

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

5

ИЮЛЬ-

АВГУСТ

2013



Иркутск

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Редакция «Сибирского медицинского журнала» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации

«Сибирский медицинский журнал публикует статьи по проблемам медицинской науки и практического здравоохранения, а также по смежным проблемам. В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, сообщения из практики, лекции, информационные сообщения. Все представленные материалы **рецензируются** и обсуждаются редакционной коллегией.

Рукопись статьи должна быть представлена в 2 экземплярах, напечатанной на одной стороне стандартного листа (шрифт Times New Roman 14 пт, межстрочный интервал «полуторный»). Размеры полей: левое — 30 мм, правое — 10 мм, верхнее и нижнее — каждое не менее 20 мм. В электронном виде рукопись статьи представляется на дискете, CD или направляется прикрепленным файлом по электронной почте на адрес: **sibmedjur@mail.ru** в формате rtf (в разделе «тема» письма указывается ФИО автора, город и первые слова названия работы). Таблиц должно быть не более 3-4. При построении таблиц необходимо все пункты представлять отдельными строками. Буквы греческого алфавита в печатном варианте статьи должны быть подчеркнуты красным. Иллюстрации выполняют в графических редакторах в виде чёрно-белых чётких файлов формата *.jpg, *.tif с разрешением не менее 300x300 dpi. Рисунки следует выполнять компактно в целях экономии места. Наиболее удобны для типографского воспроизведения рисунки шириной в одну колонку (до 8 см), две колонки (до 17 см) или во весь лист (15x20 см). Рисунки необходимо представлять в отдельных файлах.

К рукописи должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа, договор на передачу авторских прав издателю (смотри на сайте журнала). На первой странице рукописи должна быть подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице рукописи должны быть подписи всех авторов. К рукописи прилагаются сведения об авторе, ответственном за контакты с редакцией (фамилия, имя, отчество, полный почтовый адрес, контактные телефоны, адрес электронной почты). Обязательно прилагается почтовый конверт с маркой.

Титульный лист (первая страница) включает: (на русском и английском языках) **название** работы, **фамилии и инициалы авторов**, полное **название учреждения**, кафедры (отдела, лаборатории и т.п.) с указанием фамилии, инициалов, ученого звания и степени руководителей, а также резюме. **Резюме** должно кратко отражать цель, методы, важнейшие результаты исследования с ключевыми числовыми данными. Резюме завершают «**ключевые слова**» (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах, его размер должен быть не менее 400-500 символов. В конце статьи приводятся контактные данные одного автора, ответственного за подготовку статьи: его почтовый и электронный адрес, телефон и электронная почта, а также полные фамилии, имена, отчества, должности, ученые степени и звания всех авторов.

Объём оригинальных статей не должен превышать 8 страниц, научного обзора литературы — 12 страниц, казуистических сообщений — 1,5 страницы, аннотаций диссертаций — 0,5 страницы.

Структура оригинальной статьи включает: введение — в нем формулируются цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации; **материалы и методы** — приводятся количественные и качественные характеристики обследованных (объектов исследования), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных и программные продукты. **Результаты** следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В **обсуждении** выделяются новые и важные аспекты результатов исследования, могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Библиография. Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных), печатается на отдельном листе. В тексте статьи библиографические ссылки обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках, в соответствии с нумерацией в списке литературы. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции). Рекомендуется в оригинальных статьях цитировать не более 15, а в обзорах — 60 источников. Библиографическое описание литературных источников к статье даётся в соответствии с ГОСТом Р 7.0.5 2008 «Библиографическое описание документов» (2008). Сокращение слов и словосочетаний приводят также в соответствии с ГОСТом 7.11-78 «Сокращение слов и словосочетаний на иностранных и европейских языках в библиографическом описании произведений печати» и 7.12-77 «Сокращение русских слов и словосочетаний в библиографическом описании произведений печати».

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

Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, к рассмотрению не принимаются и возвращаются авторам на доработку.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать работы. Ответственность за содержание статьи и интерпретацию полученных данных несёт автор.

УЧРЕДИТЕЛИ:

Иркутский государственный медицинский университет
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Бурятский государственный университет
Монгольский государственный медицинский университет

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический журнал, центральное международное издание,
восемь номеров в год, издается с 1994 года.

