,7	13	5	2,6	0,45	9,06	15,8	0,42	0,22	<0,01	<0,01
DQ1	2	18,2	9,55	167	64,2	40,2	0,18	0,28	0,12		0,79	<0,01	<0,05
DQ5	1	9,1	4,65				0,09		74,4	0,09		<0,05	

Примечание: N – число обнаружения данного антигена, Hp – частота антигенов у больных, q – частота обнаружения данного антигена, RR – относительный риск, OR – odd ratio, EF – этиологическая фракция, PF – превентивная фракция, P_c – corrected P value

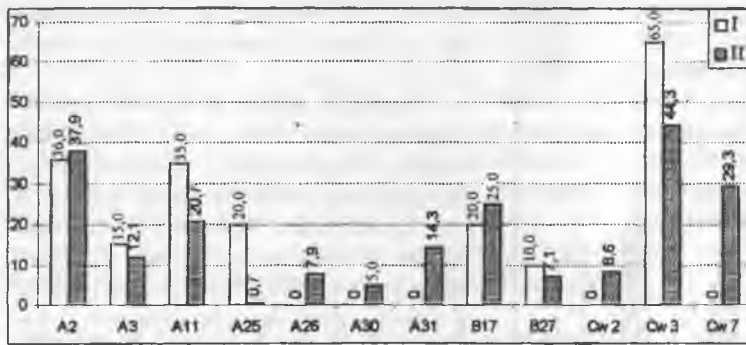


Рис.1. Частота встречаемости HLA антигенов в группах контрольной и больных остеомиелитом монгольской национальности

Примечание: по оси абсцисс – HLA I антигены; по оси ординат – частота встречаемости антигенов (в процентах): I – группа больных остеомиелитом, II – контрольная

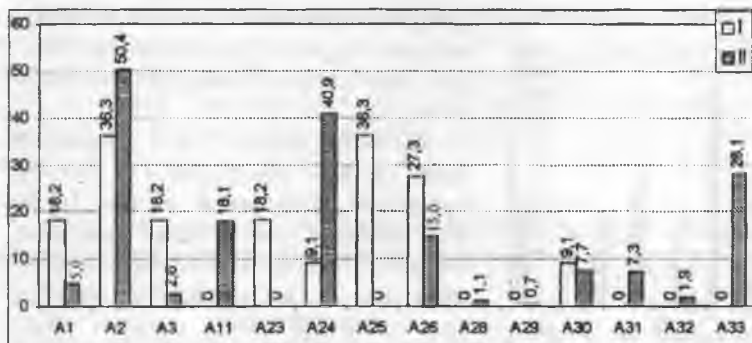


Рис.2. Частота обнаружения антигенов HLA-A локуса в группах больных и контрольной – у лиц корейской национальности

Примечание: по оси абсцисс – HLA-A антигены; по оси ординат – частота встречаемости антигенов (в процентах): I – группа больных, II – контрольная

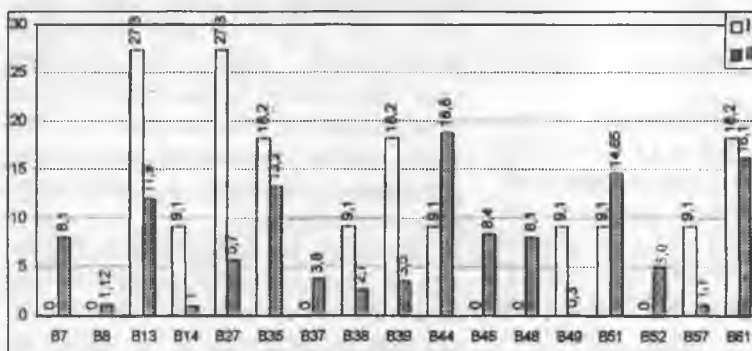


Рис. 3. Частота обнаружения антигенов HLA-B локуса в группах больных и контрольной у лиц корейской национальности

Примечание: по оси абсцисс – HLA-B антигены; по оси ординат – частота встречаемости антигенов (в процентах): I – группа больных, II – контрольная группа

HLA-B локус. В группе монгольских больных остеомиелитом были определены HLA-B17, B27 антигены (рис.1). Из них HLA-B17 антигены выявлены в группе больных с частотой 20%, а в контрольной – с частотой 25%, тогда как частота нахождения HLA-B27 антигена в группе больных была 10%, а в контрольной – 7,1%. Не подтверждена корреляция между обнаружением этих антигенов и заболеваемостью остеомиелитом ($p > 0,05$).

HLA-C локус. В группе монгольских больных из антигенов HLA-C локус обнаружены только HLA-Cw3 антигенов (65%), при контрольном показателе 44,3% (рис.1). HLA-Cw2 антигены не обнаружены в группе больных, в то время как частота встречаемости этих антигенов у контрольных групп была меньше чем больных (8,6%). HLA-Cw7 антиген выявлен с высокой частотой в контроле (29,3%), при отсутствии в группе больных, что говорит об отрицательной корреляции (HLA-Cw7 $p < 0,01$, OR=0,1, $\chi^2=4,21$) этого антигена с заболеваемостью остеомиелитом ($P < 0,01$) (табл.1).

В группе корейских больных HLA-A локус представлен 8 антигенами (рис.2). Из них HLA-A2 и A25 антигены обнаружены с самой высокой частотой (по 36,8%), а HLA-A24 и A30 антигены с самой низкой частотой (по 9,1%). HLA-A23 и A25 антигены не обнаружены в контрольной группе, хотя их присутствие установлено в группе корейских больных (18,2% и 36,3% соответственно). Среди встречаемости HLA-A3 антигенов между корейскими больными и контрольными группами наблюдалось резкое отличие ($RR=6,75$, $EF=0,153$, $p < 0,05$, т.е. положительная корреляция). Также обнаружена отрицательная корреляция антигенов HLA-A24 (HLA-A24 – 9,1% у больных и 40,4% – у контрольной группы). Выявлена реальная положительная корреляция между HLA-A23 и A25 антигенов (HLA-A23: OR=87,1, $P < 0,01$; HLA-A25: OR=67,3, $P < 0,01$), которая подтверждена уровнем скорректированной вероятности (табл. 1).

HLA-B локус. В группе корейских больных были исследованы 12 антигенов этого локуса и все они были обнаружены в контрольной группе (рис.3).

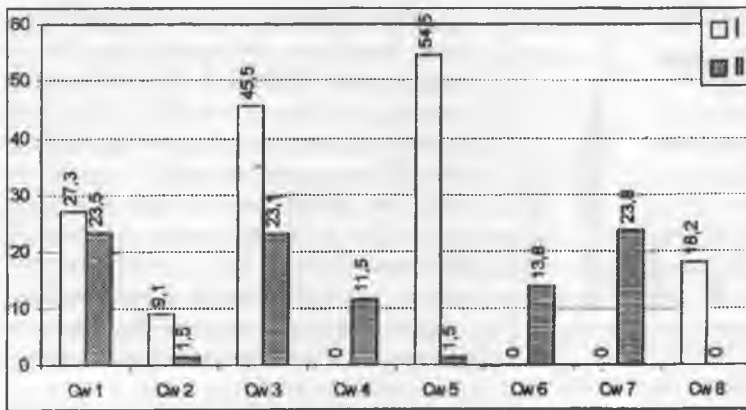


Рис.4. Частота обнаружения антигенов HLA-C локуса в группах больных и контрольной у лиц корейской национальности

Примечание: по оси абсцисс – HLA-C антигены; по оси ординат – частота встречаемости антигенов (в процентах): I – группа больных, II – контрольная

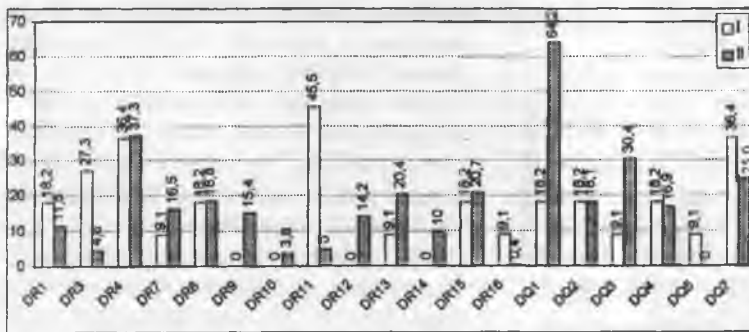


Рис.5. Частота обнаружения HLA-II антигенов у больных остеомиелитом по сравнению с показателями контрольной группы у лиц корейской национальности

Примечание: по оси абсцисс – HLA антигены II класса; по оси ординат – частота встречаемости антигенов (в процентах): I – группа больных II – контрольная

HLA-B13 и B27 антигены обнаружены с самой высокой частотой (по 27,3%), B14, B38, B44, B49 антигены – с самой низкой частотой (по 4,6%).

У 27,3% больных обнаружены HLA-B27 антигены, тогда как в контрольной группе – только у 5,7% (RR–4,43, EF–0,212, $p<0,05$). Но при использовании показателя скорректированной вероятности наличие такого предполагаемого различия не подтверждено ($Pc>0,05$).

HLA-C локус. Были исследованы 5 антигенов этого локуса. Из них HLA-Cw4, Cw6, Cw7 антигены обнаружены с низкой частотой (рис.4). Из рисунка видно, что в группе корейских больных HLA-Cw5 антигены обнаружены с высокой частотой (54,5%), а Cw2 антигены – с низкой частотой (9,1%).

HLA-Cw8 антигены присутствовали у 18,2% группы корейских больных и не обнаружены в контрольной группе (OR–137,1, $p<0,01$). HLA-Cw5 выявлены у 54,5% больных и у 1,5% лиц контрольной группы (RR–35,45, EF–0,524, $Pc<0,01$), что подтверждает сильную положительную корреляцию этих антигенов с заболеваемостью остеомиелитом ($Pc<0,01$). У антигена HLA-Cw7 обнаружена высокая частота в группе боль-

ных (23,8%; $p<0,05$), но не обнаружена сильная отрицательная корреляция ($Pc>0,05$) (рис.5).

HLA-DR локус. В группе корейских больных этот локус был представлен 9 антигенами, которые также обнаружены в контрольной группе. В группе больных HLA-DR11 антигены были встречены с самой высокой частотой (45,5%), а HLA-DR7, DR13 и DR16 антигены обнаружены с самой низкой частотой (по 9,1%). Несмотря на сильное различие частоты обнаружения в двух группах HLA-DR3 антигена (27,3% в группе больных и 4,6% в контрольной, $p<0,05$), не обнаружена сильная корреляционная связь ($Pc>0,05$). Что касается HLA-DR11 антигена, который встречается с частотой 45,5% в группе больных, а при контрольном значении 5% возможна сильная положительная корреляция по этому антигену с заболеваемостью остеомиелитом ($Pc<0,01$).

HLA-DQ локус. Все 6 антигенов этой группы обнаружены в группе корейских больных и из них HLA-DQ7 антиген имеет самую высокую частоту (36,4%), а HLA-DQ3 и DQ5 антигены – самую низкую частоту (по 9,1%). HLA-DQ1 антиген обнаружен у 18,2% группы больных и у 64,2% контрольной (RR–0,28, PF–0,798, $Pc<0,05$). Это обстоятельство подтверждает наличие сильной отрицательной корреляции по этому антигену между частотой обнаружения и заболеваемостью остеомиелитом.

Следует отметить, что отрицание сильной корреляции по Pc у таких антигенов, как HLA-A3, A24, A33, B27, DR3, DQ1 не дает основания пренебрегать слабой корреляцией этих антигенов с заболеваемостью остеомиелитом. Это вызвано тем, что такая слабая корреляция может превратиться в сильную при последующих исследованиях.

Сильная положительная корреляция по HLA-A25 антигену среди монгольской и корейской популяции, сильная отрицательная в монгольской и слабая отрицательная в корейской популяциях по HLA-Cw7 антигену показывает на более достоверную связь этих генотипов с заболеваемостью остеомиелитом.

Литературные данные указывают на сильную положительную корреляцию HLA-B27, B8 и B13 антигенов и на слабую положительную корреля-

цию HLA-B27 с заболеваемостью остеомиелитом [3,6,7], в то время как наши результаты не сходятся с этими данными

Неодинаковая степень связи HLA антигенов с заболеваемостью у разных рас и национальностей, вероятнее всего связана с особенностями экологической среды, природных условий, климата, традиций и истории данной популяции [8,10].

Таким образом, у больных монгольской национальности обнаружена сильная положительная

корреляция с заболеваемостью остеомиелитом по HLA-A25 антигену и сильная отрицательная корреляция по HLA-Cw7 антигену. У больных корейской национальности обнаружена сильная положительная корреляция с заболеваемостью остеомиелитом по HLA-A23, A25, Cw5, Cw8 и DR11 антигенам и сильная отрицательная корреляция по HLA-DQ1 антигену.

RESULTS OF RESEARCH HLA OF ANTIGENES AT THE PATIENTS WITH OSTEOMYELITIS

B. Baijrt, B. Goosh, G. Batbaatar

(Mongolian State Medical University)

We tried to define HLA association among the patients with osteomyelitis by our study. We selected 20 Mongolian and 11 Korean patients. Their age are ranged between 2-16 for Mongolian, 16-24 for Korean.

Typing for HLA Class I (A, B, C) and II (DR, DQ) antigens were performed by standard microlymphocytotoxicity technique (Terasaki and McClelland 1964) using set of sera provided by the HLA laboratory, American Red Cross National Headquarters.

In Mongolian patients with osteomyelitis increased frequencies of HLA-A25 (RR=28, EF=0,19, Pc<0,01) and decreased frequencies of HLA-Cw7 (OR=0,1, PF=0,01, Pc<0,05) were detected in patients group compared to controls. In Korean patients increased HLA-A23 (OR=137, EF=0,84, Pc<0,01), A25 (OR=178, EF=0,56, Pc<0,01), Cw5 (RR=35,5, EF=0,52, Pc<0,01), Cw8 (OR=137, EF=0,84, Pc<0,01) and DR11 (RR=5,91, EF=0,22, Pc<0,01) and decreased DQ1 (RR=0,28, PF=0,79, Pc<0,05) were found in patients compared to controls.

In this connection we went to the conclusion. HLA-A23, A25, Cw5, Cw8 and DR11 antigens are positively associated with osteomyelitis and Cw7 and DQ1 are negatively associated with osteomyelitis.

Литература

1. Аюуш Д. Корреляция HLA системы и некоторых часто встречающихся заболеваний у монголов: Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. – 1999.
2. Чимгээ Н. Особенности распределения антигенов HLA системы среди населения Монголии: Дисс. ... док. биол. наук. – 1997.
3. Фищенко В.Я., Дзизик Г.М. Состояние иммунитета у больных гематогенным остеомиелитом позвоночника и бедра // Ортопед., травмат., протез. – 1988. – №9. – С.29-32.
4. 11th international Histocompatibility Workshop. Data Analysis Book II. – 1991. – P.436-437.
5. Brodsky F.M., Lem L. et al. Antigen processing and presentation // Tissue antigens. – 1996. – N.47. – P.464.
6. Maria M., Frej F., Timo U., Arvi T. Immunological features of patients with chronic sclerosing osteomyelitis of the mandible // Int.J.Oral Surg. – 1983. – N.12. – P.6-13.
7. Nazirov P.Kh., Pospelov I.E. HLA antigen in patients with osteoarticular tuberculosis and chronic hematogenous osteomyelitis // Orthoped. Traumat. Protezov. – 1991. – N.10. – P.26-29.
8. Svejgaard A., Lars P. Ryder HLA and disease associations; Detecting the strongest association // Tissue antigens. – 1994. – N.43. – P.18-27.
9. Terasaki P.I. and McClelland J.D. Microdroplet of human serum cytotoxine // Nature. – 1964. – Vol.204. – P.998-1000.
10. Thorsby E. HLA-associated disease // Human Immunology. – 1997. – Vol.57. – P.1-11.

© РЕМНЕВ А.Г. –

УДК 616.74-009.17-092:612.8:615.847.8

МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ЦНС И НОВАЯ ГИПОТЕЗА ПАТОГЕНЕЗА МИАСТЕНИИ

А.Г. Ремнев.

(Алтайский диагностический центр, директор – А.К. Ковешников, отделение нейрофизиологических исследований, г. Барнаул)

Резюме. С целью изучения функционального состояния тройнично-лицевого комплекса, афферентных путей ствола головного мозга и афферентных путей спинного мозга при миастении и выявления возможных механизмов нарушения проведения возбуждения по афферентным путям нервной системы при этом заболевании были обследованы 26 больных. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что у больных миастенией существует на-

рушение проведения возбуждения по системе тройничного нерва, афферентным путям ствола головного мозга и афферентным путям спинного мозга, что позволяет рассматривать миастению как проявление сниженной функциональной лабильности нервно-мышечных синапсов вследствие нарушения регуляторных механизмов целостной интегративной нейроэндокринной деятельности с участием афферентных механизмов.

Миастения (*myasthenia gravis*) является заболеванием, а точнее, набором болезней, при котором нервно-мышечные синапсы оказываются местом приложения аутоиммунных процессов. Повреждаются постсинаптические мембраны и в первую очередь ацетилхолиновые рецепторы [5]. Важность своевременной диагностики для раннего применения патогенетически обоснованного лечения, а также значительная частота ошибочных диагнозов [4], определяют необходимость разработки и систематизированного обобщения принципов клинической и параклинической диагностики. В последнее время интерес к миастении возрос, и, возможно, в результате этого возросло число диагностированных случаев [4].

Для различных клинических вариантов миастении общим является своеобразное нарушение двигательной функции, определяемое как миастенический тип расстройств двигательной функции. Основной чертой этой формы нарушения функции двигательного аппарата является патологическая утомляемость мышцы. Однако было бы некорректным приписывать ответственность за развитие миастенических реакций только мионевральному окончанию.

Вопросы патогенеза миастении до настоящего времени остаются далёкими от разрешения. Особенно это касается выяснения патогенетических механизмов расстройств функций чувствительности при этом заболевании. К настоящему времени известно большое количество данных об электромиографических изменениях при миастеническом нарушении двигательных функций [1,2,4,6].

Цель настоящего исследования: изучить функциональное состояние тройнично-лицевого комплекса (ТЛК), афферентных путей ствола головного мозга (АПСГМ) и афферентных путей спинного мозга (АПСМ) у больных миастенией, выявить возможные механизмы нарушения проведения возбуждения по афферентным путям нервной системы при этом заболевании.

Материалы и методы

В исследовании больных миастенией были использованы следующие методические подходы: комплексное исследование функционального состояния ТЛК, определение функционального состояния АПСГМ и АПСМ.

Комплексное исследование функционального состояния ТЛК осуществляли при электрической стимуляции (ЭС) ипсилатерального супраорбитального нерва и транскраниальной магнитной стимуляции (МС) двигательной коры. Этот комплексный подход позволял дифференцированно оценить функциональное состояние отдельных частей дуги мигательного рефлекса и кортиконуклеарных путей лицевого нерва [7,10].

Определение функционального состояния АПСГМ осуществляли путём МС шейного отдела спинного мозга [9]. При этом регистрировали моторный ответ круговой мышцы глаза (МОКМГ) (основные отводящие электроды располагали на коже верхнего века, референтные – над областью скуловой кости). Индуктивную катушку размещали таким образом, что её край находился над областью большого затылочного отверстия, при этом центр катушки находился над позвонками CIV-CVII.

Изучение функционального состояния АПСМ осуществляли при помощи МС шейного и поясничного отделов спинного мозга в области позвонков CIV-CVII и LII-LIV [7,8]. При МС регистрировали МОКМГ (основные отводящие электроды располагали на коже верхнего века, референтные – над областью скуловой кости, как и при исследовании функционального состояния ТЛК и АПСГМ). Исследование МОКМГ проводили в два этапа: первоначально регистрировали МОКМГ при МС шейного отдела спинного мозга, после чего осуществляли МС поясничного отдела спинного мозга. Полученные величины латентности МОКМГ использовали для вычисления скорости распространения возбуждения (СРВ) по АПСМ на участке между точками стимуляции.

Были обследованы 26 больных прогрессирующей формой миастении в возрасте от 12 лет до 57. Из них 21 больной – генерализованной формой миастении, лёгкой и средней тяжести, с неполной компенсацией при введении антихолинэстеразных препаратов и 5 – локальной (глазной) формой миастении, лёгкой и средней тяжести, с неполной компенсацией при введении антихолинэстеразных препаратов. Развитие заболевания наблюдалось у больных в течение 5-18 лет.

По степени выраженности заболевания у исследованных больных преобладали лёгкая и средняя тяжесть заболевания. Лёгкая степень тяжести характеризовалась незначительным нарушением приспособительной активности, которая постоянно проявлялась в обычных ситуациях и усиливалась при повышенных требованиях к организму: затруднение при беге и при ходьбе на значительное расстояние, при работе руками, переноске тяжести, громкой речи, длительной фиксации взгляда и др. Больные отмечали мышечное утомление после относительно недлительной напряжённой работы или в конце дня. Средняя степень тяжести миастении характеризовалась умеренным нарушением приспособительной активности, которое возникало в обычных жизненных ситуациях: ограничение при передвижении на расстояния, ранее легко преодолеваемые пешеходом, ограниченное восприятие окружающего мира и общения

с окружающими за счёт умеренных речевых и глазодвигательных нарушений, умеренное нарушение глотания и жевания, умеренное нарушение способности к труду и обучению, некоторое ограничение само – и взаимобслуживания при сохранности элементарных видов самообслуживания (одевание, умывание, физиологические отправления и др.).

Клинический диагноз больным подтверждался стационарно в неврологическом отделении Алтайской краевой клинической больницы и городской больницы №5 (г. Барнаул). При обработке материала анализировали случаи миастении, подтвержденные предварительным электромиографическим исследованием декремента амплитуды М-ответа различных мышц [1,13]. При этом было зарегистрировано патологическое снижение нервно-мышечной передачи от 30% до 60%.

Результаты и обсуждение

При исследовании больных миастенией у 14 (53,8%) больных были зарегистрированы увеличение латентности ранних компонентов МОКМГ при ЭС супраорбитального нерва до $15,0 \pm 0,2$ мс ($P < 0,01$), из них у 11 (78,6%) – эти изменения были двухсторонними, что свидетельствовало о нарушении проведения возбуждения по системе тройничного нерва [8,9,10]. Очевидно, что комплексное исследование МОКМГ при ЭС супраорбитального нерва и ТМС двигательной коры позволяет оценить функциональное состояние системы тройничного нерва либо еще до появления клинической симптоматики, либо в тех случаях, когда на фоне признаков нарушения проведения возбуждения по системе тройничного нерва клиническая симптоматика не обнаруживается. В этом случае мы имеем дело с так называемыми бессимптомными поражениями тройничного нерва при миастении.

При исследовании функционального состояния АПСГМ у 21 (80,8%) больного было зарегистрировано увеличение латентности МОКМГ в среднем до $29,9 \pm 0,7$ мс ($P < 0,01$), что свидетельствовало о нарушении проведения возбуждения по АПСГМ, ядру или волокнам лицевого нерва у больных миастенией. При исследовании функционального состояния ТЛК у больных миастенией обнаружено, что проведение возбуждения по ядру и волокнам лицевого нерва было удовлетворительным. Следовательно, увеличение латентности МОКМГ при МС шейного отдела спинного мозга у больных миастенией произошло за счет нарушения проведения возбуждения по АПСГМ. Необходимо отметить, что при исследовании больных миастенией двухсторонние изменения латентности МОКМГ при МС шейного отдела спинного мозга были зарегистрированы у 14 (66,7%).