Возможно размещение рекламного материала.
Тарифы на одноразовое размещение формата А4:

черно-белая:	1 стр. — 8000 руб.
	1/2 стр. — 4000 руб.
	1/4 стр. — 2500 руб.
цветная:	1 стр. — 10000 руб.
	1/2 стр. — 5000 руб.
	1/4 стр. — 3000 руб.

Компьютерная верстка: **В.В. Никифорова**.
Ответственный за выпуск: **д.м.н. А.Н. Калягин**.

Подписано в печать 15.08.2013

Тираж 1000 экз. Заказ _____. Цена договорная.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещанию и средств массовых коммуникаций, рег. ПИ № 77-15668 от 22 июля 2003 г.
Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Отпечатано по заказу Иркутского государственного медицинского университета
в ООО Типография «Оттиск», 664025, Иркутск, ул. 5 Армии, 26. Телефон: (3952) 34-32-34.

Ключевое название: *Sibirskij medicinskij zurnal*
Сокращенное название *Sib. med. z.*
EAN13:9771815757380

Подписной индекс
10309 в каталоге «Пресса России»

Иркутский государственный медицинский университет
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Бурятский государственный университет
Монгольский государственный медицинский университет

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 5

**ИЮЛЬ-
август**

2013

ТОМ 120

Редакционная коллегия:

Главный редактор А.А. Майборода, проф., д.б.н.

Зам. гл. редактора А.В. Щербатых, проф., д.м.н.
А.Н. Калягин, доц., д.м.н.
Ю.В. Зобнин, доц., к.м.н.

Члены редколлегии: А.Д. Ботвинкин, проф., д.м.н.
Ю.Н. Быков, проф., д.м.н.
Г.М. Гайдаров, проф., д.м.н.
В.И. Злобин, акад. РАМН
Л.П. Игнатьева, проф., д.б.н.
В.Г. Лалетин, проф., д.м.н.
И.В. Малов, проф., д.м.н.
С.Б. Пинский, проф., д.м.н.
Л.А. Решетник, проф., д.м.н.
М.Ф. Савченков, акад. РАМН
Л.А. Усов, проф., д.м.н.

Отв. секретарь: С.И. Горшунова

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

«Сибирский медицинский журнал» издается Иркутским государственным медицинским университетом. Соучредителями научно-практического журнала при его создании в 1994 году были Алтайский и Красноярский медицинские институты, Иркутский территориальный фонд обязательного медицинского страхования и др. В настоящее время соучредителями журнала являются Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Бурятский государственный университет и Монгольский государственный медицинский университет. С 2004 года журнал выходит с регулярностью восемь номеров в год. Кроме того, издаются дополнительные (специальные) номера журнала. Редакционную коллегию и совет журнала возглавляет почетный ректор ИГМУ, профессор А.А. Майборода. В течение 12 лет заместителем главного редактора была профессор Т.П. Сизых. С 2006 года заместителями главного редактора стали профессора А.В. Щербатых и А.Н. Калягин, доцент Ю.В. Зобнин.

Журнал традиционно включает следующие разделы и рубрики: «Научные обзоры», «Оригинальные исследования», «Лекарственные растения», «Образ жизни, экология», «Здоровье, вопросы организации здравоохранения», «Случаи из практики», «Страницы истории науки и здравоохранения», «Лекции», «Педагогика», «Основы духовной культуры», «Аспекты медицинского права и этики», «Дискуссия», «Юбилейные даты». Публикуются реферативные сообщения о защищенных диссертациях, аннотации и рецензии монографических изданий, информационные сообщения о состоявшихся научных форумах.

Редакционная коллегия и совет журнала выражают надежду, что публикуемые материалы будут интересны для научных работников и практических врачей и приглашают их к сотрудничеству.

В 2013 году стоимость публикации в журнале статьи объемом до 8 страниц — 2400 руб., при превышении этого объема взимается плата 300 руб. за каждую последующую страницу. **Публикации аспирантов принимаются бесплатно.** Стоимость годовой подписки на журнал в 2013 г. составляет 3000 руб. (с учетом НДС), одного номера — 375 руб. Почтовая рассылка номеров журнала осуществляется по предоплате.

Расчетный счет: ГРКЦ ГУ Банка России по Иркутской области г. Иркутск ИНН 3811022096 КПП 381101001 УФК по Иркутской области (ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России р/сч 40501810000002000001) БИК 042520001 ОГРН 1923801539673 ОКПО 01963054 ОКАТО 2540100000 Назначение платежа: (000 0 00 00000 00 0000 130, л/сч 20346 U95880) доходы от издания реализации научн., учебно-методической продукции) оплата за подписку на (публикацию статьи Ф.И.О.) «Сибирского медицинского журнала».

Наш адрес:

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,
Иркутский государственный медицинский университет, редакция «Сибирского медицинского журнала».
Статьи, копии квитанций о приеме платежей и др. отправлять по адресу только простыми письмами.

E-mail: sibmedjur@mail.ru

Телефоны редакции:

(3952) 70-86-61, 70-37-22, 24-36-61

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

И.П. Артюхов, проф., д.м.н. (Красноярск)	С.В. Шойко, д.э.н. (Иркутск)
В.Г. Барскова, проф., д.м.н. (Москва)	В.В. Шпрах, проф., д.м.н. (Иркутск)
А.В. Говорин, проф., д.м.н. (Чита)	G. Besson, Prof., PhD, MD (Франция)
Е.Г. Григорьев, проф., д.м.н. (Иркутск)	J.J. Rambeaud, Prof., PhD, MD (Франция)
С.М. Николаев, проф., д.м.н. (Улан-Удэ)	G. Vijayaraghavan, Prof., PhD, MD (Индия)
В.Е. Хитрихеев, проф., д.м.н. (Улан-Удэ)	Y. Yang, Prof., PhD, MD (Китай)

Рефераты статей «Сибирского медицинского журнала» публикуются в «Реферативном журнале ВИНТИ РАН» (серия «Медицина»).

Полные тексты помещаются на сайте «Научной электронной библиотеки» www.elibrary.ru
и на сайте Иркутского государственного медицинского университета www.ismu.irkutsk.ru

«Сибирский медицинский журнал» с 2002 г. входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук».

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

Подписной индекс: 10309 в каталоге «Пресса России»