При исследовании функционального состояния АПСМ у 20 (76,9%) больных были зарегистрированы изменения показателей МОКМГ при МС спинного мозга. Латентность МОКМГ справа и слева достоверно не различалась, но была достоверно увеличена по сравнению с аналогичными

показателями у здоровых лиц. СРВ по АПСМ была значительно снижена до $56,1 \pm 2,6$ м/с ($P < 0,01$). У 17 из 20 (85,0%) больных миастенией с зарегистрированными нарушениями функционального состояния АПСМ изменения были двухсторонними.

Результаты исследований свидетельствуют, что у больных миастенией существует нарушение проведения возбуждения по системе тройничного нерва, АПСГМ и АПСМ. Возникает вопрос, почему возникли эти изменения?

Вероятнее всего проблему нарушения проведения возбуждения по афферентным путям нервной системы при миастении необходимо рассматривать с нескольких сторон. Во-первых, недостаточность проведения возбуждения по афферентным путям центральной нервной системы (ЦНС) может являться следствием затруднения осуществления возбуждающих процессов, которые, в свою очередь, могут быть следствием нарушения синаптической передачи возбуждения между афферентными нейронами ЦНС. Эти нарушения могут являться проявлением различных аутоиммунных механизмов нарушения нервно-мышечной передачи, происходящих в организме больного и приводящих к нарушению синтеза и выделения нейромедиаторов, уменьшению количества рецепторов постсинаптической мембраны. Другими словами, недостаточность проведения возбуждения по афферентным путям ЦНС – это недостаток количества, т.е. уменьшение выработки нейромедиатора, уменьшение количества нейромедиатора в синапсе, уменьшение количества рецепторов.

Во-вторых, недостаточность проведения возбуждения по афферентным путям ЦНС может быть обусловлена активацией процессов торможения. Этот процесс может осуществляться следующим образом. Больные миастенией из-за возникающей мышечной слабости при выполнении физической нагрузки для осуществления мышечных сокращений вынуждены значительно увеличивать афферентные посылы для выполнения движений. При этом происходит усиленная афферентная стимуляция нейронов нервной системы. Это вызывает функциональное напряжение и перенапряжение нейронов. Всё это может привести к функциональным, а затем и к морфологическим изменениям нейрона, вплоть до его гибели. Для защиты нейрона от действия поражающих факторов возникает защитное или предохранительное торможение афферентных посылов нейрону. При этом происходит формирование патологического круга, который при схематичном представлении выглядит так: недостаток движения – усиленная афферентация – напряжение и поражение нейрона – торможение – еще больший недостаток движения. По мнению Г.Н. Крыжановского (1997), недостаток синаптической стимуляции, частичная деафферентация ведут к глубоким расстройствам функции нейрона.

В-третьих, недостаточность проведения возбуждения по афферентным путям ЦНС может быть обусловлена действием патологического ме-



Рис. Схема патологической организации расстройств функционального состояния афферентных путей нервной системы при миастении

диатора. При анализе патологических процессов, происходящих при миастении необходимо учитывать, что в условиях патологии могут произойти не только глубокие количественные изменения, но и не менее глубокие качественные перестройки. Качественные перестройки затрагивают изменения в нейромедиаторной системе, когда вместо действующего в норме нейромедиатора начинает действовать другой медиатор [3], или качественным изменениям синаптических рецепторов, происходящих, в частности под действием аутоантител.

В-четвертых, недостаточность проведения возбуждения по афферентным путям ЦНС может быть обусловлена интегративными перестройками – нарушением нервной и эндокринной регуляции, обеспечивающих гармоничное сотрудничество отдельных функций организма, постоянство внутренней среды и способность организма адаптироваться к изменчивым условиям внешней среды (рис.1).

Кроме того, нарушение проведения возбуждения по системе тройничного нерва может быть объяснено непосредственным вовлечением в патологический процесс при миастении ствола головного мозга и спинного мозга, чему есть многочисленные литературные подтверждения [4].

В патогенезе миастении известную роль играют вилочковая железа и другие эндокринные железы [1,4,6]. Очевидно, что нарушение их функции должно быть связано также с расстройством центральных регуляторных механизмов.

Всё изложенное выше позволяет рассматривать миастению как проявление сниженной функциональной лабильности нервно-мышечных синапсов вследствие нарушения регуляторных механизмов интегративной нейро-эндокринной деятельности с участием афферентных и эфферентных механизмов.

MAGNETIC STIMULATION CNS AND NEW HYPOTHESIS OF PATHOGENY OF A MYASTHENIA

A.G. Remnev

(Altai Diagnostic Centre, Department of Neurophysiology, Barnaul)

Purpose of study: study a functional condition trigeminal-facial complex, afferent ways of stem and afferent ways of spinal cord under myasthenia and revealing the possible mechanisms of breaking an undertaking of excitement on afferent to fetters a nervous system at disease. Results of conducting studies witness, on that, beside the sick myasthenia exists a breach of undertaking excitement on trigeminal nerve system, afferent to fetters a stem and afferent ways of spinal cord, that allows to consider myasthenia as a manifestation remove function labile nervously-muscle synapses in consequence of breaking the mechanisms holistic a neuro-endocrine activity with the participation of afferent mechanisms.

Литература

1. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. – Таганрог, 1997. – 369с.
2. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. – М.: Медицина, 1991. – 639с.
3. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. – М.: Медицина, 1997. – 350с.
4. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. – М.: Медицина, 1996. – 224с.
5. Лехтенберг Р. Неврология в вопросах и ответах. С.-Петербург: Питер. 1997. – 315с.
6. Перкин Г.Д. Диагностические тесты в неврологии. – М.: Медицина, 1994. – 297с.
7. Ремнёв А.Г. Применение магнитной стимуляции для оценки функционального состояния дуги мига тельного рефлекса: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Барнаул, 1997. – С.8-19.
8. Ремнёв А.Г. Функциональное состояние афферентных путей спинного мозга у больных миастенией // Современные вопросы диагностики: Сб. науч.-практ. работ. – Барнаул, 1998. – С.67-69.
9. Ремнёв А.Г. Новые аспекты применения магнитной стимуляции в диагностике миастении // Современное состояние методов неинвазивной диагностики: Материалы V Международной конференции. – Москва, 1998. – С.165-166.
10. Ремнёв А.Г., Куликов В.П. Применение магнитной стимуляции в диагностике поражений лицевого и тройничного нервов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1997. – №12. – С.72-73.

© ОДАРЕЕВА Е.В., МИЛЛЕР Л.Г., КУЛИНИЧ С.И., ТРОФИМОВ Б.А., БАЙКАЛОВА Л.В. –
УДК 618.1:616.155.194

НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ И ЛЕЙКОПЕНИИ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е.В. Одареева, Л.Г. Миллер, С.И. Кулинич, Б.А. Трофимов, Л.В. Байкалова.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, зав. – проф. А.Ф. Куперт, кафедра клинической фармакологии, зав. – проф. Л.Г. Миллер, Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, кафедра акушерства и гинекологии, зав. – проф. С.И. Кулинич, Иркутский институт химии СО РАН, лаборатория непредельных гетероатомных соединений, директор и зав. лаб. – чл.-корр. Б.А. Трофимов)

Резюме. Проведена оценка эффективности нового отечественного препарата кобазол при лечении анемий и лейкопений у больных с гинекологической патологией. При постгеморрагических анемиях кобазол оказывает выраженный гемостимулирующий эффект, подтверждающийся улучшением клинических показателей периферической крови. Впервые показано, что эффективность кобазола не зависит от характера гинекологических нарушений и при острой и хронической постгеморрагической анемиях проявляется в одинаковой степени. В отличие от традиционно используемых препаратов железа кобазол обеспечивает: более быстрое наступление эффекта, отсутствие побочных реакций со стороны ЖКТ. На фоне проводимой цитотоксической терапии кобазол повышает количество лейкоцитов, оказывая при этом более выраженное действие по сравнению с широко используемыми стимуляторами лейкопоза, в частности с лейкогеном. Впервые показано, что кобазол проявляет дозозависимый терапевтический эффект с усилением побочных реакций организма на препарат.

Анемический синдром относится к числу самых распространенных осложнений гинекологической патологии, поскольку в большинстве случаев он имеет постгеморрагическую природу и наблюдается в различных возрастных периодах жизни женщины. По данным отечественных и зарубежных авторов, частота анемии довольно высока и колеблется от 6,5% до 67% [8].

Современные исследования постгеморрагических анемий сосредоточены на изучении новых подходов к лечению анемии с учетом характера основной патологии, изменений иммунного статуса, функционального состояния костного мозга [4,9,10]. Основным средством терапии изучаемой нами патологии являются лекарственные препара-

ты железа, применяемые в комплексе с витаминами и микроэлементами. Но в литературе имеется немало сообщений о возникновении побочных реакций на препараты железа [3,11,12], что ограничивает их широкое использование и затрудняет проведение эффективного лечения.

В настоящее время продолжают научные изыскания отечественных и зарубежных авторов, направленные на разработку оптимальных режимов и условий ферротерапии [2,6,7,13,15]. Необходимость дальнейших исследований продиктована недостаточностью арсенала фармакологических средств, приближающихся по механизму действия к естественным стимуляторам эритропоза, а также способствующих повышению общей

и неспецифической резистентности организма [1,5,14].

Поиск новых эффективных гемостимулирующих средств является одной из важнейших задач современной медицины. В результате направленного синтеза в Иркутском институте Химии СО РАН создан кобальтовый комплекс (кобазол), оказывающий выраженное стимулирующее действие на кроветворение [1]. Экспериментально установлено, что эффект кобазола реализуется за счет вызываемой препаратом гистотоксической гипоксии в мезангиальных клетках почечных клубочков, в результате которой увеличивается содержание цГМФ и цАМФ и активизируются лизосомальные ферменты эритропоэтической фракции, что влияет на увеличение титра эритропоэтина в плазме крови. Кобазол малотоксичен, не вызывает тератогенного и мутагенного эффектов, биодоступность составляет 100%.

Препарат прошел полное доклиническое изучение безопасности в соответствии с требованиями ФГК МЗ РФ. По рекомендации ФГК и в соответствии с протоколами № 2 от 27.01.94, №1 от 29.01.98 клиническое исследование кобазола проведено на кафедре акушерства и гинекологии Иркутского ГИДУВа.

Целью исследования явилась оценка эффективности препарата "кобазол" при лечении анемий и лейкопений у больных с гинекологической патологией, а также выявление его побочных реакций.

Материалы и методы

Для изучения эффективности кобазола как гемостимулятора использованы ретроспективные и проспективные наблюдения, проведенные у 279 больных в возрасте от 16 до 76 лет с различными гинекологическими и онкологическими заболеваниями, осложненными анемией и лейкопенией.

Все обследованные и пролеченные больные были распределены на 5 групп: I – 111 больных с различной гинекологической патологией, осложненной острыми и хроническими постгеморрагическими анемиями; II – 30 с онкологической патологией, осложненной цитотоксическими лейкопениями; III – контрольная с использованием плацебо – 30 больных с гинекологическими заболеваниями, осложненными острыми и хроническими постгеморрагическими анемиями; IV группа – ретроспективная – 56 женщин с различными гинекологическими заболеваниями, осложненными постгеморрагическими анемиями (пролечены традиционно препаратами железа); V группа – ретроспективная – 52 – злокачественными опухолями яичников, осложненными цитостатическими лейкопениями (пролечены лейкогеном).

По степени тяжести анемии больные I группы распределились следующим образом: I степень – у 74 (66,6%); II – у 28 (25,2%); III – у 9 (8,1%). Анемия как осложнение геморрагического синдрома при миоме матки наблюдалась в 30,6% случаев; при внутреннем эндометриозе – в 10,8%.

После маточных кровотечений: при нарушении овариально-менструального цикла – в 11,7%; при внематочной беременности – в 13,7%; за счет осложненных медицинских аборт – в 17,1%; при самопроизвольных абортах – в 6,3%; при воспалительных процессах придатков матки – в 7,2%; после ДЭК – в 2,7% случаев.

Больные II группы имели лейкопению 3-х степеней тяжести: I – наблюдалась у 17 (56,6%); II – у 10 (33,3%); III – у 3 (10%) больных. Лейкопения как осложнение химиотерапии наблюдалась: при раке яичников – в 56,6% случаев; раке молочной железы – в 13,3%; при лимфогранулематозе – у 3,3%. Лейкопения как осложнение лучевой терапии установлена: при раке шейки матки – в 13,3%; раке эндометрия I стадии – в 3,3% случаев. При миоме матки в сочетании с саркомой лейкопения была диагностирована в 6,6% случаев, при раке толстого кишечника – в 3,3%.

Третью группу (плацебо) составили 30 больных в возрасте от 17 до 56 лет с различной гинекологической патологией, осложненной анемией легкой степени тяжести. В данной группе применен одиночный "слепой" метод с использованием 0,9% раствора хлорида натрия объемом 1,0 мл в/м в количестве 5 инъекций.

В настоящей работе использованы следующие способы применения кобазола: 1,0 мл 2% водного раствора в/м ежедневно; 2,0 мл 2% водного раствора в/м через день; 2,0 мл 2% водного раствора в/м ежедневно – всего в количестве 5-7 инъекций.

Оценка эффективности кобазола проводилась на основании клинических симптомов и лабораторных данных через 72 часа, 7 дней. Побочные реакции и осложнения кобазола изучались с момента инъекции в течение 7 дней.

Из числа специальных методов в работе использованы гематологические, биохимические исследования с изучением коагуляционного гемостаза, исследование иммунного статуса крови.

Анализ полученных результатов проводился на основе методов математической статистики с использованием критериев Стьюдента, Вилкоксона для сопряженных пар наблюдений.

Результаты и обсуждение

Для изучения гемостимулирующих свойств кобазола при анемиях, осложняющих различные гинекологические нарушения, в работе проведена сравнительная оценка эффективности препарата у больных миомой матки, внутренним эндометриозом, дисфункциональными маточными кровотечениями (в том числе на фоне воспалительных процессов придатков матки), при внематочной беременности, самопроизвольных и осложненных абортах. Анализ полученных данных свидетельствовал о достоверном увеличении количества эритроцитов, ретикулоцитов, уровня гемоглобина, гематокрита, цветового показателя. Сравнение значений гемоглобина после лечения кобазолом не обнаружило статистически значимой разницы в полученном эффекте, о чем свидетельствовало

увеличение этого показателя у больных миомой матки – на 10,5%, аденомиозом – на 10,6%, дисфункциональными маточными кровотечениями – на 9,6%, при внематочной беременности – на 9,7%, самопроизвольных или осложненных абортах – на 9,5% от исходного уровня.

Изучение эффективности кобазола включало сравнение результатов лечения острой и хронической постгеморрагических анемий, которое не выявило достоверных различий среди анализируемых данных, в частности, в приросте гемоглобина.

Таким образом, эффективность кобазола не зависит от характера гинекологических нарушений и причины кровотечения и проявляется при острых и хронических постгеморрагических анемиях в одинаковой степени. Поэтому для дальнейшего изучения эффективности кобазола в сравнении с препаратами железа и плацебо больные с анемией были объединены в общую группу.

О стимулирующем влиянии кобазола на эритропоэз у больных с анемией свидетельствовало достоверное увеличение количества эритроцитов на 7,3%, уровня гемоглобина – на 9,5%, цветового показателя – на 10%, уровня гематокрита – на 5% от исходного уровня. При оценке костномозгового кроветворения у больных с анемиями отмечено достоверное увеличение числа ретикулоцитов на 21,4%, свидетельствующее об усилении пролиферативной активности костного мозга в ответ на введение кобазола. В сравнении с препаратами железа кобазол вызывает более значимый прирост показателей красного роста крови.

Более показательна сравнительная оценка прироста гемоглобина после лечения кобазолом и препаратами железа (рис.1). Анализ недельной динамики уровня гемоглобина выявил увеличение этого показателя в исследуемой группе на 9,04 г/л, после лечения препаратами железа – на 7,59 г/л, а в группе с плацебо – прироста гемоглобина не было.

Влияние кобазола на гемопоэз проявилось в достоверном увеличении числа тромбоцитов на 7%, относительного числа лимфоцитов на 17%, снижении количества палочкоядерных на 24% и сегментоядерных нейтрофилов на 4,4% от исходного уровня. Со стороны остальных пара-

метров лейкоцитарной формулы достоверных различий не найдено.

Результаты, полученные через 2 недели лечения анемии кобазолом 30 больных I группы (рис.2), свидетельствовали об усилении эффекта препарата в процессе лечения, что подтверждалось достоверным ростом числа эритроцитов, цветового показателя и уровня гемоглобина (в среднем, на 9 г/л в единицу времени).

Лейкопоэтическая активность кобазола более отчетливо проявилась в группе больных с цитостатическими и постлучевыми лейкопениями. Сравнение количества лейкоцитов до и после лечения кобазолом выявило увеличение их числа почти вдвое (на 94%).

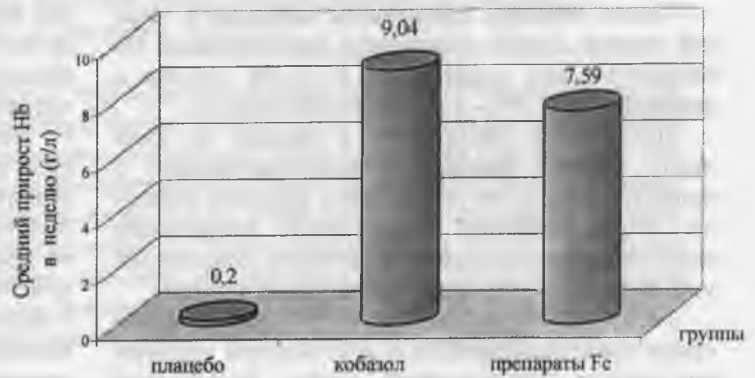


Рис.1. Сравнительная эффективность терапии кобазолом, препаратами железа и в группе плацебо

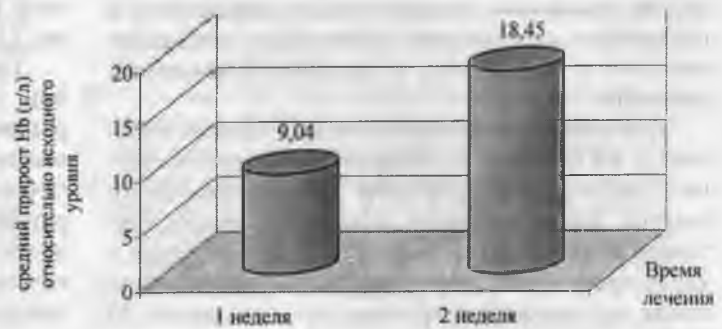


Рис.2. Диаграмма изменения уровня гемоглобина в единицу времени у больных I группы, пролеченных кобазолом



Рис.3. Сравнительная эффективность терапии кобазолом и лейкогеном по приросту количества лейкоцитов

Со стороны остальных показателей периферической крови у больных с лейкопенией выявлена достоверная направленность в приросте эритроцитов, ретикулоцитов, уровня гемоглобина, гематокрита, числа тромбоцитов. Полученные данные позволили заключить, что стимулирующее влияние кобазола распространяется на все направления гемопоэза одновременно. Следует отметить, что эффективность кобазола в отношении лейкопений значительно превосходит таковую лейкогена (рис.3). Установлено, что средний прирост числа лейкоцитов основной и контрольной групп составил $2,83 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,44 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно.

Таким образом, применение кобазола в течение первой недели обеспечило нормализацию гематологических показателей в 42,3% случаев с анемией и в 93,3% – с лейкопенией (табл.1).

Дальнейшее наблюдение в течение 30 дней после отмены препарата свидетельствовало о продолжительности устойчивого эффекта кобазола, подтверждаемое сохранением нормальных значений основных гематологических показателей у 42 больных с устраненной причиной анемии.

Результаты биохимического исследования крови свидетельствовали о достоверном увеличении уровня сывороточного железа, более выраженном у больных, пролеченных препаратами железа – прирост на 17,6%, чем при введении кобазола – на 13% от исходного уровня. Изменения других изучаемых биохимических показателей и параметров свертывания крови были несущественными и находились в пределах нормальных значений.

Для выявления иммуноактивных свойств кобазола у 48 больных из общего числа проспективных наблюдений проведена оценка иммунного статуса. Для детализации иммунологических критериев больные были разделены в соответствии с характером и степенью тяжести анемии и лейкопении на следующие группы: в 1 – включены 17 больных злокачественными опухолями яичников с лейкопенией всех степеней тяжести; 2 – составили 15 с доброкачественными опухолями матки (миомой) с анемией I степени тяжести; в 3 – вошли 16 женщин с различными гинекологическими заболеваниями, осложненными геморрагическим синдромом и анемией II-III степени тяжести.

В процессе комплексной терапии с применением кобазола отмечена положительная динамика показателей иммунного статуса, соответствующая динамике патологического процесса у обследованных. При этом в изученных группах не было обнаружено явных закономерностей изменения иммунологических показателей, которые можно было бы связать с использованием кобазола (иммуносупрессивное, мо-

дулирующее или стимулирующее влияние), за исключением тенденции к повышению концентрации IgG и IgM у больных всех групп. Так как поставленные нами задачи не включали изучение влияния кобазола на показатели иммунного статуса, дальнейшие исследования в этом направлении представляются достаточно актуальными и позволят наряду с углубленным изучением гемопоэтической активности кобазола более точно оценить его иммуотропные характеристики.

У 34 женщин (из общего числа больных) проведена оценка состояния сердечно-сосудистой системы: измерение ЧСС, АД в течение 1 часа после введения препарата. При анализе данных, полученных через 10, 30 и 60 минут после инъекции, обнаружены колебания ЧСС и АД, находящиеся в пределах нормы.

Побочные реакции средней степени тяжести в виде общей слабости, тошноты, головокружения, локальной гиперемии отмечены в 12% случаев. Явления наблюдались после инъекции кобазола, но проходили через 1-2 часа и не требовали применения дополнительных мер их устранения. У 3 больных препарат был отменен вследствие индивидуальной непереносимости. Полученные данные позволили заключить, что кобазол не обладает существенными побочными реакциями, а выбранные нами оптимальные доза и режим введения препарата способствуют снижению их частоты (1,0 мл 2% водного раствора, в/м, ежедневно; 2,0 мл 2% водного раствора, в/м, через день).