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Карюхин И.В. Современный подход к лечению кист поджелудочной железы при хроническом панкреатите . . . 5	
Пинский С.Б., Белобородов В.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы 12	
Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Ковалев В.М. Физиологические основы возможности применения минимально инвазивной хирургии у новорожденных и детей первых 3-х месяцев жизни 17	
Белинов Н.В. Эволюция оперативных методов лечения переломов шейки бедренной кости 22	
Мунир А.Р., Калягин А.Н. Заболевания сердечно-сосудистой системы у больных гипотиреозом 25	
Бощенко В.С., Гудков А.В. Современные возможности ретроградная контактной литотрипсии при лечении мочекаменной болезни 31	
Пушкарев Б.Г. Центральные и миокардиальные контуры механизмов формирования аритмий сердца (сообщение 1) 36	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Чмелевская Н.В., Илларионова Е.А., Алферова Л.Н. Высокоэффективная жидкостная хроматография в анализе комбинированных сочетаний циннаризина и психотропных лекарственных средств 40	
Яковлев В.М., Хайт Г.Я., Фетисова Е.С. Визуально-электрофизиологическая оценка влияния желудочковой экстрасистолии на возникновение функциональных блокад в системе Гиса-Пуркинье при постинфарктном кардиосклерозе 42	
Гордеева О.Б., Ботвиньева В.В., Королькова Е.Л., Джагаркава И.З., Солошенко М.А. Оценка состояния периферического кровотока при хронических заболеваниях кишечника у детей 45	
Кувачева Н.В., Моргунов А.В., Комлева Ю.К., Салмина А.Б., Хилажева Е.Д., Окунева О.С., Дробушевская А.И., Кутушица И.А. Влияние обогащенной среды на ранние этапы развития прогениторных клеток головного мозга у молодых и стареющих крыс 47	
Савченко А.А., Гоголашвили Н.Г., Литвиненко М.В. Особенности метаболизма лимфоцитов у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и инфарктом миокарда в анамнезе 51	
Полунина О.С., Ахминеева А.Х., Воронина Л.П., Севостьянова И.В. Генетические и биохимические параллели при сочетании хронической обструктивной болезни лёгких и ишемической болезни сердца 54	
Донгак Д.А., Карноухова О.Г., Коган Г.Ю., Распопина Л.А., Ботвинкин А.Д. Частота выделения и лекарственная резистентность грибов рода <i>Candida</i> от больных ВИЧ-инфекцией в Иркутске 57	
Самойленко И.Е., Шпынов С.Н., Якименко В.В., Рудаков Н.В. Изучение адаптации <i>Rickettsia raoultii</i> к основным переносчикам – клещам рода <i>Dermacentor</i> с использованием экспериментальных методов 59	
Анциферова О.В., Решетник Л.А., Голубев С.С. Морфометрическая характеристика слизистой дистального отдела двенадцатиперстной кишки у детей при целиакии 61	
Усов К.И., Юшков Г.Г., Баденикова К.А. Установление параметров острой токсичности комбинации циклосерина и пиридоксина гидрохлорида в составе единой лекарственной формы (препарат «Коксерин плюс») 64	
Кудрявцева Ю.А., Насонова М.В., Глушкова Т.В., Акентьева Т.Н., Бураго А.Ю. Сравнительный анализ биоматериала, потенциально пригодного для создания протеза аортального клапана сердца для транскатетерной имплантации 66	
Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Воронина Л.П. Особенности функционального состояния микрососудистого эндотелия при гипертонической болезни 69	
Веркошанская Э.М., Лысенко Д.К., Поликутина О.М. Циркадные профили показателей спектрального анализа вариабельности ритма сердца в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования 72	
Максименко Г.В., Чернявская Г.М., Белобородова Э.И., Калачева Т.П., Ли Н.А. Особенности гистологических изменений в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в сочетании с бронхиальной астмой 75	
Мирошников Е.Г., Мирошникова О.Н. Влияние интенсивности подводных работ на состояние кардиогемодинамики и эритроциты водолазов 77	
Решина И.В. Некоторые факторы риска рецидивов хронического панкреатита 80	
Судаков Н.П., Попкова Т.П., Новикова М.А., Катъшев А.И., Никифоров С.Б., Пушкарев Б.Г., Гольдберг О.А., Клименков И.В., Лепехова С.А., Апарцин К.А., Ежикеева С.Д., Тен М.Н., Константинов Ю.М. Взаимосвязь уровня свободно циркулирующей митохондриальной ДНК крови с активностью маркеров цитолиза при экспериментальной острой мелкоочаговой ишемии миокарда 83	
Бочаров С.Н., Лебедь М.Л., Кирпиченко М.Г., Гуманенко В.В. Нарушение выделительной функции почек после множественной скелетной травмы в эксперименте 86	
Пономаренко Н.С., Вуклин И.А., Тишков Н.В., Зимина Л.А., Семенов А.В., Карасев И.С., Бубнов А.С., Верхотуров В.В. Определение прочности сухожилия подошвенной мышцы (экспериментальное исследование) 88	

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Колядо Е.В., Перфильев А.А., Лазарев В.С. Рейтинговая оценка деятельности центральных районных больниц Алтайского края 91	
---	--

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Сосновская Е.В. Влияние хронических заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта на структуру общих показателей физического и психического здоровья	95
Горбунов Н.С., Чикун В.И., Горбунов Д.Н., Залевский А.А., Русских А.Н., Хлуднева Н.В., Шеховцова Ю.А., Архипкин С.В. Антропометрический портрет утонувших мужчин	98
Зиядуллаев У.Х. Применение «ТАФ» Лакто-Флора при кандидозной вульвовагините у девочек-подростков ...	100
Круглова Е.А., Коган Г.Ю., Карноухова О.Г., Распопина Л.А., Ботвинкин А.Д. Лекарственная резистентность условно-патогенных бактерий, выделенных от пациентов с ВИЧ-инфекцией	103
Пищугина А.В., Белякова Н.А., Иванов А.Г., Лясникова М.Б. Особенности патологии щитовидной железы у работников промышленных предприятий йоддефицитного региона	105
Дубынина С.С. Химический состав растений Тулунского района Иркутской области	108

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Зыкова И.Д., Ефремов А.А. Сравнительный анализ составов эфирных масел <i>Melilotus albus Medikus</i> и <i>Melilotus officinalis L. Pall</i>	112
Горячкина Е.Г., Данильцев И. А., Федосеева Г.М. Минеральный состав надземных органов некоторых видов рода герань	114
Бальжинимаев Э.Б., Жигаев Г.Ф., Рябов М.П. Комплексные фитосредства «Диабепит» и «Черника-форте» в лечении и профилактике непролиферативной диабетической ретинопатии	116
Ариунжаргал Н., Сэсрэгдорж С., Барху Д. Результаты рентгенологического исследования действия сбора «Жонш-5» на консолидацию перелома	120
Буинов М.В., Горячкина Е.Г., Федосеева Г.М. Выделение и идентификация флавоноидов золотарника даурского	123
Смагулова Т.Б., Хобракова В.Б. Фармакотерапевтическая эффективность растительного средства «Фитотон» при экспериментальном иммунодефиците	126
Устюжина Т.В., Горохова А.В., Иванова О.Н. Применение препарата экстракта родиолы розовой у детей инфекциями мочевыводящих путей	128

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Енисеева Е.С., Власюк Т.П. Острый стент-тромбоз у больного с гепарининдуцированной тромбоцитопенией	130
Зобнин Ю.В., Кутателадзе Р.Г., Малых А.Ф., Пазюков Е.А., Провадо И.П., Тетерина И.П. Острые отравления антикоагулянтами по данным Иркутского токсикологического центра	131
Сурэнжав У., Дашиэрэн И., Бямбаа А., Сурэнжав У. Возбудитель внебольничной пневмонии в Монголии: результаты исследования	135
Монастырев В.В., Сороковиков В.А., Васильев В.Ю., Пусева М.Э. Новый способ хирургического лечения застарелого заднего вывиха плеча	137
Калягин А.Н., Григорьева Т.В., Антипова О.В., Большедворская О.А. Паранеопластический артрит	139
Леонова С.Н., Рехов А.В., Камека А.Л. Лечение переломов, осложненных гнойной инфекцией	141

АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

Ходакова О.В., Шильникова Н.Ф. Значение уровня правовой грамотности населения в системе управления качеством медицинской помощи	144
---	-----

ЮБИЛЕИ

Корытов Леонид Иннокентьевич (к 70-летию со дня рождения)	148
---	-----

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© КАРЮХИН И.В., ТАРАСЕНКО С.В., РАХМАЕВ Т.С., ЗАЙЦЕВ О.В., ФАТКИНА С.Н. — 2013
УДК 616-089+617.5

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ КИСТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Илья Вячеславович Карюхин¹, Сергей Васильевич Тарасенко¹, Тимур Саидович Рахмаев¹,
Олег Владимирович Зайцев¹, Светлана Николаевна Фаткина²

(¹Рязанский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. Р.Е.Калинин, кафедра госпитальной хирургии, зав. — д.м.н., проф. С.В. Тарасенко; ²Больница скорой медицинской помощи г. Рязань, гл. врач — д.м.н., проф. С.В. Тарасенко)

Резюме. Хорошо известным осложнением хронического панкреатита является образование панкреатических псевдокист. Существуют различные методики лечения кист поджелудочной железы: эндоскопическое дренирование, наложение внутренних анастомозов, перкутанное малоинвазивное наружное дренирование и открытые радикальные операции. Возможности эндоскопической хирургии сильно зависят от топографии кист, но в то же время данная группа методов обеспечивает хорошие результаты лечения и низкую частоту развития осложнений. Чрескожное наружное дренирование выполняется, в основном, при инфицированных кистах. Операции внутреннего дренирования и резекционные вмешательства дают так же хорошие результаты, однако сопровождаются большей частотой осложнений и смертностью по сравнению с эндоскопическими методами. Таким образом, для успешного лечения панкреатических кист при хроническом панкреатите эффективным является использование и малоинвазивных и открытых радикальных вмешательств.

Ключевые слова: киста поджелудочной железы, УЗИ, пункционно-дренирующие вмешательства, лечение.