Таким образом, применение кобазола в терапии постгеморрагических анемий у больных с различными гинекологическими заболеваниями обеспечивает восстановление основных гематологических показателей за счет усиления пролиферативных процессов костного мозга. Эффективность кобазола не зависит от характера гинекологических нарушений и проявляется при острых и хронических постгеморрагических анемиях в одинаковой степени. При лечении лейкопении у больных онкологическими заболеваниями кобазол стимулирует лейкопоэз на фоне проводимой цитостатической терапии. Гемостимулирующее действие кобазола по эффективности превосходит широко используемые препараты железа и лейкоген для лечения анемии и лейкопении соответственно. Продолжительность устойчивого эффекта кобазола, подтверждаемая сохранением нормаль-

Таблица 1
Сравнительная характеристика эффективности лечения препаратами железа и лейкогена

Эффективность лечения	Лечение анемии		Лечение лейкопении	
	кобазол	преп. Fe	кобазол	Лейкоген
Нет эффекта	11,7%	13,3%	3,3%	4,8%
Незначительный	18,0%	40,0%		11,5%
Неполное выздоровление	25,2%	43,2%	3,3%	15,4%
Полное выздоровление	42,3%	3,3%	93,4%	25,0%
Отменен	2,7%			

ных значений основных гематологических показателей в течении 30 дней после отмены препарата, увеличивает его клиническое значение.

Результаты клинического изучения позволили сформулировать показания к назначению кобазола: 1. постгеморрагические анемии; 2. анемии, резистентные к препаратам железа; 3. цитостатические и постлучевые лейкопении. Кобазол реко-

мендуется назначать внутримышечно по 1,0 мл 2% водного раствора ежедневно или 2,0 мл 2% раствора через день (курсовая доза 120-140 мг). Продолжительность лечения зависит от степени тяжести анемии (не более 15-20 инъекций). При необходимости курс лечения следует повторить через 1,5-2 месяца.

FRESH APPROACHES IN TREATING ANEMIA AND LEUCOPENIA IN GYNECOLOGY

E.V. Odareeva, L.G. Miller, S.I. Kulinich, B.A. Trofimov, L.V. Baikalova

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk State Advanced Training Institute for Doctors, Irkutsk Institute of Chemistry, SB RAS)

An efficiency of new Russian preparation "cobazol" was tested for treating anemia and leucopenia for patients with gynecological pathology. For posthaemorrhagic anemia cobazol gives an evident haemostimulating effect, confirmed by the improvement of clinical indicators of peripheral blood. It has been shown for the first time that the efficiency of cobazol doesn't depend on the character of gynecological diseases and it is equally efficient for sharp and chronic posthaemorrhagic anemia. As opposed to traditionally used preparations of iron, cobazol provides a faster effect, the absence of accessory reactions from alimentary canal. Jointly with the applied cytotoxic therapy cobazol increases the leukocyte numbers, giving a more evident effect as opposed to widely used stimulators of leukopoiesis, in particular leukogene. It was shown for the first time that cobazol shows a dose-dependent therapeutic effect with the enhancing of accessory reactions to the preparation.

Литература

1. Байкалова Л.В., Домнина Е.С. Кобазол – эффективный стимулятор эритро- и лейкопоэза при лучевом поражении // Тезисы докладов IV Всесоюзной конференции "Химия, фармакология и механизмы действия противолучевых средств". – М., 1990. – С.72-74.
2. Болезни крови у пожилых: Пер. с англ. / Под ред. М.Дж. Денхэма, И. Чанарина. – М.: Медицина, 1989. – 352с.
3. Джаббарова Ю.К. Профилактика и лечение железодефицитной анемии у беременных. – Т.: Медицина, 1990. – 143с.
4. Журавская Э.Я. Железо-дефицитные состояния у женщин регионов Сибири (распространенность, факторы риска, питание, липиды крови, подходы к профилактике): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 1992. – 48с.
5. Казакова Л.М., Гараничев В.С. Дефицит железа и состояние защитных сил организма // Педиатрия. – 1984. – №11. – С.50-53.
6. Козловская Л.В. Гипохромные анемии: дифференциальный диагноз и лечение // Новый мед. журнал. – 1996. – №5 – С.8-13.
7. Митерев Ю.Г., Валова Г.М., Замчий А.А. Профилактика и лечение железодефицитной анемии беременных... // В кн.: Анемия и анемические синдромы. – Уфа, 1991. – С.99-101.
8. Мордухович А.С. и др. Взаимодействие матери и плода при ЖДА. – Т.: Изд-во им. Ибн Сины, 1991. – 183с.
9. Омар Худа Салех. Клинико-иммунологическое обоснование применения тимогена и спленина в терапии хронического пиелонефрита в анемии у беременных: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 1992. – 20с.
10. Тесакова М.Л. Комплексное лечение анемии беременных с использованием лазеропунктуры: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Минск, 1992. – 20с.
11. Хасаев А.Ш. Некоторые аспекты эпидемиологии, клиники и лечения ЖДА в ДАССР // Межвуз. сборник научн. трудов "Депрессии кроветворения (анемии, гемоглобинопатии и лейкозы)" / Под ред. И.А. Шашова. – Ставрополь, 1988. – С.5-10.
12. Шехтман М.М., Бурдули Г.М. Болезни органов пищеварения и крови у беременных. – М.: Триада-Х, 1997. – 304с.
13. Joosten E., Vander Elst B., Billen J. Small-dose oral iron absorption test in anaemic and nonanaemic elderly hospitalized patients // Eur. J. Haematol. – 1997. – Vol.58. – N.2. – P.99-103.
14. Srikanthia S.G., Prasal J.S., Bhaskaram C. et al. Anemia and immune response // Lancet. – 1976. – Vol.1. – P.1307-1309.
15. Watson F.C. Routine iron supplementation – is it necessary? // Mod Midwife. – 1997. – Vol.7. – N.7. – P.22-26.

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВАРИКОЦЕЛЕ У ДЕТЕЙ

П.С. Юрков.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода, кафедра детской хирургии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Подкаменев)

Резюме. В клинике детской хирургии ИГМУ проведено 370 лапароскопических операций при варикоцеле у детей. Впервые, на основе полученных топографо-анатомических особенностей в подвздошной ямке, разработана эндоскопическая классификация варикоцеле. Данная классификация ориентирована на эндохирургов, занимающихся проблемами урологии.

Вопрос о классификации варикозного расширения вен семенного канатика неоднократно поднимался в литературе – это классификации Нечипоренко З.А. (1964), Арбулиева М.Г. (1968), Rost A. et al. (1975г), Исакова Ю.Ф. и соавт., (1977), Dubin L. et al. (1978).

В настоящее время установлено отсутствие зависимости между снижением оплодотворяющей способности спермы и выраженностью варикоцеле (Степанов В.Н., 1973; Люлько А.В. и соавт., 1978; Мазо Е.Б. и соавт., 1990; Misurable M.F. et al., 1971; Saint-Pol P. et al., 1979; и др.). Следовательно, классификации варикозного расширения вен семенного канатика по стадиям и степеням сегодня потеряли свою актуальность, так как подразумевают оптимальные для оперативного вмешательства II и III стадии заболевания и “спокойную” I стадию, во время которой возникают и прогрессируют вплоть до необратимых нарушения сперматогенеза (Лопаткин Н.А. и соавт., 1983). Поэтому вопрос об оперативном вмешательстве должен вставать сразу же по установлении диагноза “варикоцеле”.

Классификации варикоцеле у взрослых, построенные на основе изучения оплодотворяющей способности спермы, у детей неприемлемы ввиду морально-психологических особенностей детского организма.

В 90-е годы большое распространение получили малоинвазивные лапароскопические методики в лечении данного заболевания, особенно в детском возрасте. Все большее количество статей с описанием методики оперативного вмеша-

тельства, аспектов анестезиологического пособия и преимуществ лапароскопии появляются на страницах журналов. Однако эндоскопической классификации, посвященной топографо-анатомическим особенностям в подвздошной ямке и ориентирующей эндохирурга в плане лечебной тактики при данной патологии, в литературе нет.

Эндоскопическая классификация варикоцеле у детей

I. По локализации:

- 1) Левостороннее
- 2) Правостороннее
- 3) Двухстороннее

II. Варианты по топографо-анатомическим изменениям в подвздошной ямке:

- 1) Магистральный
- 2) Рассыпной (коллатеральный)
- 3) Магистрально-адгезивный
- 4) Магистрально-дуктальный
- 5) Магистрально-анастомозный
- 6) Магистрально-анастомозно-адгезивный
- 7) Коллатерально-адгезивный
- 8) Коллатерально-дуктальный
- 9) Коллатерально-анастомозный
- 10) Коллатерально-анастомозно-адгезивный.

В клинике детской хирургии Иркутского государственного медицинского университета проведено 370 лапароскопических операций при варикоцеле у детей. Данные, полученные при выполнении этих операций (рис.1), позволили сформулировать ряд топографо-анатомических особенностей оперируемой области в виде эндоскопической классификации варикоцеле (табл.).



Рис.1. Схема формирования эндоскопических топографо-анатомических вариантов варикоцеле у детей



Рис.2. Магистральный вариант варикоцеле

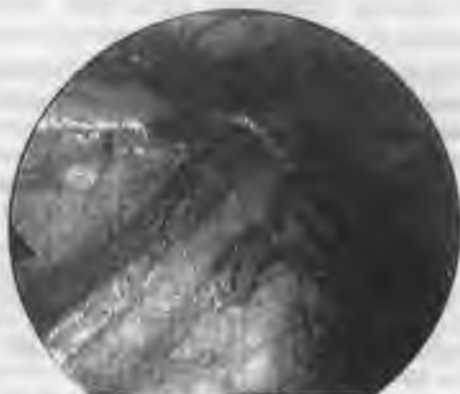


Рис.3. Коллатеральный вариант варикоцеле



Рис.4. Магистрально-дуктальный вариант варикоцеле



Рис.5. Магистрально-анастомозный вариант варикоцеле

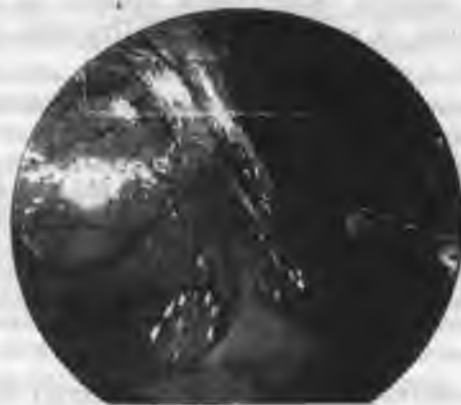


Рис.6. Магистрально-адгезивный вариант варикоцеле

В качестве примера, по предложенной классификации, *послеоперационный диагноз* по поводу варикоцеле будет сформулирован следующим образом:

- 1) Варикоцеле слева, магистральный вариант.
- 2) Варикоцеле слева, коллатерально-адгезивный вариант. (рис.1).

Отсутствие в подвздошной ямке спаечного процесса, аномальных анастомозов, а также расширения *vv. ductus deferentis* не является патологическими изменениями и поэтому при написании диагноза не учитывается.

Под магистральным вариантом *vv. testicularis* подразумевается яичковый пучок, состоящий из одной-двух вен (рис.2). При коллатеральном варианте – таких вен более двух, или при наличии двух вен в пучке имеются дополнительные вены-сателлиты (рис.3). Эти два варианта являются базовыми, на основе которых, при наличии сопутствующих компонентов, формируются дополнительные топографо-анатомические варианты варикоцеле.

Приводим характеристики основных компонентов.

Если помимо расширенных *vv. testicularis* имеются расширенные и извитые *vv. ductus deferentis*, то говорят о дуктальном компоненте (рис.4). Как правило эта ситуация соответствует III степени заболевания по классификации Ю.Ф. Исакова и свидетельствует о декомпенсации венозного кровотока в сосудах, дренирующих яичко.

При наличии дополнительных аномальных анастомозов – например, между яичковыми и подвздошными сосудами говорят об анастомозном компоненте (рис.5).

Не представляет трудности при выполнении лапароскопической операции оценить наличие спаечного процесса (адгезивный компонент) (рис.6). Надо отметить, что именно адгезивный компонент служит главной причиной конверсии лапароскопической операции к традиционному вмешательству.

Данная эндоскопическая классификация отражает все топографо-анатомические вариации строения подвздошной ямки у детей и ориентирована на эндохирургов, занимающихся проблемами урологии.

Таким образом, предложенная классификация обладает универсальностью, так как позволяет унифицировать изменения в подвздошных ямках при лапароскопии, помочь хирургу выбрать оптимальный способ лечения варикоцеле и улучшить его результаты.

ENDOSCOPIC VARICOCELE CLASSIFICATION IN CHILDREN

P.S. Jurkov

(Irkutsk State Medical University)

From 1991 370 laparoscopic corrections of varicocele was carried in Irkutsk regional children's hospital. For the first time we found the endoscopic varicocele classification, that is based on anatomic features of iliac fossa. This classification is necessary for endosurgions, who is engaging an urological problems.

Литература

1. Арбулиев М.Г. Варикоцеле у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 1968.
2. Исаков Ю.Ф., Ерохин А.П., Гераськин В.И., Воронцов Ю.П. К проблеме варикоцеле у детей // Урол. и нефрол. – 1977. – №5. – С.51-56.
3. Лопаткин Н.А., Морозов А.В., Дзеранов Н.К. Трансфеморальная эндоваскулярная облитерация яичковой вены в лечении варикоцеле // Урол. и нефрол. – 1983. – №6. – С.50-53.
4. Люлько А.В., Кондрат П.С., Боржиевский Ц.К. Варикоцеле и функция яичек // Урол. и нефрол. – 1978. – №4. – С.57-61.
5. Мазо Е.Б., Корякин М.В., Евсеев Л.П., Акопян А.С. Роль функциональной взаимосвязи надпочечников и яичек в патогенезе бесплодия у больных с левосторонним варикоцеле // Урол. и нефрол. – 1990. – №2. – С.50-58.
6. Нечипоренко А.З. О классификации и лечении варикозного расширения вен семенного канатика // Урология. – 1964. – №2. – С.28-33.
7. Степанов В.Н. Варикоцеле в генезе мужского бесплодия. – В кн.: Тез. докл. IV Пленума Всесоюз. науч. об-ва урологов. – Барнаул, 1973. – С.103.
8. Dubin L., Amelar R.D. Varicocele // Urol. Clin. North Am. – 1978. – Vol.5, N.3. – P.563-572.
9. Misurable F., Storace A. La legatura della vena spermatica interna di sinistra nella terapia della oligospermia // Monit.ostet. – ginec. endocrinol. metabol. – 1971. – Vol.42, N.5. – P.397-404.
10. Rost A., Riechter-Reichhelm M., Kaden R., Pust R. Die varicocele als ursache von fertilitatsstorungen // Urologe Ausg. A. – 1975. – Vol.14, N.6. – P.282-286.
11. Saint-Pol P., Hermand E., Ganthier A. Valeur d'orientation du spermogramme dans le varicocele // J. Sci. Med. Lille. – 1979. – Vol.97, N.3. – P.79-86.

© САРАЕВА Н.О., СЕНДЕРОВА О.М., СЕДОВА Г.И., ЧИГИРИНОВА Н.А. –
УДК 616.155.194-08

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

Н.О. Сараева, О.М. Сендерова, Г.И. Седова, Н.А. Чигиринова.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода, кафедра госпитальной терапии, зав. – проф. Т.П. Сизых, Иркутская областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. Ю.Л. Птиченко, гематологическое отделение, зав. – З.Ф. Огнева)

Резюме. Проведен анализ 86 историй болезни больных апластической анемией (АА) за период с 1988 по 1998 годы. Установлено, что основную группу составили больные из городов Иркутска (32,5%), Ангарска (10,4%), Усолья (5,8%), Тулуна (5,8%) в возрасте 31-60 лет (60%) с преимущественно тяжелой АА (52,3%). В клинике преобладал геморрагический (34%) и язвенно-некротический синдромы (17,7%). Наиболее перспективным методом лечения тяжелой АА является использование циклоспорина-А. Глюкокортикостероиды и спленэктомия могут быть применены при нетяжелой АА. Использование заместительной терапии компонентами крови в качестве самостоятельного метода лечения этой патологии не может быть рекомендовано.

Апластическая анемия (АА) является заболеванием, причины которого многообразны. Основная роль отводится химическим соединениям, среди которых следует обратить особое внимание

на лекарственные препараты (пенициллин, тетрациклин, стрептомицин, сульфаниламиды, соли золота, противодиабетические средства [2,5,6]. Угнетение кроветворения могут вызвать также раз-

личные красители и пестициды [10]. Известно повреждающее лучевое воздействие на костный мозг в дозе более 4000 рад [8]. Описаны случаи развития аплазии костного мозга при микозах, паразитарных инвазиях [7], при вирусных инфекциях [3], аутоиммунных заболеваниях [9,11].

Основным звеном патогенеза. По современным представлениям, является врожденный или приобретенный дефект стволовой клетки [1].

В лечении АА до недавнего времени широко использовали глюкокортикостероиды и спленэктомию. Однако работы последних лет показали необоснованность назначения стероидов и проведения спленэктомии как самостоятельного метода лечения этого заболевания [1,6]. В настоящее время ведущими методами лечения являются трансплантация костного мозга и иммуносупрессивная терапия, которая проводится циклоспорином-А и антилимфоцитарным глобулином [1,5]. В связи с этим мы провели анализ эффективности лечения больных АА по данным гематологического отделения областной клинической больницы.

Проанализировано 86 историй болезни за период с 1988 по 1998 годы. Мужчины составили 58% (50 чел.), женщины – 42% (36 чел.). Преобладали больные в возрасте 31-60 лет (60%, табл.1), проживающие в Иркутске – 32,5% (28 чел.), Ангарске – 10,4% (9), Усолье-Сибирском и Тулуне – по 5,8% (5).

Согласно международной классификации АА [4], все больные по степени тяжести были разделены на группы с тяжелой – 52,3% (45 чел.) и нетяжелой АА – 47,7% (41).

Таблица 1

Возрастная характеристика больных АА

Возраст (лет)	Количество (чел)	%
16-20	10	12
21-30	12	14
31-40	18	21
41-50	14	17
51-60	19	22
61-70	6	6,2
Более 71	7	7,8
Всего	86	100

У всех больных диагноз АА подтвержден гистологическим исследованием костного мозга, при котором в трепанате подвздошной кости отмечалось снижение клеточности красного и увеличение жирового костного мозга.

В клинической картине заболевания преобладали геморрагический синдром (34%), язвенно-некротические поражения желудочно-кишечного тракта (12,7%) и носоглотки (5%), развитие вторичной инфекции на фоне выраженной нейтропении (30%). При этом в 48% случаев течение АА осложнялось пневмонией и в 15% – обострением хронических очагов инфекции (пиелонефрита, холецистита, аднексита). У одного больного развился сепсис.

В лечении больных использовались, главным образом, глюкокортикостероиды (74,4%) в дозе от 60 до 90 мг преднизолона перорально в комплексе с гемокомпонентной терапией (эритроцитарная масса, тромбоконцентрат). Спленэктомия была проведена 13,9% случаев, лечение только гемокомпонентной терапией осуществлялось в 3,4%, циклоспорин – А в дозе 5 мг/кг веса в комплексе с заместительной терапией применялся в 8,3% случаев.

Анализ результатов лечения показал, что все больные, получавшие только гемокомпонентную терапию (3 чел.), имевшие не тяжелую АА, умерли в течение 2 лет после постановки диагноза. На протяжении всего периода лечения ни у одного не отмечалось нормализации анализа крови. Средний уровень гемоглобина (Hb) составил $86,3 \pm 1,3$ г/л; лейкоцитов $2,5 \pm 1,8 \times 10^9$ /л; тромбоцитов $66,0 \times 10^9$ /л.

Из 12 (13,9%) человек, которым была проведена спленэктомия, трое были с тяжелой и 9 – не тяжелой АА. Все больные тяжелой формой АА умерли через $1,7 \pm 0,4$ лет после спленэктомии. В этой группе больных на протяжении всего периода наблюдений также не отмечалось нормализации анализов крови после проведенной операции. Средний уровень Hb $87,3 \pm 1,8$ г/л; лейкоцитов – $2,6 \pm 0,8 \times 10^9$ /л; тромбоцитов – $41,7 \pm 1,1 \times 10^9$ /л. У 5 из 9 человек не тяжелой АА после спленэктомии нормализовались анализы крови, у 4 оставшихся сохранялась легкая анемия (Hb $92 \pm 1,6$ г/л), лейкопения ($3,1 \pm 0,8 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения ($86,1 \pm 3,5 \times 10^9$ /л). Признаков геморрагического синдрома не наблюдалось. Средняя продолжительность жизни составила $5,8 \pm 0,6$ лет.

Из 64 (74,4%) больных, получавших лечение глюкокортикостероидами, 35 (54,6%) были с тяжелой формой АА. Существенной положительной динамики от проводимого лечения не отмечалось. Средний уровень Hb после лечения соответствовал $86,3 \pm 1,3$ г/л; лейкоцитов $2,5 \pm 0,3 \times 10^9$ /л; тромбоцитов $36,1 \pm 1,3 \times 10^9$ /л. Средняя продолжительность жизни в этой группе составила $3,6 \pm 0,8$ лет, но двое из этой группы умерли через год после постановки диагноза.

Из 29 (45,4%) больных нетяжелой АА, получавших стероиды, у половины отмечалось нормализация анализов крови. У остальных – средний уровень Hb был $99 \pm 1,3$ г/л; лейкоцитов $3,1 \pm 0,8 \times 10^9$ /л; тромбоцитов $83 \pm 3,6 \times 10^9$ /л. Продолжительность жизни составила $6,3 \pm 0,9$ лет.

Циклоспорин-А в лечении АА стал использоваться в гематологическом отделении последние 2 года. Все 7 больных АА, получающие этот препарат, имеют тяжелую форму АА. Использование этого иммунодепрессанта позволяет продлить жизнь и добиться улучшения показателей периферической крови у больных. В качестве клинического примера приводим историю болезни больного П., 17 лет, который впервые поступил в гематологическое отделение 27.07.98 года с жалобами на слабость, носовые кровотечения. Из анамнеза выяснено, что считает себя больным с

января 1998 года, когда после перенесенной ОРВИ в течение 3-4 месяцев сохранялась слабость. К июню слабость усилилась, появилась одышка в покое. После сдачи анализа крови в поликлинике по месту жительства, был направлен к гематологу для уточнения диагноза.

При осмотре отмечалась бледность кожных покровов и слизистых, мелкоточечные кровоизлияния на коже верхних и нижних конечностей. Периферические лимфоузлы не пальпировались. В легких дыхание было везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 100 ударов в минуту, АД 100/60 мм рт.ст. Печень, селезенка не пальпировались. В анализах крови при поступлении: эритроциты – $2,2 \times 10^{12}$ /л; Нв – 73 г/л; ц.п. – 0,9; лейкоциты $1,0 \times 10^9$ /л; п – 2%; с – 14%; м – 5%; л – 79%; тромбоциты $6,6 \times 10^9$ /л; СОЭ – 30 мм/час. Трепанобиопсия: в гистологическом препарате отмечается резкое сужение красного деятельного костного мозга с преобладанием жировой ткани.

Больному было начато лечение циклоспорином-А в дозе 300 мг перорально. На фоне про-

димого лечения отмечалась положительная динамика: уменьшилась слабость, одышка, исчезли признаки геморрагического синдрома, значительно улучшились показатели анализа крови. Через месяц на фоне лечения циклоспорином-А отмечались следующие показатели периферической крови: эритроциты – $3,0 \times 10^9$ /л; Нв – 93 г/л; ц.п. – 0,9; лейкоциты – $3,5 \times 10^9$ /л; п – 2%; с – 18%; м – 5%; л – 75%; тромбоциты – $80,5 \times 10^9$ /л; СОЭ – 25 мм/час. Больной продолжал прием циклоспоринона-А.

Таким образом, перспективным методом лечения тяжелой АА является иммуносупрессивная терапия циклоспорином-А. При нетяжелой АА могут быть использованы глюкокортикостероиды и спленэктомия. Проведенный анализ за 10 лет пролеченных 86 больных АА показал, что заместительная терапия компонентами крови в качестве самостоятельного метода лечения не может быть использована у больных АА.

ANALYSIS OF PERFORMANCE OF PATIENTS WITH APLASTIC ANEMIA TREATMENT

N.O. Saraeva, O.M. Senderova, G.I. Sedova, N.A. Chigirinova

(Irkutsk State Medical University)

The analysis 86 case histories by an ill aplastic anemia (AA) for a period with 1988 for 1998 is held. Is established (installed), that a basic group have compounded ill of cities of Irkutsk (32,5 %), Angarsk (10,4 %), Usolye (5,8 %), Tulun (5,8 %) in the age of 31-60 years (60 %) with predominantly high-gravity AA (52,3 %). In clinic dominated hemorrhagic (34 %) and necrotic syndromes (17,7 %). The most perspective method of treatment high-gravity AA is usage of cyclosporin-A. Glucocorticosteroids and splenectomy can be applied at not high-gravity AA. Usage of therapy by reductants of a blood as an independent method of treatment of this pathology can not be recommended.

Литература

1. Арбулиев М.Г. Варикоцеле у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 1968.
2. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С. Апластическая анемия. – М., С.-Петербург, 1995. – 230с.
3. Бирюкова И.В., Предтеченская В.С. Апластический синдром, развившийся при лечении кризано-лом // Вопр. Ревматизма. 1982. – №1. – С.67-68.
4. Жданов В.М. Эволюция вирусов. – М., 1990. – С.123.
5. Марш Дж. К.У. Патогенетические аспекты лечения апластической анемии // Гематол. и трансфуз., – 1993. – №6. – С.3-6.
6. Рахматуллаев А.Р. Роль предрасполагающих факторов в развитии гипопластической анемии // Гематол. и трансфуз., – 1988. – №2. – С.32-35.
7. Романова А.Ф. Гипопластическая и апластическая анемия. – Киев, 1982. – С.142
8. Aymard I.P., Guerci O., Herbenval S. Infection induced aplastic anaemia // Medullary aplasia / Ed. Y. Najean. Masson-New-York, 1980. – P.43-52.
9. Camitta B.M., Storb R., Thomas E.D. Aplastic anaemia: pathogenesis, diagnostic, treatment and prognosis / New Engl. Med., 1982. – Vol.306, N.11. – P.645-652.
10. Hoffman R. Antibody mediated aplastic anaemia and diffuse faecitis // New Engl. J. Med., 1979. – Vol.300. – P.718-721.
11. Rugman F.P., Cosstick R. Aplastic anaemia associated with arganochlorine pesticide-case report and review of evidence // J. Clin. Pathol., 1990. – Vol.43. – P.98-101.
12. Torac-Storb B. Etiological mechanisms in immune-mediated aplastic anaemia // Amer. J. Pediatr. Hematol. Oncol., 1990. – Vol.12, N.4. – P.396-402.

Здоровье, образ жизни и экология

© ПАНИН Л.Е., ПРАХИН Е.И., ТЕРЕЩЕНКО С.Ю., ТЕРЕЩЕНКО В.П., КОЛОДЯЖНАЯ Т.А. –
УДК 613.2:616-053.2:577.17.049

КЛЕТОЧНЫЕ КРИТЕРИИ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА РЕБЕНКА НА ДИСБАЛАНС МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В РЕГИОНЕ ТАЙМЫРСКОГО СЕВЕРА

А.Е. Панин, Е.И. Прахин, С.Ю. Терещенко, В.П. Терещенко, Т.А. Колодяжная.

(Институт биохимии СО РАМН, директор – акад. РАМН Л.Е. Панин, г. Новосибирск, Институт медицинских проблем Севера СО РАМН, директор – д.м.н., проф. В.Т. Манчук, г. Красноярск).

Резюме. С экологических позиций изучены некоторые механизмы приспособительных реакций детского организма к условиям Крайнего Севера. Выявлено влияние дисбаланса микроэлементов на клеточно-мембранные реакции детского организма. Исследование проведено в регионе Таймыра.

Районы Крайнего Севера относятся к биогеохимическим провинциям, характеризующимся выраженным дисбалансом микроэлементного состава почвы, природных вод, растительного мира.

Хорошо известно, что отклонение в оптимальном взаимоотношении между отдельными микроэлементами может вести к развитию серьезных патологических сдвигов в отдельных субклеточных структурах, деятельности ферментов и рецепторов. В некоторых случаях постоянное пребывание в условиях экологического дискомфорта и загрязнения среды может приводить к формированию “синдрома экологической дезадаптации”, проявляющегося чаще всего в виде неспецифических мультисистемных синдромов, что особенно характерно для детского возраста [1,6]. Изучение микроэлементного статуса детского организма широко используется, как показатель техногенного загрязнения окружающей среды и в качестве индикатора биогеохимических особенностей конкретных регионов [5].

Зачастую клеточно-молекулярные изменения являются наиболее ранними проявлениями дисбаланса микроэлементов, что позволяет использовать такие показатели в качестве маркеров низкой эффективности приспособительных реакций организма ребенка к экологической ситуации в регионе. Универсальное значение мембранных структур клетки для обеспечения жизнедеятельности организма обусловило формирование мембранной концепции патогенеза синдромов экологической дезадаптации и экпатологии.

Эффективность приспособительных реакций можно рассматривать как индикаторную систему силы воздействия неблагоприятных факторов экологии на организм, критерием же эффективности приспособления может служить реактивность

организма и его отдельных структур в условиях нагрузочных тестов. Рассматривая с данных позиций состояние здоровья детского населения Таймыра, мы поставили целью проводимого исследования изучение здоровья детей коренного населения, проживающих в п.Хатанга по критериям реактивности клеточных мембран на фоне выявления уровня отдельных макро- и микроэлементов в такой биологической среде организма, как волосы.

Материалы и методы

Обследовано 46 детей в возрасте от 10 до 14 лет коренной национальности (долгане), проживающих в п.Хатанга (Таймырский АО). Клиническое заключение о состоянии здоровья ребенка основывалось на данных обследования ребенка педиатром – сотрудником Института медицинских проблем Севера РАМН. Оценивалось физическое развитие ребенка, общее состояние здоровья (с оценкой группы здоровья по общепринятым критериям), наличие некоторых признаков нарушений питания (гиповитаминозов) – сухость и бледность кожных покровов, фолликулярный гиперкератоз, хейлит и ангулярный стоматит, ломкость волос, исчерченность и ломкость ногтей.

Параллельно у 41 ребенка пришлого населения Таймыра проведено определение элементного состава волос методом нейтронно-активационного анализа на коротко- и долгоживущих радионуклидах. Определялось содержание таких макро- и микроэлементов, как магний, медь, ванадий, хлор, ртуть, цезий, железо, кобальт, золото, кальций, бром, серебро, барий, селен, хром (в мг/кг сухой массы). Элементный состав оценивался в сравнении с ранее установленными показателями элементного состава волос [2].

Для оценки структурно-функционального состояния мембран применялись нагрузочные методы флуоресцентной спектроскопии основанные на положениях Е.А. Черницкого о том, что квантовый выход флуоресценции белков клетки зависит от полярности среды и величины водородного показателя [3]. Воздействуя дозировано на полярность и кислотность среды можно регистрировать реакцию мембранных белков по спектрам их флуоресценции в поляризованном и неполяризованном свете и определять степень надежности структуры к повреждающим влияниям.

Конформационные изменения мембранных белков регистрировались по флуоресцентным спектрам их собственной (беззондовой) флуоресценции. Методика нагрузочных проб для выявления реактивности мембран эритроцитов заключалась в регистрации значений триптофановой флуоресценции в деполяризованном свете до и после нагрузочного воздействия – закисления среды помещением пробы последовательно в буфер от рН 7,4 до 6,5 при одинаковой осмотической плотности. Указанные параметры флуоресценции мембранных белков исследовались в динамике трижды – до нагрузки, через 1 минуту после нагрузки и через 30 мин после нагрузки, в результате чего определялся тип реакции плазматической мембраны на нагрузку.

Спектры флуоресценции мембранных белков определялись с использованием спектрофлуориметра марки "Hitachi MPF-4" в круглых кварцевых кюветках.

Результаты и обсуждение

У обследованных детей были выделены три варианта динамической кривой реакции биомембран в процессе нагрузочной пробы.

К первому варианту отнесены типы кривых, характеризующихся уменьшением показателя деполяризации флуоресценции на первой минуте пробы и продолжающимся снижением на 30-й минуте. С биологической позиции вариант расценивается как глубоко выраженное снижение устойчивости структуры мембран к повреждающему воздействию.

Ко второму варианту отнесены типы кривых с понижением показателя деполяризации флуоресценции на первой минуте пробы и стабилизации его уровня к 30 минуте. Вариант расценивается как умеренно выраженное снижение устойчивости мембран к повреждению.

К третьему варианту относятся кривые, характеризующиеся тенденцией к нормализации показателей после первоначально выраженного снижения показателей. Вариант расценивается как адекватный ответ плазматической мембраны на нагрузку, то есть как вариант с наименьшей степенью выраженности структурной неустойчивости эритроцитарных мембран.

Нами не выявлено зависимости частоты отдельных типов реакции мембраны от пола, группы физического развития и наличия внешних при-

знаков нарушения питания у обследованных детей-долган п.Хатанга (табл.1). У детей с высоким индексом частоты респираторной заболеваемости (2-я группа здоровья) несколько чаще встречался первый (неблагоприятный) тип реакции мембраны на нагрузку (в 29 % – 1-я группа здоровья, 42 % – 2-я группа здоровья).

Таблица 1
Встречаемость вариантов реакции клеточных мембран среди детей коренного и пришлого населения Севера

Группы детей	Типы реакций		
	1	2	3
Число выявленных случаев	18	12	16
Процентное отношение к общему числу обследованных	39%	26%	35%

Анализ элементного состава волос показал, что содержание ванадия, хлора, кобальта, золота и брома у детей коренной национальности, проживающих в п.Хатанга не отличалось от показателей жителей европейской части (табл.2).

Таблица 2
Содержание некоторых элементов в волосах детей-долган п.Хатанга (мг/кг сухой массы)

Элемент	Полученные данные	Нормальные значения
Магний	435,82±47,54	50-163
Медь	35,33±9,79	10,2-19
Ванадий	0,29±0,078	0,0045-0,53
Хлор	1122,37±95,06	140-4805
Алюминий	650,37±86,24	4,2-5,5
Уран	1,96±0,05	0,000013
Ртуть	19,80±2,40	1,25-7,6
Цезий	2,33±0,10	0,37-1,1
Железо	0,058±0,006	5-44,7
Кобальт	3,43±0,17	0,2-5,97
Натрий	0,079±0,006	12,6-1720
Золото	0,049±0,006	0,0017-1,25
Кальций	0,192±0,046	140-2800
Бром	7,80±0,62	0,65-53,3
Серебро	6,33±0,17	0,025-3,8
Барий	38,63±0,86	0,55-5
Селен	2,73±0,082	0,35-1,88
Хром	7,18±1,31	0,13-3,65

Примечание: нормальные значения взяты из литературных данных [3]

У детей коренного населения выявлено значительное повышение содержания таких элементов, как магний, медь, алюминий, ртуть, цезий, натрий, серебро, барий, селен, хром. Выявлено сниженное содержание кальция и железа в волосах обследованных детей (табл.2). В таблице и далее в тексте содержание элементов представлено в мг/кг сухой массы волос. Повышенный уровень некоторых элементов в организме детей-долган

может быть связан с деятельностью расположенного на территории Таймырского автономного округа Норильского горно-обогатительного комбината. Накоплению тяжелых элементов может способствовать сложившийся стереотип питания (рыбный), так как известно, что именно в рыбе концентрация этих элементов значительно повышена [4].

При изучении половых различий у мальчиков-долган по сравнению с девочками-долганками было выявлено достоверно меньшее содержание серебра (мальчики $-6,856 \pm 0,384$, девочки $-9,407 \pm 1,555$, $p < 0,05$) и большее брома (мальчики $-6,5806 \pm 0,181$, девочки $-5,860 \pm 0,355$, $p < 0,05$).

Анализ взаимосвязи содержания макро- и микроэлементов с группой здоровья обследованных обнаружил следующие тенденции – у детей со 2-й группой здоровья несколько снижено содержание железа (1-я группа $-0,058 \pm 0,009$, 2-я $-0,038 \pm 0,007$, $p < 0,1$) и повышено содержание кобальта и цезия (для Co: 1-я группа $-2,977 \pm 0,117$, 2-я $-3,658 \pm 0,360$, $p < 0,1$; для Cs: 1-я группа $1,767 \pm 0,286$, 2-я $-2,411 \pm 0,141$, $p < 0,1$).

В группе детей с отставанием физического развития выявлена тенденция к снижению содержанию железа. В группе нормального физического развития он составил $-0,053 \pm 0,007$ мг/кг; а сниженного физического развития $-0,023 \pm 0,006$ мг/кг, $p < 0,01$.

В волосах детей, имеющих клинические проявления витаминной недостаточности (ангулярный стоматит, хейлит, фолликулярный гиперкератоз) выявлена тенденция к повышенному содержанию ртути (среди детей с наличием указанных признаков уровень равнялся $-21,950 \pm 5,446$ мг/кг, а с отсутствием таковых $-9,167 \pm 3,512$ мг/кг, $p < 0,1$).

Таким образом, результаты исследования показали, что регуляторные системы на уровне клеточных мембран у части детей-северян становятся менее устойчивыми для нагрузочных состояний. Нестабильность мембраны эритроцита предрасполагает к повышенной разрушаемости красных клеток крови и может лежать в основе таких распространенных заболеваний среди детей Севера

как болезни крови и обмена веществ. Эти индивидуальные особенности структурно-функционального состояния клеточных мембран могут быть тесно связанными с различиями в микроэлементном обеспечении организма ребенка [7].

Данные о содержании некоторых элементов в волосах обследованных детей в связи с различными типами реагирования эритроцитарных мембран на нагрузку *in vitro* представлены в таблице 3, при этом только тех элементов, которые имели достоверные ($p < 0,05$) или близкие к достоверным ($p < 0,1$) различия в зависимости от типа реагирования мембраны.

Как видно, у детей с первым (неблагоприятным) типом реагирования мембраны повышено содержание таких элементов, как алюминий, железо, кобальт, хром, медь (табл.3).

Увеличение в организме обследованных таких эссенциальных микроэлементов как медь и хром может иметь важное физиологическое значение. Обеспечивая регуляцию биологического окисления и генерации макроэргов, эти элементы незаменимы для синтеза важнейших ферментов и биологически активных веществ. Учитывая выявленный факт увеличения содержания меди и хрома у обследованных детей по отношению к жителям средней полосы, сочетание повышения этих элементов с неблагоприятным типом реагирования эритроцитарной мембраны можно рассматривать в качестве одного из механизмов экологически обусловленной патологии клеточных мембран. С другой стороны, накопление в организме ребенка биоантиоксидантов непрямого действия может отражать вынужденную реакцию организма по предотвращению окислительного разрушения липидов клеточных мембран в северных экологических условиях, предрасполагающих к активации перекисного окисления мембранных липидов.

Повышенное содержание железа и кобальта у детей с неблагоприятным типом реагирования мембраны эритроцита на нагрузку, с нашей точки зрения, может быть связано с наличием определенной направленности эритропоэза (адаптивного характера), в некоторой степени компенсирующей

Таблица 3
Содержание некоторых элементов в волосах обследованных детей в зависимости от типа реагирования эритроцитарной мембраны на нагрузку *in vitro* (в мг/кг)

Тип реакции	Показатели элементов				
	Al	Fe	Co	Cr	Cu
	Границы нормального содержания				
	4,2-5,5	5-44,7	0,2-5,97	0,13-3,85	10,2-18
ПЕРВЫЙ (неблагоприятный)	$859,57 \pm 134,55$ $p_3 < 0,1$ $p_2 < 0,01$	$0,047 \pm 0,007$ $p_3 < 0,1$	$3,05 \pm 0,076$ $p_3 < 0,1$ $p_2 < 0,1$	$7,24 \pm 1,75$ $p_2 < 0,1$ $p_3 < 0,05$	$26,48 \pm 9,48$
ВТОРОЙ (средний)	$402,88 \pm 58,84$ $p_1 < 0,01$	$0,030 \pm 0,011$	$3,33 \pm 0,23$ $p_3 < 0,1$	$3,71 \pm 0,39$ $p_1 < 0,1$	$14,08 \pm 0,01$
ТРЕТИЙ (благоприятный)	$508,63 \pm 115,85$ $p_1 < 0,01$	$0,033 \pm 0,004$ $p_1 < 0,1$	$2,72 \pm 0,20$ $p_1, 2 < 0,1$	$3,14 \pm 0,37$ $p_1 < 0,05$	$20,10 \pm 0,01$

Примечание: p – достоверность различий; p1 – с первым типом; p2 – со вторым типом; p3 – с третьим типом

снижение устойчивости структуры мембраны к повреждающему воздействию.

Таким образом, у детей коренной национальности (долган), проживающих в п.Хатанга выявлено три типа реагирования мембран эритроцитов на нагрузку *in vitro*: неблагоприятный, средний (умеренно устойчивый) и благоприятный (устойчивый). У обследованных детей выявлен дисбаланс в содержании некоторых элементов в волосах, что может составлять одну из причин формирования синдрома экологической дезадаптации в регионе Таймырского Севера. Реактивность мем-

бран эритроцитов и содержание некоторых элементов обнаруживают связь с такими показателями здоровья, как уровень физического развития, группа здоровья (индекс заболеваемости), наличие некоторых внешних признаков нарушения питания. В качестве одного из факторов формирования синдрома экологической дезадаптации на уровне эритроцитарной мембраны может рассматриваться дисбаланс в содержании некоторых микроэлементов в организме обследованных детей, в частности, меди и хрома.

MEASURE RESPONSE A CELL AND CHILD ORGANISM ON INFRINGEMENT OF CONTENT TRACE CHEMICAL SUBSTANCE IN REGION OF TAYMIR

L.J. Panin, E.I. Prachin, S.Y. Terechshenko, V.P. Terechshenko, T.A. Kolodyagnaya

(Institute of biochemistry, Novosibirsk, Institute of medical problems of the North, Krasnoyarsk)

From ecological positions some mechanisms of responses gadget of a children's organism to requirements of Extreme North are investigated. The influence of infringement of the content of trace substances on membranous responses of a children's organism is revealed. The examination is carried out in region Taymir (North of Russia).

Литература

1. Вельтишев Ю.Е. Экопатология детского возраста // Педиатрия. – 1995. – №4. – С.26-33.
2. Кист А.А. Феменология биогеохимии и бионеорганической химии. – Ташкент: ФАН. – 1987. – С.314.
3. Черницкий Е.А. Люминесценция и структурная лабильность белков в растворе и клетке. – Минск: Наука и техника, 1972. – С.60.
4. Gerstenberger S.L., Tavris D.R., Hansen L.K. et al. Concentrations of blood and hairmercury and serum PCBs in an Ojibwa population that consumes Great Lakes region // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 1997. – Vol.35, N.4. – P.377-386.
5. Mussalo-Rauhamaa H., Kantola M., Seppanen K. et al. Trends in the concentrations of mercury, copper, zinc and selenium in inhabitants of north-eastern Finnish Lapland in 1982–1991. A pilot study // *Arctic Med. Res.* – 1996. – Vol.55, N.2. – P.83-91.
6. Penland J.G., Sandstead H.H., Alcock N.W. et al. A preliminary report: effects of zinc and micronutrient repletion on growth and neuropsychological function of urban Chinese children // *J. Am. Coll. Nutr.* – 1997. – Vol.16, N.3. – P.268-272.
7. Smuts CM, Tichelaar H.Y., van Jaarsveld P.J. et al. The effect of iron fortification on the fatty acid composition of plasma and erythrocytes membranes in primary school children with and without iron deficiency // *Prostaglandins. Leukot. Essent. Fatty. Acids.* – 1995. – Vol.52, N.1. – P.59-67.

Вопросы практического здравоохранения и случаи из практики

© ГАЙДАРОВ Г.М., СМИРНОВ С.Н. –
УДК 313.215.1:61

ОПЛАТА ТРУДА МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ, ЗАНЯТЫХ В ОКАЗАНИИ ПЛАТНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Г.М. Гайдаров, С.Н. Смирнов.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода, кафедра социальной медицины, экономики и управления здравоохранением, зав – проф. Г.М. Гайдаров)

Резюме. Предложенная система оплаты труда медицинских работников позволит решать главную задачу деятельности лечебно-профилактических учреждений – улучшение качества медицинского обслуживания при материальной заинтересованности медицинских работников в результатах своего труда.

В Советском здравоохранении, основанном на бюджетном финансировании, т.е. на финансировании, сориентированном не на конечные результаты труда медиков, а на показатели ресурсного обеспечения, имела место в основном повременная оплата труда. В условиях реформирования здравоохранения, когда формируется многоканальное финансирование (с преобладающим значением финансирования за счет средств ОМС и средств от платной медицинской деятельности), сориентированное на конечные результаты работы ЛПУ, все большее применение получает сдельная оплата труда.

Развитие предпринимательской деятельности медицинских учреждений обуславливает актуальность проблемы поиска оптимальных систем оплаты труда работников, оказывающих платные услуги.

К сожалению, в настоящее время отсутствуют нормативные документы, специально посвященные вопросам оплаты труда медицинских работников при оказании платных услуг. Нет и соответствующих методических рекомендаций. Тем не менее, использование имеющихся нормативно-правовых документов дает возможность выработать основные принципы оплаты труда при оказании платных услуг.

На работников, оказывающих платные услуги, распространяется общий порядок оплаты труда, предусмотренный приказом Минздрава России от 15.10.99 г. № 377 “Об утверждении Положения об оплате труда работников здравоохранения” (далее – Приказ № 377). Однако это не означает, что

оплата труда ограничивается положениями этого приказа.

Имеющиеся нормативные документы, в том числе и упомянутый приказ Минздрава, предоставляют медицинским учреждениям возможности для самостоятельного решения проблем оплаты труда работников при оказании платных услуг. Приказ № 377 дает лишь основу для оплаты труда работников, занятых оказанием платных услуг, ее минимально возможный уровень. При наличии дополнительных финансовых возможностей за счет доходов от оказания платных услуг медицинское учреждение вправе увеличить размер оплаты труда сверх уровня, предусмотренного Приказом № 377.

Заработная плата работника не ограничивается предельными размерами – это положение также зафиксировано в Приказе № 377. Более того, оплата труда не обязательно должна производиться по окладам, установленным на основе Единой тарифной сетки (ЕТС). В п.7.6. Положения об оплате труда работников здравоохранения Российской Федерации, утвержденного Приказом № 377 записано: “Установление систем оплаты труда, в том числе сдельной, ... производится администрацией учреждения по согласованию с выборным профсоюзным органом”.