A MODERN APPROACH TO TREATMENT OF PANCREATIC CYSTS IN CHRONIC PANCREATITIS

I.V. Karyukhin¹, S.V. Tarasenko¹, T.S. Rakhmaev¹, O.V. Zaitsev¹, S.N. Fatkina²
(¹Ryazan State I.P. Pavlov Medical University; ²Ryazan Emergency Care Hospital, Russia)

Summary. Pancreatic pseudocysts are a well-known complication of chronic pancreatitis. Currently several classification systems are in use that are based on the origin of the pseudocyst, their relation to pancreatic duct anatomy and a possible pseudocyst-duct communication. There are different therapeutic strategies: endoscopic transpapillary or transmural drainage, percutaneous catheter drainage, or open surgery. The feasibility of endoscopic drainage is highly dependent on the anatomy and topography of the pseudocyst, but provides high success and low complication rates. Percutaneous drainage is used for infected pseudocysts. Internal drainage and pseudocyst resection are frequently used as surgical approaches with a good overall outcome, but they are accompanied by higher morbidity and mortality compared with endoscopic intervention. We, therefore, conclude that pseudocyst treatment in chronic pancreatitis can be effectively achieved by both endoscopic and surgical interventions.

Key words: pancreatic cyst, ultrasound study, puncture draining interventions, treatment.

За последнее десятилетие ввиду неукротимого роста заболеваемости острым и хроническим панкреатитом, возрастания числа деструктивных и осложненных форм заболеваний, а так же все более широкого применения современных инструментальных методов диагностики (ультразвуковое исследование (УЗИ), ретроградная холангиопанкреатография (РХПГ), магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ)), количество выявляемых пациентов с кистозными поражениями поджелудочной железы (ПЖ) значительно возросло.

В последние годы самой распространенной морфологической формой кистозных поражений ПЖ являются постнекротические кисты [20,101,103]. По одним данным, острый панкреатит осложняется образованием постнекротических кист в 11-18% случаев [10, 18, 41, 59, 64, 74, 78, 83], по другим, — указываются более высокие показатели, достигающие 50-60% [5, 13, 20, 88, 91, 98, 100].

Росту частоты постнекротических кист ПЖ способствуют значительные успехи внедрения эффективных методик консервативного лечения острого и хронического панкреатита. На фоне проведения интенсивной терапии все чаще удается остановить процесс деструкции, снизить частоту гнойно-септических осложнений, что в свою очередь способствует кистообразованию [13, 67, 80, 95, 108].

Причина большой распространенности заболеваемости хроническим панкреатитом — изменения социальных условий жизни населения страны, характера питания и возрастание психоэмоциональных нагрузок

[33, 34, 36, 45, 48]. По этиологическому фактору преобладает алкогольная природа заболевания, составляя от 60 до 80%, более редкая причина — желчно-каменная болезнь.

С увеличением количества дорожно-транспортных происшествий, техногенных и природных катастроф, участившихся террористических актов, важное значение приобретает также образование ложных кист ПЖ при тяжелых абдоминальных травмах с повреждением ПЖ. Травматический генез псевдокист составляет 8-30% [15, 20, 52, 60, 65, 66, 81].

При этом у хирургов нет единого мнения в вопросах хирургической тактики при панкреатических кистах. Большая распространенность кистозных образований ПЖ, трудности выбора оптимального срока лечения требуют создания удобной для клинической практики и рациональной классификации этих процессов.

М.В. Данилов и В.Д. Федоров считают логичным выделять среди кистозных образований ПЖ основные разновидности, которые отличаются механизмами и причинами кистообразования, особенностями клиники и морфологии, а так же необходимой в применении хирургической тактикой:

1. Экстрапанкреатические ложные кисты, которые обычно достигают значительных размеров, возникают на почве панкреонекроза или травмы ПЖ. Они могут занимать всю сальниковую сумку, левое и правое подреберья, иногда располагаться в других отделах брюшной и грудной полостей, забрюшинном пространстве. В ранние сроки существования их стенки четко не сформированы, в таком случае их возможно рассматривать

как парапанкреатические затеки секрета ПЖ или дегрита, либо же как гнойники.

2. Интрапанкреатические ложные кисты, которые обычно являются осложнением одного из эпизодов рецидивирующего панкреатита (очагового панкреонекроза), имеют меньшие размеры, чаще располагаются в головке железы и нередко сообщаются с протоковой системой ПЖ.

3. Кистозное расширение панкреатических протоков по типу их водянки, что наиболее часто встречается при алкогольном калькулезном панкреатите.

4. Ретенционные кисты (редкая форма неопухолового процесса) обычно имеют средние, а иногда и крупные размеры, чаще исходят из дистальных отделов ПЖ, тонкостенны. Данные кисты могут возникать на фоне ХП, хотя, вероятнее всего, оставшаяся часть ПЖ изменена незначительно, сами же кисты не имеют грубых сращений с окружающими тканями.

5. Множественные тонкостенные кисты неизменной в остальных отделах ПЖ.

А. Изолированное поражение ПЖ;

Б. Системный поликистоз. Несомненен врожденный характер процесса при данных кистах.

6. Неопластические кисты ПЖ — цистаденомы, цистаденокарциномы, а так же кистозные карциномы.

Эта классификация более удобная для практикующего врача, потому как определяет выбор хирургической тактики. В тоже время в ней отсутствует подразделение кистозных поражений в зависимости от степени сформированности капсулы и размеров кисты.

Р.Г. Караголян выделяет четыре стадии формирования постнекротической кисты ПЖ [35]:

1 стадия — возникновение кисты. Образование в салъниковой сумке полости, заполненной экссудатом вследствие перенесенного острого панкреатита. Продолжительность — 1,5-2 месяца.

2 стадия — начало формирования капсулы. Появление рыхлой капсулы в окружности несформировавшейся псевдокисты. На внутренней поверхности сохраняются некротические ткани с полинуклеарной инфильтрацией. Продолжительность — 2-3 месяца с момента возникновения.

3 стадия — завершение формирования капсулы. Завершается формирование фиброзной капсулы псевдокисты, прочно сращенной с окружающими тканями. Интенсивно протекает воспалительный процесс, носящий продуктивный характер. За счет фагоцитоза завершается освобождение от некротических тканей, продуктов распада. Продолжительность — 6-12 месяцев от момента появления кисты.

4 стадия — обособление кисты. Только спустя 1 год начинаются процессы разрушения сращений между стенкой псевдокисты и окружающими тканями. Этому способствуют два фактора: постоянное перистальтическое движение органов, сращенных с неподвижной кистой, и длительное воздействие протеолитических ферментов на рубцовые сращения [61,109]. В связи с этим киста становится подвижной, легко выделяется из окружающей ткани [38].

Выявление панкреатической кисты в большинстве случаев определяет и показания к оперативному лечению, вид которого в значительной мере зависит от причины образования, срока существования, локализации, размеров, характера содержимого, степени взаимосвязи с протоковой системой поджелудочной железы, от возникновения осложнений, от наличия сопутствующих поражений органов, смежных с ПЖ.

Известно, что только в 8-15% случаев может наступить спонтанный регресс кист до полного их исчезновения под влиянием противовоспалительной терапии [79, 94]. Таким образом, мнение о возможности применения консервативно-выжидательной тактики в стадии наличия сформированной панкреатической кисты в расчете на «самоизлечение» в подавляющем большинстве случаев ошибочно, а диагностирование у пациента

при хроническом панкреатите сформированной кисты поджелудочной железы следует считать абсолютным показанием к оперативному лечению. Наиболее сложной и дискуссионной темой является проблема выбора оптимального срока, объема и вида оперативного вмешательства.

Из всего многообразия предлагаемых оперативных пособий при кистах поджелудочной железы, их условно можно разделить на группы: 1) Наружное дренирование кисты; 2) Внутреннее дренирование кисты (наложение внутренних анастомозов между стенкой кисты и различными отделами желудочно-кишечного тракта); 3) Наружно-внутреннее дренирование кисты; 4) Радикальные операции (энуклеации кисты и различные по объему резекционные вмешательства на поджелудочной железе с кистой); 5) Эндоскопические, лапароскопические и другие малоинвазивные пункционно-катетеризационные дренирующие вмешательства, направленные на наружное и/или внутреннее дренирование кист под контролем средств медицинской визуализации.

Естественно, чем более сформированной оказывается стенка кистозного образования, тем больше возможностей выполнить радикальное вмешательство. Таким образом, наиболее благоприятные условия для оперативного лечения возникают через 5-6 месяцев после начала развития кисты, когда полностью формируется ее стенка и купируются воспалительные процессы. В связи с этим в острой стадии заболевания (формирование кисты) многие авторы [39, 58, 104] стараются проводить полноценное консервативное лечение, направленное на предупреждение осложнений. Другая же группа исследователей придерживается тактики выполнения малоинвазивных вмешательств независимо от стадии развития кисты [1,4,8,16,57].

Аргументами в пользу срочного хирургического вмешательства могут служить такие данные, как: 1) наличие обоснованных подозрений на развитие тяжелых осложнений кистозного образования; 2) прогрессивное увеличение размеров образования, несмотря на проводимое консервативное лечение; 3) наличие убедительных признаков в опухолевом характере кистозного процесса.