В этом же пункте приказа указано, что “учреждения здравоохранения дополнительный (сверхнормативный) доход распределяют самостоятельно, применительно к конкретным условиям данного учреждения (территории)”. Средства, полученные от оказания платных услуг, как раз и

относятся к такому дополнительному доходу, что означает прямое разрешение медицинским учреждениям самостоятельно решать вопрос о порядке использования доходов от платных услуг на оплату труда работников.

Право администрации медицинского учреждения самостоятельно устанавливать системы оплаты труда определено и в КЗоТ. В ст.83 КЗоТ записано: "Установление систем оплаты труда и форм материального поощрения, утверждение положений о премировании и выплате вознаграждения по итогам работы за год производятся администрацией предприятия, организации по согласованию с соответствующим выборным профсоюзным органом".

Право администрации ЛПУ самостоятельно распоряжаться доходами от хозрасчетной деятельности закреплено ст.298 ч.2. ГК РФ, где записано, что "если в соответствии с учредительными документами, учреждению предоставлено право осуществлять приносящую доходы деятельность, то доходы, полученные от такой деятельности... поступают в самостоятельное распоряжение учреждения...".

Таким образом, регулирование вопросов оплаты труда при оказании платных услуг (включая и установление максимального уровня отчислений от стоимости оказанных услуг в фонд оплаты труда) со стороны органов управления здравоохранением являются неправомерными. Иначе говоря, если речь идет о медицинских учреждениях системы Минздрава России, то действует единое правило – никто не вправе ограничивать медицинские учреждения в выборе систем оплаты труда работников при оказании платных услуг.

Однако, к сожалению, это правило далеко не всегда воспринимается вышестоящими и контролирующими органами. Поэтому кроме вышперечисленных механизмов юридической поддержки, необходимы следующие меры установления уровня оплаты труда при оказании платных услуг выше предусмотренного Единой тарифной сеткой. Это может быть обеспечено с помощью следующих мер:

– заключение договоров с работниками или коллективами, занимающимися оказанием платных услуг, в которых оговаривается размер заработной платы;

– корректировка норм времени, нагрузки и других плановых показателей, служащих основой для расчета тарифов, с учетом более высоких затрат труда при оказании платных услуг, что объясняется более высокими требованиями больных к услугам, оказываемым на платной основе. Это может быть сделано на основе экспертных оценок, однако, более корректным является использование научных методов нормирования (хронометраж и т.д.);

– применение повышающих коэффициентов к закладываемому в тарифы уровню заработной платы, рассчитанному на основании Единой та-

рифной сетки. Их использование можно обосновать несколькими причинами:

- платные услуги должны оказываться во внеурочное, т.е. в сверхурочное время, которое должно и более высоко оплачиваться;

- время, связанное с оказанием платных услуг является более напряженным. Напряженность связана, в частности, с тем, что больные, обращаясь за платными услугами, более требовательны не только к качеству услуг, но и к обходу, внимательному отношению со стороны медицинского персонала. Другими словами для медицинского персонала это большая психологическая нагрузка;

- на платной основе, как правило, оказываются наиболее трудоемкие и сложные виды помощи: операции, манипуляции, сложные диагностические исследования и т.д. Необходимость применения в этих случаях повышающих коэффициентов обусловлена тем, что, например, выполнение операций требует более интенсивного труда, чем обычная трудовая деятельность врача, в которой периоды более интенсивного труда (операции) чередуются с периодами менее интенсивного труда (прием больных в поликлинике или курирование больных в стационаре). Если же брать операцию изолированно, то это период наиболее интенсивного труда требующего более высокой оплаты в единицу времени;

- учет рыночных факторов – в некоторых случаях оказания платных услуг (таких, как массаж, мануальная терапия и т.д.) оплата труда на основании Единой тарифной сетки оказывается настолько ниже рыночного уровня, что оказывать ради подобной оплаты платные услуги работникам просто невыгодно.

Вместе с тем это не означает, что вообще никто не вправе вмешиваться в вопросы оплаты труда при оказании платных услуг. Различные органы (контрольно-ревизионное управление, казначейство, прокуратура, налоговая инспекция и т.д.) в пределах своей компетенции могут контролировать вопросы оплаты труда с точки зрения соблюдения законности, правил бухгалтерского учета, налогообложения, уплаты взносов в социальные фонды и т.д.

Итак, основой заработной платы в производстве платных медицинских услуг является сдельная форма оплаты труда. Суть сдельной оплаты состоит в том, что работники, принимающие участие в оказании платных услуг, получают оплату в процентах от суммы оказанных платных услуг или в фиксированном размере в зависимости от вида оказанных медицинских услуг.

Нами предлагается, разработанная и внедренная в практику Факультетскими клиниками ИГМУ методика определения оплаты труда за оказанную платную медицинскую помощь. Она включает в себя два последовательных этапа:

1 этап. Определение размера заработной платы, предусмотренного Единой тарифной сеткой.

II этап. Определение размера оплаты труда (в % от суммы доходов), закрепленного в договоре между Администрацией ЛПУ и хозрасчетным подразделением.

Широко распространено мнение, что в тарифы на платные медицинские услуги должен быть заложен уровень оплаты, предусмотренный Единой тарифной сеткой. Нам представляется, что уровень оплаты, предусмотренный Единой тарифной сеткой, должен служить лишь своеобразным ориентиром, основой для дальнейшего установления договорного уровня оплаты труда. Дело в том, что в соответствии с действующими нормативными актами оклады, определенные на основании Единой тарифной сетки, являются государственными гарантиями минимальных уровней оплаты труда медицинских работников. Конкретный уровень оплаты труда платной медицинской помощи устанавливается на договорной основе.

Разберем предложенную нами методику определения уровня оплаты труда на конкретном примере.

Определим договорный уровень оплаты труда медицинских работников за 1 платный сеанс магнитотерапии:

I этап – определение фонда заработной платы по Единой тарифной сетке.

Тарифная часть заработной платы имеет следующие характеристики.

Тарифные ставки представляют собой выраженный в денежной форме абсолютный размер оплаты труда различных групп рабочих в единицу рабочего времени (как правило, за месяц). Размеры тарифных ставок постоянно меняются и определяются на основании Единой тарифной сетки (ЕТС). Постановлением Правительства РФ от 18.03.1999 г. № 309 "О повышении тарифных ставок (окладов) Единой тарифной сетки по оплате труда работников организаций бюджетной сферы" была утверждена новая Единая тарифная сетка (таблица 1).

Размер тарифной ставки (оклада) первого разряда устанавливается Постановлением Правительства РФ. Ставки и доплаты работников отдельных разрядов Единой тарифной сетки уста-

навливаются путем умножения тарифной ставки (оклада) первого разряда на соответствующий тарифный коэффициент. Ставка 1 разряда с 01.04.99 составляет 110 рублей.

В зависимости от избранных единиц рабочего времени, различают часовые, дневные или месячные тарифные ставки, которые устанавливаются по каждому разряду. Тарифные ставки являются основной нормативной величиной, определяющей размер заработной платы всех категорий работников.

Тарифные сетки являются практическим средством дифференциации оплаты труда работников в зависимости от квалификации медицинского работника и квалификационного уровня выполняемых работ. Они представляют собой совокупность действующих тарифных (квалификационных) разрядов и соответствующих каждому разряду тарифных коэффициентов.

Тарифный разряд, присвоенный работнику – это показатель квалификации работника или квалификационного уровня данной работы. При оплате труда рабочих по тарифным ставкам, каждому тарифному разряду рабочего соответствует определенный размер тарифной ставки.

Тарифный коэффициент, соответствующий определенному разряду показывает, во сколько раз уровень оплаты работника, отнесенного к данному разряду, превышает уровень оплаты работника, отнесенного к 1 разряду. Отношение тарифного коэффициента высшего разряда к тарифному коэффициенту первого разряда, является диапазоном тарифной сетки.

Вернемся к нашему примеру. В проведении платного сеанса магнитотерапии занято 2 работника: врач 12 разряда и медицинская сестра 10 разряда. Длительность сеанса составляет 15 мин., при этом медицинская сестра работает с больным все 15 мин., а врач – 10 (в эти 10 мин. входит рабочее время затрачиваемое врачом непосредственно на каждый сеанс, плюс время затраченное врачом на первичную консультацию больного, равномерно распределенное на все сеансы полного курса магнитотерапии).

Таблица 1

Единая тарифная сетка по оплате труда работников организаций бюджетной сферы

Тарифные коэффициенты Единой тарифной сетки по оплате труда работников организаций бюджетной сферы																		
Разряды оплаты труда	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Тарифные коэффициенты	1,00	1,36	1,59	1,73	1,82	2,00	2,27	2,54	2,91	3,27	3,68	4,18	4,73	5,32	6,00	6,68	7,41	8,23

Тарифные ставки (оклады) Единой тарифной сетки по оплате труда работников организаций бюджетной сферы																		
Разряды оплаты труда	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Тарифные ставки (оклады)*	110	150	175	190	200	220	250	280	320	360	405	460	520	585	660	735	815	905

Примечание: Размеры тарифных ставок (окладов) округлены до целых рублей

Рассчитываем размер заработной платы врача по Единой тарифной сетке за 1 сеанс магнитотерапии:

1. Размер оклада врача 12 разряда составляет	460 руб.
2. Процент за вредность в физиотерапевтическом отделении составляет 15% (460 руб.×15%)	69 руб.
3. Надбавка за непрерывный стаж работы 20% (460 руб.×20%)	92 руб.
ИТОГО:	621 руб.
4. Начисления по районному коэффициенту 30% (621 руб.×30%)	186,3 руб.
5. Надбавка за стаж работы в районах Крайнего Севера и приравненных к ним местностям 30% (621 руб.×30%)	186,3 руб.
6. Размер начисленной заработной платы за месяц (621 руб.+183,3 руб.+186,3 руб.)	993,6 руб.
7. Плановое количество рабочего времени в месяц	150,6 часа (9036 мин.)
8. Зарплата 1 минуты рабочего времени врача (993,6 руб. / 9036 мин.)	11 коп.
9. Размер оплаты труда врача за 1 сеанс магнитотерапии (11 коп.×10 мин)	1,1руб.

Аналогичным образом определяем размер заработной платы медицинской сестры по Единой тарифной сетке за 1 сеанс магнитотерапии. Не приводя расчетов он составил – 1,29 руб.

Итого фонд зарплаты основного персонала за 1 сеанс магнитотерапии составил – 2,39 руб.

Как отмечалось выше, размер зарплаты по Единой тарифной сетке служит ориентиром для определения договорной оплаты труда медицинского персонала за 1 сеанс магнитотерапии.

Размер договорной оплаты труда определяется на II этапе.

1. Рассчитаем цену 1 сеанса магнитотерапии. Она составила 17 рублей (включая 25% рентабельности).

2. Определим удельный вес заработной платы основного персонала по Единой тарифной сетке в цене 1 сеанса, он составил: $\frac{2,39 \text{ руб.} \times 100\%}{17 \text{ руб.}} = 14\%$.

Исходя из этих данных и учитывая особенности оплаты платной медицинской деятельности (о которых говорилось выше) Администрация ЛПУ и хозрасчетная бригада физиотерапевтического отделения на договорной основе определили Фонд оплаты труда основного персонала в размере 25% от цены 1 сеанса, что на 11% выше рассчитанного (за счет прибыли).

Если в производстве платной медицинской услуги принимает участие несколько медицинских работников – бригада (как в нашем примере), возможно введение III этапа в предлагаемую методику. Суть его состоит в распределении на основе коллективного договора (между членами бригады) фонда оплаты труда. Так, в нашем примере, в структуре фонда оплаты труда по Единой

тарифной сетке 54% (1,29 рубля) приходится на долю медицинской сестры и 46% (1,1 рубля) – на долю врача. Это соотношение служит ориентиром, основой для коллективного договора по распределению фонда оплаты труда между членами бригады. Поэтому члены бригады приняли решение (закрепленное протоколом) о распределении фонда оплаты труда в соотношении 70% и 30% соответственно, мотивируя свое решение тем, что сеанс магнитотерапии, как вид физиопроцедур, осуществляется в основном усилиями среднего медицинского персонала.

Многие экономисты предлагают гонорарный принцип оплаты труда, когда в калькуляцию цены платной медицинской услуги закладывается вознаграждение медицинскому персоналу в фиксированном абсолютном размере. При этом размер гонорара определяется в первую очередь желанием исполнителей. Не отрицая, в принципе, этот подход к оплате труда, мы все же считаем, что стремление медицинского персонала к более высоким гонорарам (а как следствие – и более высоким расценкам на платные услуги) продиктовано в большей степени субъективными материальными мотивами, нежели объективными законами формирования рыночных цен и соответственно уровня оплаты труда.

Наличие различных источников финансирования оказывает влияние на способы оплаты труда медицинских работников. Развитие платных услуг сформировало *смешанный бюджетно-хозрасчетный способ* оплаты труда. Суть этого способа сводится к следующему: сокращение части бюджетных ставок (но не физических лиц) в условиях дефицита бюджетного финансирования и переход в основном на сдельную форму оплаты труда за счет хозрасчетных средств. Число штатных единиц, подлежащих сокращению, определяется объемными показателями работы медицинского персонала, а также территориальной программой ОМС и стандартами качества.

Приведем конкретный пример. В штатном расписании Факультетских клиник ИГМУ имела штатная единица врача иглорефлексотерапевта. Просчитав потребность клиник в этом виде медицинской помощи, основываясь на территориальной программе и утвержденных стандартах качества, выяснилось, что эту потребность удовлетворит 0,5 ставки врача иглорефлексотерапевта. Поэтому, Администрацией клиник было принято решение сократить 0,5 бюджетной ставки, и перевести часть больных, которым не предусмотрена стандартами качества иглорефлексотерапия, на платное лечение. Эта мера, не в ущерб основной деятельности клиник, дала экономию бюджетных средств и возможность увеличить заработную плату врачу-иглорефлексотерапевту.

Обобщая вышеизложенное можно заключить, что платная медицинская деятельность – это сфера рыночных отношений, в которой уровень как цен, так и оплаты труда во многом диктуется спросом и предложением.

THE WAGE OF THE MEDICAL WORKERS, WHO WERE TAKEN UP IN RENDERING OF PAID MEDICAL AID

G.M. Gaidarov, S.N. Smirnov
(Irkutsk State Medical University)

The proposed system of the wage of medial workers will allow to decide a major problem of activity of treatment and prophylactic entities improvement of the quality of health servies at material interesting of the medical workers as a result of the transactions.

© БРЕГЕЛЬ А.И., ПИНСКИЙ С.Б., МУТИН Н.А., АНДРЕЕВ В.В. –
УДК 616.36-072.1

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ЛЕЧЕБНАЯ ЭЗОФАГОГАСТРОДУОДЕНОСКОПИЯ ПРИ ИНОРОДНЫХ ТЕЛАХ ПИЩЕВОДА, ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

А.И. Брегель, С.Б.Пинский, Н.А. Мутин, В.В. Андреев.

(Иркутский Государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода; кафедра общей хирургии, зав. – проф. С.Б. Пинский)

Резюме. Представлены результаты эндоскопической диагностики и лечения 74 больных с инородными телами верхних отделов пищеварительного тракта. Описаны показания и техника их удаления. Авторы пришли к выводу, что эзофагогастроудоденоскопия является высокоинформативным методом диагностики. Выявление инородных тел в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке во время эндоскопии является показанием к их удалению.

Диагностика инородных тел основана на данных клинического, рентгенологического и эндоскопического методов исследования. Рентгенологическое исследование информативно при наличии металлических предметов, но не позволяет точно установить локализацию инородных тел, определить их миграцию и своевременно выявить развитие осложнений. При рентгено-негативных инородных телах даже применение специальных рентгенологических методик не всегда является достаточно эффективным.

Преимущества эндоскопических методов диагностики заключается в возможности визуальной оценки характера и локализации инородных тел, степени выраженности вызванных ими осложнений [5]. Кроме того, современная эндоскопическая техника позволяет извлекать инородные тела из пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки [3].

Материалы и методы

В клинике инородные тела верхних отделов пищеварительного тракта были диагностированы во время эндоскопических исследований у 74 больных, которые были в возрасте от 16 до 33 лет (табл.1).

У 63 из 74 больных с инородными телами эндоскопическое исследование было проведено в первые сутки, у 3 – на вторые сутки после госпитализации или операции и у 8 – инородные тела в

желудке и двенадцатиперстной кишке были выявлены во время плановых эндоскопических исследований при подозрении на заболевания эзофагогастроудоденальной зоны.

Инородные тела верхних отделов пищеварительного тракта у 63 из 74 больных были удалены во время эндоскопического исследования.

Таблица 1
Характер инородных тел верхних отделов
пищеварительного тракта

Характер инородных тел	Количество больных	
	п	%
Металлические предметы (иглы, дрель-боры, черенки ложек, медицинский шпатель, проволока, гвозди, спицы, значки, бритвенные лезвия и др.)	21	28,38
Кости	9	12,16
Зубные протезы	5	6,76
Безоары	4	5,41
“Потерянный” дренаж	2	2,70
Непереваренные пищевые комки при сужении пищевода	17	22,97
Прочие	16	21,62
Всего	74	100,00

Результаты и обсуждение

Особенности эндоскопической диагностики инородных тел определяются их характером и локализацией. Выявление крупных инородных тел и безоаров обычно не представляет затруднений. Более сложной является диагностика мелких инородных тел, смешанных с остатками пищевых масс, а также острых предметов, частично внедрившихся в стенку органов. Для обнаружения инородных тел в пищевых массах при эндоскопическом исследовании изменяем положение тела больных, производим дробление и размывание пищевых масс с помощью шипцов и катетеров.

При наличии острых костей и игл осмотр должен проводиться эндоскопами с торцевым расположением объектива. Исследование начинаем с тщательной ревизии слизистой пищевода, добиваясь достаточного расправления его просвета. Основное внимание при этом обращаем на область физиологических сужений пищевода.

В желудке нефиксированные инородные тела чаще располагались в области дна и антрального отдела. Внедрение остроконечных предметов в стенку желудка было по малой кривизне. Их успешной диагностике способствовало наличие перифокальной гиперемии и отека слизистой, появление нитей фибрина.

По мнению Б.Ш. Шехтман [4] инородные тела длиной более 15 см не могут самостоятельно миновать подкову двенадцатиперстной кишки. Они чаще задерживаются в месте перехода нижнегоризонтальной ветви в восходящую. Поэтому при подозрении на наличие инородного тела возникает необходимость в проведении тотальной дуоденоскопии [3].

Мы разделяем точку зрения Ю.М. Панцырева и Ю.И. Галлингера [2] о необходимости проведения экстренной лечебно-диагностической эндоскопии при случайном или умышленном проглатывании остроконечных инородных тел, способных вызвать перфорацию стенки органа, а также при инородных телах, обтурирующих просвет пищевода, привратника и гастроэнтероанастомоза. В то же время, мы придерживаемся более активной эндоскопической тактики и в отношении небольших по размеру инородных тел (диаметром до 1-1,5 см). Такие предметы способны эвакуироваться естественным путем, но в ряде случаев могут фиксироваться в области физиологических сужений или перегибов, труднодоступных для эндоскопических манипуляций (восходящая ветвь двенадцатиперстной кишки, дуоденоюнальный переход, тонкая кишка, баугиниева заслонка). В связи с этим, подозрение на наличие любого инородного тела мы рассматриваем как показание к проведению экстренного эндоскопического осмотра пищевода желудка и 12-перстной кишки.

В связи с многообразием инородных тел для их извлечения используют различные эндоскопические приемы и инструменты (биопсийные шипцы, петли для полипэктомии, магнит, гибкие ножницы и др.).

У 37 больных инородные тела локализовались в пищеводе. У 22 из них инородные тела были извлечены. В 13 наблюдениях инородные тела, как-то: пищевые комки – у 5, кости – у 6, монета – у 1, зубной протез – у 1 больных были низведены в желудок и в дальнейшем эвакуировались естественным путем. Извлечь инородные тела из пищевода (куски мяса при сужении пищевода) не удалось у 2 больных.

В двенадцатиперстной кишке инородные тела были обнаружены у 7 больных. У двух больных из луковицы 12-перстной кишки были удалены фрагменты лаврового листа, под которыми были обнаружены изъязвления, покрытые фибрином. При последующих дуоденоскопиях отмечена эпителизация этих дефектов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

В одном наблюдении из нижнегоризонтальной ветви двенадцатиперстной кишки был извлечен фиксированный в стенку кишки дрель-бор. Для его удаления с помощью петли для полипэктомии дрель-бор вначале был смещен в дистальном направлении и затем извлечен.

Применение “потерянного дренажа” облегчает наложение швов на холедох и предупреждает развитие желчной гипертензии в ближайшем послеоперационном периоде. Однако, если в последующем не происходит самопроизвольного отхождения дренажа, то он инкрустируется желчными кислотами и становится причиной механической желтухи, что требует его оперативного удаления. У двух больных, у которых не произошло самопроизвольного отхождения дренажей, во время эндоскопического исследования удалось вывести их с помощью петель из холедоха в просвет двенадцатиперстной кишки. У одного больного дренаж был извлечен наружу, а у другого – мигрировал естественным путем.

У одного больного швейная игла фиксированная в стенке нижнегоризонтальной ветви двенадцатиперстной кишки, была захвачена петлей и извлечена до средней трети пищевода, где располагалась в поперечном направлении и внедрилась в обе стенки пищевода. При многократных попытках захвата и извлечения произошла перфорация пищевода с развитием двустороннего пневмоторакса. Больная была экстренно оперирована, дефект в пищеводе ушит. Наступило выздоровление.

Наибольшее количество различных предметов были извлечены из желудка. Для удаления крупных инородных тел (медицинского шпателя, термометров, черенков столовых ложек) был применен распространенный эндоскопический прием с асимметричным захватом их полипэктомической петлей. Все извлеченные остроконечные инородные тела (мелкие кости, инъекционные и швейные иглы) в течение различного срока были фиксированы в стенке желудка. Определенный интерес представляет наблюдение с длительным (в течение одного года) пребыванием в желудке швейной иглы. Поводом для обращения больной послужило

ло появление болей в животе, усилившихся при изменении положения тела. При пальпации отмечена локальная болезненность в эпигастральной области живота. На обзорной рентгенограмме в проекции желудка обнаружена швейная игла, после эндоскопического удаления которой боли в животе прекратились.

Серьезные технические трудности возникли при удалении из желудка магнита дискообразной формы. Значительная толщина магнита (2 мм) не позволяла захватить его щипцами, а попытки набросить петлю в поперечном направлении сопровождались его выскальзыванием. Извлечь магнит удалось только после затягивания петли в плоскости диска по всей его окружности.

Эндоскопическое лечение безоаров сопряжено с необходимостью использования методов их дробления и извлечения мелкими фрагментами. У одного больного нам удалось при лечебной гастроскопии удалить фито-безоар размерами 8×8×6 см с использованием предложенной нами методики [1]. Для этого биопсийными щипцами была разрушена и удалена по частям полипэктомической петлей деревянистой консистенции оболочка безоара. Для рассечения центральной части, которая была желтовато-серого цвета, в виде воска, использовали пуговчатый зонд для электрокоагуляции, с помощью которого восковидное вещество быстро размягчилось, легко фрагментировалось и было удалено. Использование такого приема разрушения безоара с помощью электродиатермии в доступной литературе мы не встретили. Удаленный фитобезоар был осложнен образованием острой язвы размерами до 0,6 см в области угла желудка. При контрольной гастроскопии через месяц была отмечена эпителизация язвенного дефекта желудка.

Причинами неудач при попытках извлечения инородных тел из желудка были наличие остатков пищевых масс, которые затрудняли поиск, захват и надежную фиксацию инородных тел во время экстренных эндоскопических исследований. Не удалось извлечь инородные тела из желудка у 8

больных (7 из них приходится на первые годы работы и только 1 случай – за последние 10 лет).

У 4 больных не удалось извлечь из желудка зубные протезы, в том числе один смещенный из пищевода. У одного больного не был удален черенок столовой ложки. Также не удалось извлечь мелкие предметы, которые не были фиксированы в стенке органа (кость, низведенную из пищевода, швейную иглу и дрель-бор). При повторных гастроскопиях, проведенных после опорожнения желудка, инородные тела не были обнаружены в связи с их миграцией в кишечник. Хирургическое вмешательство выполнено у двух больных из этой группы в связи с фиксацией зубного протеза в области илеоцекального перехода и черенка столовой ложки в подкове 12-перстной кишки.

У одной больной во время неотложной эндоскопии, выполненной в связи с подозрением на острый холецистопанкреатит и кисту поджелудочной железы, был диагностирован гигантский трихобезоар, занимающий большую часть желудка, осложненный хронической язвой угла желудка. При рентгенологическом обследовании в брюшной полости обнаружен воздух. Диагноз перфорации желудка подтвержден во время лапароскопии и верифицирован при экстренной операции.

Смещение пищевого комка из пищевода в желудок и одного "потерянного" дренажа из холедоха в двенадцатиперстную кишку мы считаем адекватным лечебным пособием.

Летальных исходов не было.

Таким образом, представленные результаты эндоскопической диагностики и удаления инородных тел пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки подтверждают, что эзофагогастродуоденоскопия является высокоинформативным методом диагностики этой патологии и при подозрении на наличие любых предметов должна проводиться по неотложным показаниям. Эндоскопия при инородных телах верхних отделов пищеварительного тракта является относительно простым и безопасным методом диагностики и лечения.

DIAGNOSTIC AND MEDICAL ESOPHAGOGASTRODUODENOSCOPY AT FOREIGN BODIES OF AN ESOPHAGUS, STOMACH AND DUODENUM

A.I. Bregel, S.B. Pinsky, N.A. Mutin, V.V. Andreev

(Irkutsk State Medical University)

The results of an endoscopy's diagnostic and treatment of 74 sick persons with foreign bodies in the upper departments of a digestive tube are shown. The indication and technique of their deleting are described. The authors come to a conclusion, that esophagogastroduodenoscopy is a high-informative method of diagnostic and at suspicion on availability of this pathology should be conducted under the pressing indications. The detection of foreign bodies in an esophagus, stomach, duodenum during an endoscopy is the indication to their deleting.

Литература

1. Брегель А.И., Альперт А.А. Удаление фитобезоара при гастроскопии // Вестн. Хирургии. – 1985. – №7. – С.64.
2. Панцырев Ю.М., Галлингер Ю.И. Оперативная эндоскопия желудочно-кишечного тракта. – Москва, 1984. – 192с.

3. Савельев В.С., Исаков Ю.Ф., Лопаткин Н.А. и др. Руководство по клинической эндоскопии. – Москва, 1985. – 544с.
4. Шехтман Б.Ш. Консервативное лечение больных с инородными телами желудочно-кишечного тракта // Хирургия. – 1975. – №6. – С.74-78.

5. Хутиев Ц.С., Кондухова Э.Р., Тохсыров А.В. и др. Безоары и гигантские язвы желудка, ассоциированные с хеликобактер пилори // Хирургия. – 1999. – №3. – С.28-31.

© ПАТРАЧКОВАТ.Г., ПЯТИДЕСЯТНИКОВА С.А., САРАЕВА Н.О. –
УДК 616.155.392:616.155.194

СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МЕГАКАРИОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА ПОСЛЕ 8-ЛЕТНЕЙ РЕМИССИИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Т.Г. Патрачкова, С.А. Пятидесятникова, Н.О. Сараева.

(Областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. Ю.Л. Птиченко, гематологическое отделение, зав. – З.Ф. Огнева, Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода, кафедра госпитальной терапии, зав. – проф. Т.П. Сизых)

Резюме. В статье описано чрезвычайно редкое в местной и мировой практике наблюдение исхода апластической анемии в клональное заболевание – хронический миелопрлиферативный процесс.

Под апластической анемией понимают патологическое состояние, характеризующееся панцитопенией периферической крови и сопровождающееся угнетением кроветворения в костном мозге без признаков опухолевого процесса [3]. В костном мозге при этом идет повышенное замещение нормальной гемопоэтической ткани на жировые клетки. При апластической анемии всегда поражается стволовая клетка, что ведет к истощению пула этих клеток (количественный дефект) и формированию “стрессорного гемопоэза” (качественный дефект). Наиболее вероятно, что приобретенная апластическая анемия проявляется как вторичный процесс, вызванный и опосредованный иммунной системой в виде деструкции клеток костного мозга цитотоксическими Т-лимфоцитами или синтезированными ими цитокинами (гамма-интерферон, фактор некроза опухоли). Действие этих ингибирующих цитокинов не только супрессивное, но и деструктивное, путем индуцирования гибели стволовых клеток. Патфизиологию данного заболевания подтверждают два современных подхода к терапии – это восстановление дефицита стволовых клеток путем трансплантации костного мозга и супрессия деструктивных иммунологических процессов [1,2].

Заболевание в настоящее время у большинства больных может быть курабельным. Применение в клинической практике лошадиного антилимфоцитарного иммуноглобулина (лимфоглобулина) и кроличьего антиtimoцитарного иммуноглобулина (timoглобулина), как и циклоспорина-А в сочетании с аллогенной трансплантацией костного мозга или без нее позволяет значительно улучшить результаты лечения больных с приобретенными

формами апластической анемии. Использование иммуносупрессоров привело к увеличению количества клональных заболеваний у больных с частичным или полным восстановлением гемопоэза. Многие исследователи полагают, что использование иммуносупрессивной терапии позволяет больным апластической анемией дожить до развития клонального заболевания (лейкозы, пароксизмальная ночная гемоглобинурия). Примером, подтверждающим это положение, является данное клиническое наблюдение.

Больной С., история болезни № 517, 33 лет наблюдался в гематологическом отделении областной клинической больницы с апреля 1990 года, когда впервые обратился с жалобами на слабость, повышенную утомляемость, “беспричинное” появление синячков на коже верхних и нижних конечностей, десневые кровотечения. При осмотре обращала внимание резкая бледность кожных покровов и слизистых с мелкоочечными кровоизлияниями в области верхних и нижних конечностей. Периферические лимфоузлы были не увеличены. В легких – дыхание везикулярное, хрипов не было. При аускультации сердца выслушивался систолический шум на верхушке. Печень, селезенка не пальпировались. В анализах периферической крови были выявлены анемия (гемоглобин 40г/л) и тромбоцитопения ($7,0 \times 10^9/\text{л}$). В миелограмме отмечалось снижение клеточного состава костного мозга за счет всех трех ростков гемопоэза (эритроцитарного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного). В трепанате подвздошной кости имелось преобладание жировой ткани над деятельным красным костным мозгом. Учитывая клинико-лабораторные данные, был поставлен диагноз тяжелой апластической анемии. Несмотря на проводимую терапию кортикостероидами (преднизолон в дозе 120 мг/сут), сохранялась анемия (гемоглобин 50-60 г/л) и тромбоцитопения ($20,0-70,0 \times 10^9/\text{л}$). В мае 1990 года в ГИЦ РАМН после повторной биопсии и подтверждения диагноза апластической анемии, была выполнена спленэктомия. Вес удаленной селезенки составил 110г., в

гистологическом заключении было обращено внимание на то, что по морфологической картине нельзя исключить начало лимфопролиферативного заболевания (лимфомы, хронический лимфолейкоз).

После спленэктомии у больного отмечался временный эффект. Значительно улучшилось состояние: не беспокоила слабость, прекратились десневые кровотечения, в анализах крови нормализовались показатели гемоглобина (134 г/л) и тромбоцитов ($230 \times 10^9/\text{л}$). Через 6 месяцев возник рецидив заболевания. Вновь появилась слабость, геморрагический синдром в виде мелкоочечных кровоизлияний на коже конечностей, туловища, десневых кровотечений. В анализах периферической крови обнаружена тяжелая анемия (гемоглобин 63 г/л) и выраженная тромбоцитопения ($12 \times 10^9/\text{л}$). Ремиссия была достигнута после назначения циклофосфидна-А в дозе 5 мг/кг веса в течение одного месяца. В дальнейшем показатели крови оставались нормальными на протяжении 8 лет. Ежегодно больной наблюдался гематологом. Показатели "красной крови" и тромбоцитов были в пределах нормы (гемоглобин 135-148 г/л; тромбоциты $180,0-250,0 \times 10^9/\text{л}$).

В августе 1999 года в анализе периферической крови впервые был выявлен гипертромбоцитоз ($980,0 \times 10^9/\text{л}$) при нормальном количестве лейкоцитов ($4,2-8,1 \times 10^9/\text{л}$) и измененной лейкоцитарной формуле (бласты 3%, миелоциты 16-18%, метамиелоциты 3-9%, п/я 4-8%, с/я 22-27%, моноциты 1-3%, лимфоциты 42-46%). Жалоб больной не предъявлял. При повторном обследовании состояние удовлетворительное, кожные покровы

обычной окраски, периферические лимфоузлы не увеличены, печень нормальных размеров. В анализах периферической крови сохранялся значительный гипертромбоцитоз (более $2000,0 \times 10^9/\text{л}$), но уже с небольшим лейкоцитозом (до $10,0 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до бластов (8%). При исследовании трепаната подвздошной кости отмечалась пролиферация эритроцитарного, гранулоцитарного и в значительной степени мегакариоцитарного ростков. Среди элементов гранулоцитарного ряда преобладали зрелые и созревающие формы. Среди эритрокариоцитов много мегалобластоидных форм. В миелограмме отмечалось повышение количества мегакариоцитов. Для исключения лимфомы, лимфогранулематоза, хронического лимфолейкоза (туморозного варианта) была проведена компьютерная томография грудной и брюшной полостей, где не было выявлено признаков лимфаденопатии. На основании проведенных исследований был установлен диагноз: "миелопролиферативный синдром, хронический мегакариоцитарный лейкоз". Начато лечение гидроксимочевинной по 500 мг 4 раза в сутки, аллопуринолом по 600 мг в сутки. Получен хороший эффект – уровень тромбоцитов снизился до $400,0 \times 10^9/\text{л}$, а гемоглобин повысился с 87 г/л до 108 г/л. В связи с развившейся лейкопенией ($2,1 \times 10^9/\text{л}$) лечение гидроксимочевинной прервано и после самостоятельного восстановления уровня лейкоцитов до $6,1 \times 10^9/\text{л}$ начато лечение реафероном в дозе 3 МЕ/сут. подкожно. Больной выписан на амбулаторное лечение по месту жительства.

CASE OF PROGRESSING CHRONIC MEGAKARIOCITIC LEUKOSIS AFTER 8-YEAR'S REMISSION OF APLASTIC ANEMIA

T.G. Patrachkova, S.A. Pjatidesjatnikova, N.O. Saraeva

(Irkutsk Regional Hospital, Irkutsk State Medical University)

In a paper the observation of out come of an aplastic anemia in clonal disease - chronic myeloproliferative process is depicted extremely infrequent in domestic and world practice.

Литература

1. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С. Апластическая анемия. М., С.-Петербург, 1995. – 287с.
2. Идельсон Л.И., Погорельская Е.П., Ильин Г.П., Городецкий В.М. Оценка эффективности лечения тяжелой апластической анемии (спленэктомия и

иммунодепрессия) // Тер. архив. – 1984. – №6. – С.93-98.

3. Руководство по гематологии // Под ред. Воробьева А.И. в 2-х томах. – М. – 1985.

© ПАЧЕРСКИХ Ф.Н., СИЗЫХ Т.П., БАГЛУШКИН С.А., РАСТАМПАХОВА Т.А. –
УДК 616.24-066.363.03

ЛЕЙОМИОМАТОЗ ЛЕГКИХ

Ф.Н. Пачерских, Т.П. Сизых, С.А. Баглушкин, Т.А. Растомпахова.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ А. А. Майборода, кафедра госпитальной терапии, зав. – проф. Т.П. Сизых, Иркутская государственная областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. Ю.Л. Птиченко)

Резюме. В статье описано редко встречаемое диссеминированное заболевание легких – лейомиоматоз. В клинической картине преобладали признаки хронического легочного сердца с эпизодами рецидивирующего спонтанного пневмоторакса. Диагноз верифицирован с помощью открытой биопсии легкого и морфологического исследования полученного материала.

Легочные диссеминации – большая группа различных по этиологии, патогенезу, морфологии, клинической картине заболеваний, объединяющими моментами при которых служат диффузный харак-

тер поражений легких по очаговому или интерстициальному типу, прогрессирующая инспираторная одышка, нарушение функции внешнего дыхания по рестриктивному и, реже, диффузионному типу.

Лейомиоматоз легких (лимфангиомиоматоз, ангиоматоз, микрокистозное легкое) относится к группе редких, неклассифицируемых диссеминированных заболеваний легких, и морфологически характеризуется разрастанием гладкомышечных волокон по ходу мелких бронхов, кровеносных и лимфатических сосудов.

Впервые лейомиоматоз легких описан в 1937 году L. Burell и J. Ross. Публикации в мировой и отечественной литературе немногочисленны (всего около 90 наблюдений), клинико-рентгенологические проявления малоизвестны (цит. по Н.С. Филиппук и др., 1990. – С.527-530).

Этиология заболевания неизвестна, существует несколько взглядов: теория генетически детерминированного заболевания опухолевой природы, теория дисгормональных расстройств и др. [1,2,4].

Патоморфология: макроскопически – легкие уплотнены, молочного цвета, определяются диффузные интерстициальные утолщения, под плеврой видны белесоватые узелки диаметром 0,3-0,7 см. Рядом с узелками располагаются участки эмфиземы и воздушные полости, которые могут быть как в паренхиме легких, так и субплеврально. Микроскопически – определяется гиперплазия и пролиферация гладкомышечных волокон, расположенных диффузно в интерстиции легких: межальвеоларно, перибронхиально, периваскулярно и вокруг лимфатических сосудов. Такая гладкомышечная пролиферация рассматривается как гамартоматозный, а не неопластический процесс [5]. Гиперплазированные клетки полиморфные, развиваются мультицентрично, митозов нет.

Клиническая картина нехарактерна. В основном болеют женщины репродуктивного возраста от 25 до 50 лет. Как правило, заболевание начинается с одышки, могут быть боли в грудной клетке. Впоследствии присоединяются рецидивирующие спонтанные пневмотораксы (40%), может быть хилезный плеврит (75%), кровохарканье [6].

Рентгенологически определяются диффузные интерстициальные изменения, постепенно формируется "сотое, ячеестое" легкое.

При исследовании функции внешнего дыхания выявляются рестриктивные изменения с нарушением диффузии.

Течение заболевания характеризуется неуклонным прогрессированием дыхательной недостаточности, формированием легочной гипертензии и хронического легочного сердца. Рецидивирующие спонтанные пневмотораксы и плевриты способствуют декомпенсации хронического легочного сердца и дыхательной недостаточности.

Верификация диагноза возможна только при морфологическом исследовании материала, полученного с помощью открытой или трансбронхиальной биопсии легкого.

Прогноз лейомиоматоза неблагоприятный, продолжительность жизни колеблется от 2 до 10 лет. Летальный исход наступает от декомпенсированной дыхательной и сердечной недостаточности. Приводим наблюдение.

Большая С., 36 лет, ист. болезни № 5829, поступила в пульмонологическое отделение 18 марта 1996 года с жалобами на одышку при малейшей физической нагрузке, кашель с отхождением желтоватой мокроты, общую слабость, периодически колющие боли в грудной клетке справа.

Из анамнеза выяснено, что считает себя больной с 1989 года, когда перенесла 2-х стороннюю пневмонию, после которой появилась и стала нарастать одышка. С 1992 года на фоне одышки стал периодически беспокоить кашель, лечилась амбулаторно с диагнозом "хронический бронхит". В 1994 году после переохлаждения усилился кашель и появились сильные боли в грудной клетке справа, одышка, вплоть до удушья. При госпитализации в ГКБ № 8 был диагностирован спонтанный пневмоторакс справа, для лечения была переведена в торакальное отделение ОКБ. При обследовании после купирования пневмоторакса рентгенологически диагностирован диссеминированный процесс в легких. В том же году была направлена на обследование и лечение в НИИП г. Санкт-Петербурга, где после открытой биопсии легкого и гистологического исследования полученного материала был поставлен диагноз "Лейомиоматоз легких", рекомендовано лечение кортикостероидами и курсы плазмафереза. В течение года больная стационарно не лечилась.

При поступлении состояние больной средней тяжести, положение активное, сознание ясное, питание удовлетворительное, акроцианоз. Периферических отеков не было. Дыхание везикулярное, справа несколько ослаблено, хрипов нет. ЧДД – 21 в минуту. Тоны сердца ритмичны, учащены, акцент 2 тона на легочной артерии. ЧСС – 104 в мин., АД – 140/100 мм рт.ст. Живот мягкий. Печень увеличена на 2 см., при пальпации болезненна.

Рентгенологически от 20.03.1996 г.: грудная клетка обычной формы, легочные поля без очаговых и инфильтративных теней. Легочный рисунок обогащен, усилен, отмечается ячеистая деформация сосудистого рисунка. Синусы свободные. Аорта, сердце без особенностей.

ЭКГ: Синусовый ритм. ЧСС – 110 в минуту, вертикальное положение ЭОС, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, признаки гипертрофии правого желудочка.

В общем анализе крови: Эр – $4,96 \times 10^{12}$, НВ – 172 г/л, Цв.пок. – 1,0, Лейкоциты – $8,4 \times 10^9$, СОЭ – 1 мм/час.

Учитывая жалобы на прогрессирующую одышку, наличие диффузного легочного процесса, клинику декомпенсированного хронического легочного сердца, указание в анамнезе на перенесенный спонтанный пневмоторакс и данные открытой биопсии легкого больной был поставлен диагноз "Лейомиоматоз легких, хроническое легочное сердце в стадии декомпенсации, ДН – 3 ст., Н – 2 Б ст."

Проведено лечение: 3 сеанса плазмафереза, оральная доза преднизолона с 30 мг преднизолона в сутки, верошпирон, препараты калия, курантил.

Состояние больной улучшилось: уменьшилась одышка, исчезли признаки декомпенсированного легочного сердца, и 8 апреля была выписана домой под наблюдением участкового врача с рекомендациями снизить дозу гормонов до полной отмены.

Больная вновь поступила в пульмонологическое отделение ОКБ 2 июля 1996 г. (ист. болезни № 14032) с жалобами на слабость, колющие боли в грудной клетке справа, кашель с мокротой желтоватого цвета, прогрессирующую одышку с приступами удушья, учащенное сердцебиение.

Ухудшение состояния отмечает с 26 июня, когда после переохлаждения усилились кашель и одышка, появились колющие боли в грудной клетке справа.

При осмотре: состояние больной тяжелое, кожные покровы цианотичные с "чугунным оттенком". Грудная клетка обычной формы, справа – послеоперационные

рубцы (биопсия). Правая половина грудной клетки отстает при дыхании, при пальпации – болезненность на уровне 3-4 ребер, при перкуссии – тимпанит в верхних отделах справа, здесь же при аускультации резко ослабленное дыхание. ЧДД – 24 в минуту. Тоны сердца учащены, ритмичны, ЧСС – 120 в минуту, АД – 150/100 мм рт.ст. Печень выходит из под края реберной дуги на 3 см, болезненная.

Рентгенологически от 2.07.96г.: верхняя доля правого легкого от верхушки до 3 ребра поджата находившимся в плевральной полости воздухом. Легочные поля с усиленным, деформированным легочным рисунком с множественными ячеистыми структурами и очаговыми тенями, подчеркнута междолевая плевра. Справа над диафрагмой – тени металлических швов. Сердце – выбухает дуга легочной артерии. Заключение: диффузное заболевание легких с частичным спонтанным пневмотораксом справа, не исключается правосторонняя нижнедолевая пневмония. Легочное сердце. По сравнению с мартом 1996 г. – отрицательная динамика.

На ЭКГ: синусовая тахикардия, ЧСС – 120 в минуту. Вертикальное положение ЭОС, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, гипертрофия правого желудочка.

В анализе крови: Эр – $5,5 \times 10^{12}$, НВ – 204 г/л, Цв.пок. – 1,1, Лейкоциты – $6,8 \times 10^9$, СОЭ – 2 мм в час.

Диагноз: Лейомиоматоз легких, частичный спонтанный пневмоторакс справа, правосторонняя нижнедолевая пневмония, хроническое легочное сердце в ст. декомпенсации, ДН – 3 ст, Н – 2-Б ст.

Проведено лечение: курс антибактериальной терапии (клафоран), оральной гормонотерапии с 30 мг преднизолона в сутки, верошпирон, кровопускание 2 раза по 400 мл.

При контрольной рентгенографии от 17 июля – правое легкое практически расправилось, уменьшилось количество очаговоподобных теней на фоне сетчаточаечистой деформации легочного рисунка.

В анализе крови от 17.07.96 г.: уменьшилось количество эритроцитов до $4,3 \times 10^{12}$ и НВ до 137 г/л.

Больная выписана 22 июля на продолжение лечения со снижением дозы гормонов, с рекомендацией оформления группы инвалидности по месту жительства.

Вновь больная была госпитализирована в пульмонологическое отделение ОКБ 9 октября 1996 г. (ист. болезни № 20644) с жалобами на одышку при малейшей физической нагрузке, кашель с незначительным количеством мокроты, периодические колющие боли в грудной клетке слева, учащенное сердцебиение.

Объективно: состояние больной тяжелое, положение вынужденное с фиксацией плечевого пояса. Цианоз губ, кончиков пальцев. Обе половины грудной клетки равномерно участвуют в акте дыхания, перкуторный звук одинаковый с обеих сторон. Дыхание везикулярное, ослабленное, одинаковое с обеих сторон. ЧДД – 28 в минуту. Тоны сердца учащены, ритмичны, ЧСС – 112 в минуту, АД – 150/110 мм рт.ст. Печень увеличена на 4 см, болезненна. Отеки на голенях.

Рентгенологически от 10.10.96г.: в обоих легких симметрично усилен, обогащен и деформирован легочный рисунок по сосудистому и интерстициальному типу, на этом фоне определяются множественные очаговоподобные тени. Тень сердца расширена в обе стороны, выбухает дуга легочной артерии. Заключение: диссеминированный процесс в легких – лейомиоматоз (рис.1).

В анализах крови эритроцитоз до $5,0$ на 10^{12} , НВ до 190 г/л, Ht – 55%, СОЭ – 1 мм/час.

В результате лечения (3 сеанса плазмофереза, глюкокортикостероидная терапия, сердечные гликозиды, мочегонные препараты, кровопускание, препараты калия) состояние улучшилось, больная готовилась к выписке, но 3 ноября – резко выросла одышка, появились сильные боли в грудной клетке слева, падение артериального давления. Больная переведена в ПИТиР, рент-

генологически диагностирован частичный, а 5 ноября – тотальный спонтанный пневмоторакс слева (рис.2).



Рис.1. В обоих легких симметрично усилен, обогащен и деформирован легочный рисунок по сосудистому и интерстициальному типам. На этом фоне определяются множественные очаговоподобные тени. Тень сердца расширена в обе стороны, выбухает дуга легочной артерии



Рис.2. В правом легком – картина диссеминированного процесса, в левом легком – синдром тотального просветления, легочный рисунок не определяется, легкое поджато к корню. Тотальный спонтанный пневмоторакс слева.

После дренирования плевральной полости и активной аспирации процесс не купирован полностью и больная лечилась попеременно в ПИТиР, торакальном и пульмонологическом отделениях. Только через 2 недели – 21 ноября пневмоторакс полностью купирован, уменьшились признаки правожелудочковой декомпенсации и 25 ноября больная была выписана домой.

Больная поступила в экстренном порядке 15 декабря (ист. болезни № 25679) в торакальное отделение ОКБ с рецидивом спонтанного тотального пневмоторакса слева. На фоне лечения в ПИТиР (дренирование плевральной полости, активная аспирация, медикаментозная терапия) состояние не улучшалось, рентгенологически диагностировано накопление жидкости в плевральной полости слева – гидропневмоторакс. Состояние больной прогрессивно ухудшалось, положительной динамики от проводимой патогенетической и симптоматической терапии не было, и 22 декабря при нарастающих явлениях дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности констатирована смерть. Патологоанатомическое вскрытие не проведено по настоянию родственников.

Таким образом, у больной диффузным лейомиоматозом легких развилась легочная гипертензия, хроническое легочное сердце, рецидивирующие спонтанные пневмотораксы. Прогрессирование дыхательной, сердечной, сосудистой недостаточности на фоне рецидивов спонтанного пневмоторакса явилось причиной смерти больной.

Приведенное нами наблюдение знакомит врачей различных специальностей с редко встречаемой патологией – лейомиоматозом легких. Сочетание про-

грессирующей дыхательной недостаточности, хронического легочного сердца с быстрым развитием декомпенсации, диссеминированного процесса в легких по мелкоочаговому и "ячеестому" типам, ре-

цидивирующего спонтанного пневмоторакса возможно при данной патологии и является показанием для проведения открытой биопсии легкого с целью морфологической верификации диагноза.

LEUOMIOMATOS PULMONARY

F.N. Pacherskikh, T.P. Sizykh, S.A. Bagluhin, T.A. Rastompakhova

(Irkutsk State Medical University)

In the practical life we found very rare disseminating lungs diseases leuomios. Clinically we found chronicle pulmonary heart with idiopathi pulmothorex. Complete diagnosis with the help of open biopsy lungs and morphological analysis of the material.

Литература

1. Васильчук И.В., Двораковская И.В., Орежешковский О.В. Диффузный лейомиоматоз легких // Вестн. рентген. – 1984. – №4. – С.79-82.
2. Двораковская И.В., Казак Т.И. Диффузный лейомиоматоз легких // Арх. пат. – 1983. – №5. – С.39-43.
3. Пилипчук Н.С., Борисова Н.К. Лейомиоматоз легких // В кн.: Болезни органов дыхания: Рук. для врачей. / Под ред. Н.Р. Палсева. – М.: Медицина, 1990. – С.527-530.
4. Пилипчук Н.С. Лейомиоматоз легких // Врачебное дело – 1990. – №10. – С.18-21.
5. Лайт Р.У. Хилоторакс и псевдохилоторакс // В кн.: Болезни плевры. – М.: Медицина, 1986. – С.312-327.
6. Carrington C.B et al. Lymphangiobleiomyomatosis // Am. Rev. Respir. Dis. – 1977. – Vol.116. – P.977-995.

МЕТОДИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ ИММУННОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Р.Г. Скворцова, И.О. Малова, А.В. Знамировская.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ, А.А. Майборода, ЦНИЛ, зав. – д.м.н. Р.Г. Скворцова, кафедра кожных и венерических болезней, зав. каф. – проф. Н.П. Кузнецова)

Резюме. В работе приведены показатели иммунного статуса практически здоровых детей в возрасте от 1 года до 12 лет, несущие наиболее важную информацию, необходимую для сравнения с работой иммунной системы ребенка при УГИ. Обсуждены методические подходы к изучению иммунитета при УГИ у детей, с учетом ряда “критических периодов” во время созревания системы иммунитета и неспецифических защитных реакций организма.

Среди урогенитальных инфекций (УГИ) наибольший интерес в плане патогенетического обоснования течения процесса представляет изучение иммунологических нарушений при хламидийной инфекции.

В настоящее время убедительно доказано существование естественного иммунитета при хламидийной инфекции, связанного со специфическими нейтрализующими секреторными IgA в соответствующих секретах [1], наличием антител к поверхностным эпитопам основного белка наружной мембраны *S.trachomatis*, обладающих защитными свойствами [8]; но также показано, что только гуморальные предшествующие инфекции факторы обеспечивают низкий уровень защиты. Неэффективность антител в борьбе с хламидийной инфекцией, по-видимому, связана как с внутриклеточной локализацией хламидий, так и с малой их иммуногенностью. Для ликвидации развившейся инфекции необходим массивный клеточный ответ, опосредованный как активацией Т-хелперного звена иммунитета, так и активным процессингом антигенов фагоцитами. Показано, что Т-хелперы продуцируют интерферон (ИФ-У), являющийся гликопротеином с противовирусной активностью [1]. Одновременно положительный иммуномодулирующий эффект ИФ сказывается на активации фагоцитоза, естественных киллеров (НК), экспрессии антигенов МНС и продукции самого ИФ [4]. Все это обусловлено цитокинами воспалительного процесса – ИЛ-12, регулирующими активность ответа Т1-хелперов.

Гипотетическая модель такого иммунного ответа при хламидиозе является в настоящий момент рабочей, и на её основе строится комплекс иммунокорректирующей терапии при хламидийной инфекции.

На особом положении находится иммунная система детей. Кроме регуляции, по концепции “мобилей”, выдвинутой Р.В. Петровым, по которой одни и те же признаки патологического состояния могут быть определены разбалансировкой разных иммунологических показателей, иммунная система ребенка проходит еще и процесс созревания, сопровождающийся целым рядом “критических периодов”.

Учитывая сложность оценки иммунного статуса в клинических условиях и, как правило, отсутствие исходных сведений (иммунологических параметров) у детей разных возрастных групп, мы провели сбор данных и систематизировали иммунологические показатели практически здоровых детей. Такая систематизация позволила нам относительно полно составить представление о некоторых важных иммунологических параметрах у детей в сравнении со взрослыми с тем, чтобы в дальнейшем ориентироваться в изменениях этих показателей при хламидийной инфекции.

Данные были собраны в течение 1996-1998 годов среди практически здорового детского населения городов Иркутска и Ангарска в межэпидемический период.

Известно, что первостепенную практическую значимость при оценке иммунного статуса имеют соотношения показателей, а не их абсолютные значения, поэтому мы включили в исследования не только ориентировочные тесты 1 уровня, но и ряд показателей 2 уровня, играющих важную роль в интерпретации иммунограмм при хламидийной инфекции.

Не вдаваясь в подробности межклеточных взаимоотношений и возможных механизмов регуляции, кратко проанализируем значение информации о каждом из представленных показателей.

Эта информация должна помочь практическому врачу ориентировочно составить картину возможностей защитных сил организма на данном этапе заболевания, естественно согласуя полученные данные с клинической картиной и имеющимися анамнестическими сведениями:

- **общее число лейкоцитов** – необходимый показатель, позволяющий не только оценивать деятельность системы лейкопоза в целом, но и вести расчёт абсолютного числа иммунокомпетентных клеток, что при большинстве патологических состояний является очень важным критерием иммунологической недостаточности;
- **число лимфоцитов** – отправная точка для обсуждения специфического клеточного звена иммунной системы. В педиатрии этот показатель важен для своевременного обнаружения отставания или опережения фазы второго “перекреста” в содержании форменных элементов крови. Лимфопении у детей до 7-летнего возраста могут вести к развитию поздних иммунодефицитов и формированию многих хронических заболеваний полигенной природы;
- **моноциты** – представляют моноцитарно-фагоцитарную систему крови, и колебания их содержания в крови могут характеризовать систему защиты организма. Увеличение процентного содержания этих клеток сигнализирует об активации их чужеродными молекулами или микроорганизмами; низкий уровень клеток будет указывать на их ослабленную функцию по отношению к элиминации из организма повреждённых собственных клеток или старых эритроцитов;
- **число сегментоядерных лейкоцитов (СЯЛ)** – количественный показатель неспецифической защиты, который дополняет ряд нижеописываемых функциональных показателей этих клеток. СЯЛ – это зрелые нейтрофильные элементы крови, выполняющие основную фагоцитарную функцию. Обнаружение повышенного числа незрелых элементов нейтрофильного ряда (сдвиг формулы крови влево) может быть показателем нехарактерной (бактериальной, вирусной, радиационной и т.д.) стимуляции костно-мозгового роста этих клеток;
- **эозинофилы** – увеличение числа этих клеток может характеризовать усиление реакций гиперчувствительности немедленного типа – ГЧНТ (аллергическая реакция), активацию цитотоксичности по отношению к агентам, стимулирующим продукцию IgE (например, гельминтам). Показатель может быть своего рода контрольным критерием гипосупрессивных состояний иммунной системы в случае присутствия в анамнезе ГЧНТ на какие-либо реагены.

Несмотря на то, что в настоящее время существует огромное число кластеризованных (с классифицированным кластером дифференцировки CD) моноклональных антител для идентификации соответствующего фенотипа иммунокомпетентных клеток, основными методами, широко используемыми в клинической практике, остаются

методы розеткообразования. Эти методы в сочетании с нагрузочным теофиллиновым тестом позволяют дифференцировать Т-, В-лимфоциты, а также субпопуляции Т-лимфоцитов – *хелперную* и *супрессорную*.

Определение соотношения лимфоцитов с хелперной и супрессорной функциями допустимо производить как в теофиллиновом тесте, так и с помощью других способов. При этом необходимо знать, что не существует единого совершенного способа оценки, так как часть CD8+ – клеток являются киллерами, а часть CD4+ – эффекторами [2].

Определение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови детей проводили с помощью электрофоретического измерительного микроскопа “Пармоквант-2”, Карл Цейс Йена, Германия [3].

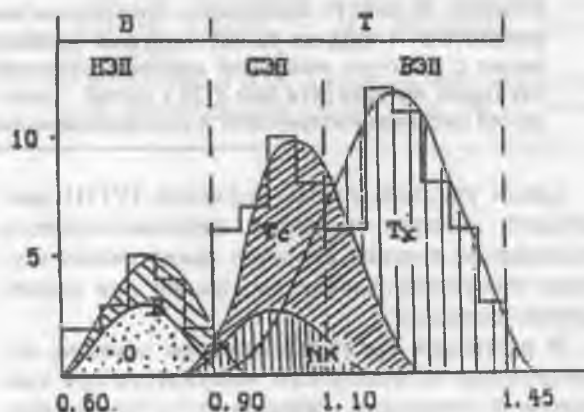


Рис. ЭФП – типирование основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови человека в системе аналитического (□) и препаративного (○) клеточного электрофореза. По оси абсцисс – величина ЭФП ($10^{-8} \text{M}^2 \text{сек}^{-1} \text{В}^{-1}$); по оси ординат – количество клеток, % (Скворцова Р.Г., 1992)

На рис. представлен характерный профиль распределения лимфоцитов периферической крови человека в системе клеточного электрофореза, разделённый на 3 группы клеток с разной электрофоретической подвижностью (ЭФП). На фоне основного профиля выделены отдельные субпопуляции лимфоцитов (В-, О-, НК-, Тс и Тх), имеющие место при препаративном электрофорезе [9].

Интересен тот факт, что фенотипы клеток с кластерами дифференцировки CD16 и CD56, характеризующие популяцию НК, по данным проточной цитофлуориметрии, у взрослых составляют от 12 до 15% всей популяции лимфоцитов, а у детей в возрасте 5 лет составляют только 3,7% [7].

Важнейшей характеристикой нейтрофилов служит *фагоцитарная активность* этих клеток, выражающаяся в *проценте фагоцитоза* – количестве активно фагоцитирующих клеток на 100 нейтрофилов. Её снижение может быть как результатом недостаточности опсонизирующих фак-

торов сыворотки крови (антител, комплемента), так и дефектов самих клеток (нарушение поглотительной, двигательной и метаболической активности).

Поглотительная активность нейтрофилов оценивается в тесте с односуточной культурой стафилококка 209 после 30-минутной инкубации и выражается **фагоцитарным индексом** (количество микробов на один фагоцит);

метаболическая активность оценивается в тесте с нитротетразолиевым синим (**НСТ-тест**), когда усиление окислительных реакций в нейтрофилах фиксируется восстановлением НСТ до диформазана.

Известно, что большинство патогенных микроорганизмов обладают интерферон-индуцирующей активностью, повышение которой сопровождается значительным потреблением кислорода клеткой и приводит к образованию его свободнорадикальных форм. Повышение метаболической активности нейтрофилов, ассоциированное с другими показателями иммунного статуса, может в какой-то мере быть опосредованным критерием присутствия интерферон-индуцирующего фактора, в то время как снижение этого показателя ниже нормы будет свидетельствовать о снижении интерферон-продуцирующей активности.

Оценка гуморального иммунитета представлена абсолютными и относительными числами **В-лимфоцитов** и концентрацией **иммуноглобулинов трёх основных классов А, М, G**.

Процессы становления иммунной системы индивидуальны для каждого организма и зависят от множества факторов, которые либо в раннем возрасте замедляют развитие, либо на любых этапах жизнедеятельности приводят к иммунодефицитам.

Для детей в период второго "перекреста" в содержании форменных элементов крови характерна недостаточно развитая система гуморального иммунитета по классу IgA, в то время как IgM и IgG почти сравниваются с таковыми у взрослых.

Проанализировав правомочность представления показателей иммунного статуса для сравнительных исследований в норме и при хламидийной инфекции у детей, обратимся к таблице, чтобы охарактеризовать достоверность различий или сходства этих показателей для детей в возрасте от 1 года до 12 лет.

Из таблицы видно, что переход к равнозначному сотрудничеству специфического иммунитета и неспецифических защитных реакций организма происходит в возрасте **10-12 лет**.

До этого четко видно, что высокий уровень лейкоцитов у детей **до 3 лет** в основном связан с большим количеством лимфоцитов, которые все еще "проходят курс специализации" по синтезу иммуноглобулинов, и трудности освоения технологии в большей мере отмечены на "линии" IgA. В этот промежуток времени отмечается достоверно более высокое абсолютное содержание как Т-, так и В-лимфоцитов. Соотношение Тх/Тс увеличено в пользу Тх, однако все усилия иммунной системы ребёнка до 3 лет мало оправданы: гуморальный иммунитет еще слаб.

В возрасте **4-6 лет** роль лимфоцитов по-прежнему остается преобладающей, но малоэффективной в плане синтеза IgA. Однако, оптимальные концентрации секреторного IgA в секретах слизистых оболочек устанавливаются на уровне взрослых уже между 4-6 годами жизни. В это же время усиливается роль СЯЛ, которые и фагоцитируют активнее, и переваривающая актив-

Таблица

Показатели иммунного статуса практически здоровых детей в возрасте от 1 года до 12 лет в сравнении с показателями взрослых людей (M+m)

Показатели	Возраст									
	до 3 лет, n=11		4-6 лет, n=14		7-9 лет, n=22		10-12 лет, n=30		взрослые, n=60	
	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс
лейкоциты, 10 ⁹ кл/л		8,3±0,7*		6,6±0,9		6,8±0,9		7,0±0,8		6,8±0,2
лимфоциты, 10 ⁹ кл/л	59,0±1,8	4,8±0,2*	50,0±1,9*	3,2±0,15*	42,2±1,8*	2,9±0,4*	38,6±2,4	2,7±0,4	33,0±1,6	2,2±0,3
моноциты	6,3±1,3		5,01±0,8		4,7±0,6		4,3±0,6		4,2±0,2	
СЯЛ	30,1±2,4*		39,0±2,2*		48,0±3,0		50,1±3,0		56,2±4,2	
эозинофилы	2,7±0,8		2,8±0,7		2,5±0,7		2,4±0,4		2,3±0,9	
Тл, 10 ⁹ кл/л	80,1±7,2	3,8±0,1*	81,0±6,3	2,5±0,09*	84,2±11,2	2,4±0,09*	83,6±5,1	2,3±0,15	82,8±7,3	1,9±0,2
Тх (ВЭП)	51,3±6,2	23±0,2*	51,0±4,8	1,6±0,1*	51,0±3,3	1,5±0,9*	50,6±5,1	1,4±0,2	50,2±4,3	1,1±0,1
Тс (СЭП)	29,4±3,2	1,4±0,2*	30,1±1,9	1,0±0,09*	33,2±1,3	0,96±0,09*	33,0±2,0	0,89±0,05*	32,6±2,1	0,71±0,04
Вл (НЭП)	19,3±2,1	0,96±0,4	19,0±2,1	0,61±0,2	15,8±1,9	0,45±0,1	16,4±1,7	0,44±0,1	17,2±1,3	0,39±0,3
Тх/Тс	1,74±0,3		1,72±0,2		1,53±0,2		1,53±0,3		1,53±0,3	
% фагоцитоза	41,0±5,2*		48,3±4,5*		48,3±2,8*		59,6±4,1		64,8±4,2	
фагоцитар. индекс	3,1±0,5		2,6±0,5		3,1±0,4		3,1±0,4		3,2±0,6	
НСТ-тест	10,8±2,5*		16,3±1,3*		18,6±2,3		19,8±2,8		20,0±1,2	
IgA, г/л		0,8±0,3*		1,2±0,3*		1,1±0,4*		1,5±0,3		2,3±0,2
IgG, г/л		10,0±3,1		10,8±3,5		10,7±4,0		11,1±2,0		10,6±4,0
IgM, г/л		1,2±0,3		1,2±0,2		1,2±0,1		0,9±0,2		1,2±0,2

Примечание: * – р меньше 0,05

ность их более высока. Даже относительно небольшое, по сравнению со взрослыми, число Тс-лимфоцитов не позволяет относительно большому числу В-лимфоцитов синтезировать достаточное количество IgA. Кроме того, по субклассам IgG в этом возрасте фиксируется недостаток IgG₂, G₄, характерный для низкой резистентности к кокковой флоре: пневмококкам и менингококкам [5].

По последним данным с использованием метода проточной цитофлуорометрии, у детей в 5-летнем возрасте отмечается весьма незначительное число (3,7%) естественных киллеров с кластером дифференцировки CD16+ (низкоаффинный рецептор для Fc-части IgG), а клетки с CD56+ вообще не обнаружены. Исходя из того, что многогранную защиту взрослого организма обуславливает присутствие всех типов иммунокомпетентных клеток (см. рис.), можно предположить ущербность детского организма в 4-6 лет по звену НК. Логично предположить, что у детей этого возраста при различных инфекционных процессах значительно снижен синтез ИФ. Известно, что НК особенно активно синтезируют ИФ в ответ на такие индукторы воспаления, как ИЛ-2 и ИЛ-12 [6].

Именно этот период жизни ребёнка по всем параметрам работы иммунной системы эквивалентен одному из сложных переходных периодов общего развития организма и соответственно в большей степени подвержен паразитарным, атопическим и иммунокомплексным заболеваниям [5].

Аналогичная картина, хотя выраженная и в меньшей степени, отмечается и в следующей группе детей (возможно, за счет преобладания в выборке группы "7-9 лет" детей 9-летнего возраста).

Дети в возрасте 10-12 лет практически по всем показателям иммунного статуса, исключая содержание Тс-лимфоцитов, соответствуют группе взрослых.

Таким образом, проанализировав ряд важнейших показателей иммунного статуса практически здоровых детей различных возрастных групп, можно отметить, что при оценке изменений показателей иммунного статуса у детей следует в большей степени ориентироваться на абсолютные, а не на относительные их величины. У детей от 1 года до 10 лет изменения в иммунном статусе без наличия преморбидного фона необходимо корректировать с учетом полученных данных.

THE METHODOLOGICAL APPROACH TO ANALYSIS OF THE IMMUNE STATUS OF CHILDREN WITH UROGENITAL INFECTIONS

R.G. Skvortcova, I.O. Malova, A.V. Znamirovskaya

(Irkutsk State Medical University)

The immune status indexes of practically healthy children of 1-12 years old, having the most important information, necessary to compare with a child's immune system work under UGI are shown in the work,

Methodical approaches to researches of immunity by children having UGI were observed, The series of "edges" during the immunity system maturation and nonspecific protective organism reactions were taken into consideration.

Литература

1. Вард М.Е. Современные данные об иммунологии хламидийной инфекции // ЗППП – 1996. – №6. – С.3-6.
2. Клиническая иммунология / Под ред. Е.И. Соколова. – М.: Медицина, – 1998.
3. Скворцова Р.Г. Закономерности изменения электрокинетических свойств лимфоцитов при экстремальных и иммунопатологических состояниях и их коррекция // Автореф. дисс. ... д.б.н., Иркутск. – 1992. – 38с.
4. Соловьев В.Д. Интерферон: теория и практика // Вестн. АМН СССР. – 1983. – №12. – С.38-61.
5. Стефани Д.В., Вельтишев Ю.В. Руководство "Иммунология и иммунопатология детского возраста". – М.: Медицина, 1996. – 383с.
6. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммуниет и генитальный герпес. // Изд-во НГМА. Ниж. Новгород-Москва, 1997. – 221с.
7. Хайдуков С.В. Проточная цитофлуорометрия как современное средство диагностики // Лаборатория – 1998. – №10. – С.7-10.
8. Morrison R.P., Feilzer K., Tumas D.B. Gene Knock-out mice establish a primary protective role for major histocompatibility complex class II – restricted responses in Chlamydia trachomatis genital infection // Infect. Immunol. – 1995. – N.63. – P.4661-4668.
9. Sabolovic D., Knippel V., Tomaneck V. et al. Electrophoretic mobility and monoclonal antibody combined in the study of human peripheral blood lymphocytes // Cell / Electrophoresis. – W / de Gruyter-Berlin. – 1985. – N.4. – P.333-343.
10. Starnbach M.N., Bevan M.I., Lampe M.F. Protective cytotoxic lymphocytes are induced during murin infection with Chlamydia trachomatis // J. Immunol. – 1994. – N.153. – P.5183-5189.

Хроника, информация

УДК 061.6(571.5)(517.3)(100)

О СОТРУДНИЧЕСТВЕ МЕЖДУ ИРКУТСКИМ ГОСУДАРСТВЕННЫМ И МОНГОЛЬСКИМ ГОСУДАРСТВЕННЫМ УНИВЕРСИТЕТАМИ

Е.Г. Курдей, С.Б. Пинский.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода)

В июне и в ноябре 1999г. состоялась серия рабочих совещаний на уровне ректоров Иркутского государственного медицинского университета и Монгольского государственного медицинского университета (Улан-Батор). На этих совещаниях была разработана программа сотрудничества между указанными ВУЗами.

Программа включает сотрудничество по учебной деятельности, в частности планируется расширение такой сферы деятельности, как обучение монгольских студентов в ИГМУ на коммерческой основе. С этой целью в Улан-Баторе на базе МГМУ совместными усилиями создается филиал факультета довузовской подготовки ИГМУ, на котором монгольские абитуриенты будут изучать русский язык и совершенствовать свои знания в области основных школьных дисциплин. Преподавание на факультете будет осуществляться совместными усилиями российских и монгольских преподавателей.

Совместная учебная деятельность предполагает профессиональную переподготовку и усовершенствование монгольских врачей, выпускников ИГМУ и МГМУ, на факультете Иркутского медицинского университета. Переподготовка будет осуществляться по тем же программам и на тех же условиях, которые предусмотрены в деятельности факультета для российских врачей.

Планируется совместная научная деятельность в таком ее разделе, как подготовка дипломированных специалистов для Монголии. Эта деятельность будет осуществляться в рамках обучения ИГМУ монгольских специалистов в аспирантуре на коммерческой основе, в виде стажировки монгольских специалистов на рабочих местах и выполнение диссертационных работ на условиях соискательства под руководством ученых ИГМУ.

В рамках выполнения совместной научной работы планируется участие ИГМУ и МГМУ в конкурсах на получение грантов в Азиатско-Тихоокеанском регионе, в системе "Тасис-Темпус" и др. По итогам научной деятельности обоих ВУЗов планируется ежегодное проведение совместных конференций в Иркутске и Улан-Баторе. Первая конференция планируется к проведению летом 2000г. в Улан-Баторе. Планируется научный обмен в виде визитов заведующих кафедрами ИГМУ и МГМУ в Иркутск и Улан-Батор. Проведение индивидуальных переговоров о совместной деятельности между родственными кафедрами.

Можно полагать, что планируемое сотрудничество будет содействовать развитию обоих ВУЗов, а также – Российско-Монгольскому сотрудничеству в целом.

УДК 614.2:06.053 Гайдаров Г.М.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ "АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРЕПОДАВАНИЯ СОЦИАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ, ЭКОНОМИКИ И УПРАВЛЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЕМ. РАБОТА КАФЕДР С ОРГАНАМИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ" (Краснодарский край, г. Анапа, 13-15 октября 1999г.)

Г.М. Гайдаров.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода, кафедра социальной медицины, экономики и управления здравоохранением, зав. – проф. Г.М. Гайдаров)

В Концепции развития здравоохранения и медицинской науки (1997г.) стратегическими задачами обозначены укрепление и восстановление здоровья населения, стабилизация и совершенствование здравоохранения в стране.

В условиях сложных социально-экономических преобразований среди многочисленных проблем высшего медицинского образования для достижения поставленных в концепции стратегических задач существенно возросла значимость

подготовки врачей на до- и последипломном этапах, организаторов здравоохранения всех уровней по проблемам общественного здоровья, организации, управления и экономики здравоохранения.

Повысилась роль кафедр социальной медицины (гигиены), организации и экономики здравоохранения по преподаванию проблем реформы здравоохранения в системе профессионального образования руководящих кадров и врачей.

Особо сложные задачи с учетом демонополизации системы здравоохранения, децентрализации управления отраслью, внедрения медицинского страхования, стандартизации, альтернативных источников финансирования, новых экономических отношений и т.д. стоят на современном этапе перед кафедрами социальной медицины (гигиены) и организации здравоохранения на додипломном этапе. Им предстоит выработать у будущего поколения врачей XXI века новое мировоззрение на работу в условиях формирующихся рыночных отношений в обществе, развития законодательной базы защиты прав больных, возникновения медицинских ассоциаций и страхования профессиональной медицинской деятельности и т.д. Врачи XXI века, независимо от их специальности, должны иметь знания и умения по оценке общественного здоровья, функционированию органов и учреждений здравоохранения в условиях обеспечения государственных гарантий бесплатной медицинской помощи, развития частного сектора, анализу существующих систем организации врачебной деятельности за рубежом и т.д.

Сложившаяся реальность требует пересмотра учебных программ и планов по дисциплине, определения специфики и места учебной дисциплины на разных факультетах медицинских вузов, уточнения названия кафедр, совершенствования форм и методов преподавания предмета, подготовки педагогических кафедр, организации и проведения научно-исследовательских работ и др.

В развитие решения Всероссийской конференции зав. кафедрами социальной медицины (гигиены) и организации здравоохранения, состоявшейся 1-5 декабря 1997г. в г. Москве, на нынешней конференции состоялся оживленный обмен мнениями по обозначенным темам. Проведена дискуссия по названию кафедр медицинских вузов, преподающих современные проблемы общественного здоровья и организации медико-санитарной помощи населению. В докладе академика РАМН, профессора О.П. Щепина было предложено в соответствии с приоритетами целей и задач, стоящих перед кафедрами социальной медицины (гигиены) и организации здравоохранения на додипломном этапе в современных условиях, переименовать их в кафедры общественного здоровья и здравоохранения.

Участникам конференции был представлен и всесторонне обсужден проект новой учебной программы, разработанной коллективами преподавателей кафедр ММА им. И.М. Сеченова, РГМУ, С-Петербургской медицинской академии им.

И.И. Мечникова, С.-Петербургского медицинского университета им. И.П. Павлова (докладчик – профессор В.З. Кучеренко).

Участники конференции единогласно приняли следующее решение:

1. В соответствии с решением коллегии МЗ РФ от 13.04.99г., протокол №8, п.5.1 считать наиболее адекватным условиям реформирования здравоохранения и состоянию здоровья населения России следующее название кафедр в медицинских вузах – “КАФЕДРА ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ”.

2. Одобрить обсужденный проект учебной программы по дисциплине “Общественное здоровье и здравоохранение”. Поручить рабочей группе доработать программу в соответствии с поступившими предложениями во время обсуждения и представить ее в установленном порядке на утверждение.

3. Просить Департамент научно-исследовательских и образовательных медицинских учреждений:

3.1. Обратиться в МЗ РФ и ВАК для приведения номенклатуры соответствующих специальностей и специальности ВАК в соответствие с названием учебной дисциплины, потребностью НИИ и практического здравоохранения, структурой диссертационных (специализированных) советов.

3.2. Обратиться в Министерство образования РФ и УМО с вопросом об увеличении учебных часов выполнения типовой программы по общественному здоровью и здравоохранению.

3.3. В соответствии с п.3.2 Решения коллегии МЗ РФ от 13 апреля 1999г. создать на базе ММА им. И.М. Сеченова Учебно-методический центр повышения квалификации преподавателей кафедр общественного здоровья и здравоохранения медицинских вузов, возложив на него задачи по координации деятельности кафедр, их паспортизации, разработке и внедрению единой методологии преподавания предмета.

3.4. Рассмотреть вопрос о выделении ассигнований из внебюджетных средств для приобретения целевым назначением учебно-методической литературы для кафедр общественного здоровья и здравоохранения.

3.5. Обратиться к руководству МЗ РФ с просьбой приглашать зав. кафедрами общественного здоровья и здравоохранения вузов и учреждений дополнительного профессионального образования на итоговые коллегии.

3.6. Поручить Учебно-методическому центру:

– разработать Положение о кафедре общественного здоровья и здравоохранения, придав ей статус клинической кафедры;

– определить порядок паспортизации кафедр общественного здоровья и здравоохранения;

– рассмотреть целесообразность создания межрегиональных учебно-методических центров, подготовить предложения по регламенту их работы;

– изучить порядок проведения итоговой аттестации по дисциплине и разработать рекомендации по методике и срокам ее проведения.

4. Просить Президиум РАМН и МЗ РФ восстановить роль НИИ им. Н.А. Семашко как головного учреждения по проблеме общественного здоровья и здравоохранения для координации планирования и контроля выполнения научно-исследовательских работ кафедрами медицинских вузов и учреждениями дополнительного профессионального образования.

5. В соответствии с Решением коллегии от 13 апреля 1999г. ректорам медицинских вузов и учреждений дополнительного профессионального образования:

5.1. Рассмотреть совместно с органами управления здравоохранением субъектов РФ вопрос об укреплении кадрового состава кафедр организационного профиля с привлечением к преподавательской деятельности наиболее опытных руководителей органов управления учреждений здравоохранения.

5.2. Разработать совместно с органами управления здравоохранением дополнения в ком-

плексные планы мероприятий по вопросам реформы и развития здравоохранения территории.

6. Для координации преподавания общественного здоровья и здравоохранения и взаимодействия с органами управления здравоохранением ввести практику проведения ежегодных научно-практических конференций (семинаров). В 2000 году провести конференцию в г. Новосибирске.

7. Просить Департамент научно-исследовательских и образовательных медицинских учреждений подготовить проект приказа, утверждающего основные положения данного решения.

Участники конференции выразили глубокую благодарность Департаменту научно-исследовательских и образовательных медицинских учреждений МЗ РФ (персонально – зам. начальника Департамента Н.Н. Володину), оргкомитету и организаторам проведения конференции – коллективу кафедры социальной медицины Кубанской государственной медицинской академии (персонально – зав. кафедрой, профессору Б.А. Войцеховичу) за отличную подготовку и проведение конференции. Участники конференции сердечно поздравили коллектив кафедры с 75-летним юбилеем.

Защищенные диссертации

УДК 616-082.008.4 Абашин Н.Н.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕВЕДОМСТВЕННОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Н.Н. Абашин.

4 июня 1999г. на заседании диссертационного совета Д.001.51.01 при научно-исследовательском институте социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н.А. Семашко РАМН (г. Москва) состоялась защита диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Н.Н. Абашина на тему *"Оценка эффективности вневедомственной экспертизы качества медицинской помощи"*. Работа выполнена в НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н.А. Семашко РАМН, научный руководитель д.м.н., проф. А.Л. Линденбрaten.

Целью исследования явилась разработка методики и проведение оценки эффективности вневедомственной экспертизы качества медицинской помощи (КМП) в условиях крупного города.

В ходе исследования впервые разработаны методические подходы и проведена оценка эффективности вневедомственной экспертизы КМП. Установлено, что действующая система вневе-

домственного контроля КМП нуждается в совершенствовании. Представляется целесообразным сократить объем вневедомственной экспертизы, проводимой в плановом порядке, путем замены ее адресной, целевой экспертизой в связи с конкретной причиной, что позволит исключить дублирование с ведомственной экспертизой и в то же время усилить внимание к вопросам удовлетворенности населения медицинским обслуживанием.

Финансовые санкции, применяемые к ЛПУ по результатам вневедомственной экспертизы, не приводят к существенному улучшению КМП. В этой связи целесообразно введение поощрительных мер со стороны страховых медицинских организаций за высококачественную работу медицинского персонала, внедрение передовых медицинских технологий.

Рисунков – 5, таблиц – 22, библиография – 181 название.

Рецензии монографических изданий, аннотации

© ЛИНДЕНБРАТЕН А.Л. –
УДК 313.215.1:61(049.3)

РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ Г.М. ГАЙДАРОВА, С.Н. СМИРНОВА, И.С. КИЦУЛ, Н.Н. АБАШИНА “ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ОПЛАТА ТРУДА МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБЪЕМА И КАЧЕСТВА РАБОТЫ”. – Иркутск, 1999. – 104с.

А.Л. Линденбрaтен.

(Москва, НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранения им. Н.А. Семашко)

“Концепция развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации”, одобренной Постановлением Правительства РФ от 5 ноября 1997 года, провозглашена цель: сохранение и улучшение здоровья людей, а также сокращение прямых и косвенных потерь общества за счет снижения заболеваемости и смертности населения. Достижение указанной цели может быть осуществлено при условии наиболее эффективного использования имеющихся материальных и трудовых ресурсов и создания механизмов экономической мотивации для субъектов системы здравоохранения, в первую очередь – медицинских работников.

В связи с этим, все большую актуальность приобретают вопросы оплаты труда работников здравоохранения, особенно в условиях экономической нестабильности и социальной напряженности в обществе.

Оплата труда работников здравоохранения в настоящее время осуществляется на основе Единой тарифной сетки, которая, как известно, не только не имеет стимулирующей функции, но и не обеспечивает воспроизводственную функцию заработной платы. Вместе с тем, переход отрасли от бюджетного финансирования основанного на показателях ресурсного обеспечения, к многоканальному финансированию, сориентированному на конечные результаты работы лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), настоятельно диктует необходимость повышения качества медицинской помощи. В результате этого лечебные учреждения поставлены в условия, когда с одной стороны необходимо достижение определенных количественных и качественных результатов своего труда, с другой – заработная плата медицинских работников не зависит от конечных результатов, а определяется фактически отработанным временем. Отсюда следует, что система оплаты труда должна создавать заинтересованность медицинских работников в конечных результатах работы, обеспечивая баланс между уровнем их

экономической мотивации и результатами профессиональной деятельности.

Изменения нормативно-правового характера в настоящее время позволяют руководителям ЛПУ разрабатывать и внедрять различные методы стимулирования медицинских работников путем внедрения системы дифференцированной оплаты труда в зависимости от объема и качества медицинской помощи.

Следует отметить, что разработка и внедрение системы дифференцированной оплаты труда сопряжены с определенными экономическими трудностями, а также разработкой соответствующей методической и нормативно-правовой базы. Авторами настоящей монографии изложены основные теоретические аспекты существующих форм и систем оплаты труда работников здравоохранения, методические подходы к разработке стимулирующих систем оплаты труда, а также предложен новый вариант системы дифференцированной оплаты труда в крупном многопрофильном ЛПУ. Монография будет полезной для руководителей лечебных учреждений, руководителей и специалистов органов управления здравоохранением, врачей-интернов, клинических ординаторов, слушателей циклов последипломного профессионального образования, студентов медицинских ВУЗов и других заинтересованных лиц.

Предложенная система показала достаточно высокую социально-экономическую эффективность ее внедрения и позволила решать главную задачу деятельности ЛПУ – улучшение качества медицинского обслуживания при материальной заинтересованности медицинских работников в результатах своего труда. Считаю, что данная монография является одним из немногих научных трудов, посвященных одной из самых актуальнейших проблем в здравоохранении – оплате труда медицинских работников и будет способствовать развитию систем дифференцированной оплаты труда в лечебно-профилактических учреждениях.

Юбилейные даты

УДК 617-089 (092) Григорьев Е.Г.

ЕВГЕНИЙ ГЕОРГИЕВИЧ ГРИГОРЬЕВ

(к 50-летию со дня рождения)



В апреле этого года исполнилось 50 лет со дня рождения члена-корреспондента РАМН, заведующего кафедрой госпитальной хирургии Иркутского государственного медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора Евгения Георгиевича Григорьева.

Этапы становления Е.Г. Григорьева как хирурга являются примером для новых поколений: с первого курса он посвятил себя освоению хирургии. Занимаясь под руководством профессора А.В. Серкиной в студенческом научном кружке факультетской, а затем общей хирургии, Е.Г. Григорьев целеустремленно осваивал будущую специальность.

В 1973 году Е.Г. Григорьев поступил в клиническую ординатуру на кафедру госпитальной хирургии, с которой неразрывно была связана вся его дальнейшая деятельность. Славные традиции кафедры, приумноженные учителем Евгения Георгиевича доцентом В.И. Астафьевым, были продолжены в части разработки новых методов диагностики и лечения патологических процессов висцеральной локализации. С именем Е.Г. Григорьева связано развитие эндоскопической и, особенно, эндоваскулярной диapedтики в России.

В 1983 году состоялась защита кандидатской диссертации Е.Г. Григорьева на тему: "Эндоваскулярная терапия и хирургия заболеваний легких".

Многоплановость созданных диагностических и лечебных подходов позволила юбиляру развить в Иркутской области один из трудных разделов – гнойную хирургию. Создание под его руководством Областного центра хирургической инфекции способствовало не только существенному улучшению

результатов лечения гнойно-воспалительных процессов груди и живота, но и формированию научно-го направления.

В 1990 году Е.Г. Григорьев защитил докторскую диссертацию "Диагностика и лечение легочных кровотечений", в 1992 году возглавил кафедру госпитальной хирургии Иркутского государственного медицинского института, а с 1993 года руководит институтом хирургии ВСНЦ СО РАМН (в настоящее время – научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН).

Многогранность профессиональной подготовки позволила Евгению Георгиевичу успешно решать хирургические проблемы чрезвычайно широкого спектра. Продолжая дело, начатое Учителем, он руководит региональным центром кардиохирургии. По инициативе Е.Г. Григорьева в госпитальной хирургической клинике на базе Иркутской государственной областной клинической больницы созданы отделения сосудистой хирургии и колопроктологии, легочной и абдоминальной, гнойной хирургии, коррекции поврежденных груди и живота – это основные направления его деятельности.

Евгений Георгиевич – не только талантливый хирург и ученый, но и уникальный педагог. В настоящее время на каждом из разрабатываемых им направлений в клинике работают его ученики и единомышленники. В развитие идеологии академика Б.В. Петровского он создал учебно-научно-лечебный центр в составе кафедры госпитальной хирургии ИГМУ, института хирургии ВСНЦ СО РАМН на базе Иркутской государственной областной клинической больницы, в котором ежегодно проходят подготовку врачи региональных лечебных учреждений, клинические ординаторы, интерны и студенты. Студенческий научный кружок госпитальной хирургии, получивший под руководством Е.Г. Григорьева (1977-1991г.) лидирующие позиции в вузе, до настоящего времени является одним из наиболее мощных студенческих объединений ИГМУ, поставщиком подготовленных кадров для медицинской практики и науки.

Сегодня многоплановая научная школа профессора Е.Г. Григорьева представлена 21 кандидатом и 4 докторами медицинских наук. Он автор более 200 научных работ, в том числе 4 монографий и 10 изобретений. В 1999 году был избран членом-корреспондентом РАМН.

Вклад Евгения Георгиевича в развитие хирургии и медицинской науки региона значителен. Он является одним из основателей ассоциации хирургов Иркутской области, председателем областного на-

учного хирургического общества, председателем диссертационного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций при ИГМУ. А также членом научного Совета РАМН по хирургии, членом Президиума ВСНЦ СО РАМН.

Редакционная коллегия журнала, ректорат ИГМУ, коллектив госпитальной хирургической

клиники и научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН поздравляет Евгения Георгиевича с юбилеем и желает ему долгих творческих плодотворных лет жизни.

УДК 617-089 (092) Чикотеев С.П.

СЕРГЕЙ ПАВЛОВИЧ ЧИКОТЕЕВ (к 50-летию со дня рождения)



7 марта 2000 года исполнилось 50 лет заслуженному врачу России, профессору, доктору медицинских наук Сергею Павловичу Чикотееву.

Сергей Павлович родился в г. Иркутске. В 1967 г. окончил среднюю школу №71. После окончания школы поступил в ИГМИ на лечебно-профилактический факультет, который успешно окончил его по специальности лечебное дело в 1973 г. С первых лет обучения в институте, проявил особый интерес к своей будущей специальности – хирургии. Принимал активное участие в работе кружков факультетской, общей хирургии, постоянно дежурил в хирургических клиниках, занимался научно-исследовательской работой. После окончания субординатуры, дух романтики и желание окунуться в трудности районной хирургии увлекли молодого, энергичного хирурга на БАМ. В течение 2-х лет Сергей Павлович работал в районах области (Железногорск, Нукуты, Жигалово). Уже в эти юные хирургические годы отличался самостоятельностью в принятии решений, значительным диапазоном выполненных операции в части общей хирургии, а его одержимость в желании постигнуть самые сложные хирургические вмешательства вызывала удивление.

В 1975 году Сергей Павлович был приглашен на работу в областную клиническую больницу на должность ординатора торакального отделения.

В последующем, в течение 5 лет работал ординатором в отделении грудной хирургии Областной клинической больницы. Итогом работы стала защита кандидатской диссертации в 1983 году на тему “Легочное кровообращение до и после резекций легких при ХНЗЛ”.

В 1981 году, по конкурсу, был избран ассистентом кафедры госпитальной хирургии ИГМИ.

С 1983 по 1998 год был главным хирургом Иркутской области. “Первый скальпель области” – так называют между собой Сергея Павловича хирурги районных больниц. Эта высокая оценка отражает глубокое уважение хирургов Иркутской области к практической деятельности своего главного хирурга, к высокому уровню его профессиональной компетентности, способности прийти на помощь в трудных профессиональных ситуациях.

С 1983 по 2000 год С.П. Чикотеев выполнил более 3 000 операций, из них 170 панкреатодуоденальных резекций, более 200 резекций печени. В числе успешных операций можно отметить первый в России лимфовенозный анастомоз при циррозе печени (1988 г.), правостороннюю гемигепатэктомию по поводу первичного рака печени у ребенка восьми месяцев (1990 г.), лапароскопическую холецистэктомию по поводу калькулезного холецистита у ребенка (1994 г.), серию операций по поводу внепеченочной формы портальной гипертензии у детей.

С.П. Чикотеев совмещает организаторскую работу с педагогической и научной деятельностью на кафедре госпитальной хирургии ИГМУ. В 1988 году он организовал областной центр по лечению желудочно-кишечных кровотечений на базе отделения хирургической гастроэнтерологии областной клинической больницы, научным руководителем которого является с 1986 года.

С.П. Чикотееву в 1994 году присуждено звание заслуженного врача РФ.

В 1995 году состоялась блестящая защита докторской диссертации “Диагностика и лечение гастроуденального кровотечения”. В 1997 Сергею Павловичу Чикотееву присвоено звание профессора.

Эрудиция и личное обаяние, талант и целеустремленность, высокий профессионализм вызывают глубокое уважение к нему коллег и учеников, и именно поэтому, в 1995 году он организовал и стал первым президентом Ассоциации хирургов Иркутской области.

Сергей Павлович является действительным членом международной академии лидеров бизнеса и администрации.

Научные интересы профессора С.П. Чикотеева охватывают актуальные вопросы хирургии печени, внепеченочных желчных протоков, поджелудочной железы, желудка.

Под руководством С.П. Чикотеева защищено 9 кандидатских и 1 докторская диссертация, опубликовано более 200 печатных работ в российской и зарубежной печати, издана монография "Хирургия гемангиом печени" в издательстве "Наука" (1999г).

В настоящее время под руководством Сергея Павловича выполняются 3 докторские и 5 кандидатских диссертаций, подготовлено к печати 3 монографии по хирургическому лечению заболеваний печени и панкреатодуоденальной зоны, рака желудка.

Редакционная коллегия журнала, ректорат ИГМУ, сотрудники госпитальной хирургической клиники, ученики, друзья и коллеги поздравляют Сергея Павловича с юбилеем. Желают ему доброго здоровья и дальнейших творческих успехов в большой и плодотворной работе.