Наружное дренирование кисты ПЖ, в основном, считается вынужденной операцией и применяется, как правило, при быстром росте кисты, несформировавшейся ее стенке и угрозе прорыва в брюшную полость, а так же не стихшем процессе абсцедирования. Кроме того, наружное дренирование выполняют при наличии у пациентов тяжелой сопутствующей патологии. При единичных мелких кистах ПЖ, не сообщающихся с главным панкреатическим протоком (ГПП), чаще всего авторы рекомендуют ограничиться пункцией кисты с аспирацией её содержимого.

Радикальное удаление кисты чаще всего сопровождается резекцией поджелудочной железы и показано при множественных интрапанкреатических кистах, которые локализируются в области хвоста и тела ПЖ.

При локализации кистозного образования в области головки ПЖ и сообщении кисты с ГПП, а также при больших размерах кист хвоста и тела ПЖ, наличии сращений их с другими органами, показано наложение различных анастомозов — цистоэнтеростомия или цистогастростомия, причем снижается внутрипротоковая гипертензия и образуется альтернативный путь оттока сока поджелудочной железы.

Широкое применение получили в хирургии такие современные технологии как, например, применение криохирургической техники [2, 3] с целью снижения кровоточивости и предупреждения возможного рецидива при неполном удалении стенок кисты во время операции. Рецидивов заболевания, по утверждению авторов, после вмешательств с использованием данной технологии у пациентов с кистами ПЖ не выявлялось. А.К. Дубровский и другие авторы [21, 11] указывают,

что использование мягкого гелий-неонового лазера, экстракорпорального лазерного воздействия на кровь с последующей ее оксигенацией одновременно и введение медикаментозной смеси в круглую связку печени в комплексе с оперативным пособием оправданно и улучшает результаты лечения кист ПЖ, а так же способствует предупреждению развития осложнений.

Операции наружного дренирования — один из основных и нередко единственно возможный метод хирургического лечения кист ПЖ при хроническом панкреатите, показания к которому выявляются у 25-30% пациентов [19,30,44,77,79]. А у пациентов с несформированными и осложненными кистами частота применения наружного дренирования достигает 85-95% [14,18,21,40,62,110].

По мнению М.В. Данилова, показаниями к наружному дренированию панкреатических кист служат: 1) острые, не полностью сформировавшиеся кисты до 6 недель с момента развития деструктивного панкреатита, в условиях прогрессирования панкреонекроза, быстрого увеличения кисты, опасности ее разрыва; 2) нагноение кисты ПЖ; 3) рецидивы кист после ранее перенесенного их наружного и внутреннего дренирования, при симптомах их инфицирования и развития острого панкреатита; 4) такие анатомические изменения сформированных панкреатических кист, как истончение, рыхлость их стенки, обильная васкуляризация, наличие секвестров в полости кисты; 5) необходимость быстро завершить операцию при любом виде кистозного поражения ввиду общего тяжелого состояния больного, когда расширение объема вмешательства опасно для жизни больного; 6) дополнение других вмешательств на ПЖ, прежде всего внутреннего дренирования кист [20].

Так же показаниями к данной группе методов лечения кист ПЖ можно отнести следующие состояния: 1) выраженный болевой синдром; 2) сдавление кистозным образованием соседних органов и структур; 3) наличие кисты размерами более 10 см в диаметре, а так же прогрессирующее ее увеличение в размерах, несмотря на адекватную консервативную терапию.

Противопоказаниями же считают: 1) Наличие стриктур ГПП и вирусного гепатита; 2) неопластический характер кистозного поражения ПЖ.

Главными теневыми сторонами данной группы вмешательств считаются образование длительно незаживающих наружных панкреатических и гнойных свищей в 10-33% наблюдений [31,32,71] и рецидив заболевания, возникающий у 27-57% больных [54,68,86] а так же ухудшение качества жизни у пациентов в послеоперационном периоде. Второй группой недостатков наружного дренирования являются высокая частота послеоперационных осложнений, достигающая 55-80%, связанная с использованием для дренирования марлевых тампонов и однопросветных трубчатых дренажей [49,105] и такие осложнения как перитонит вследствие попадания содержимого кисты в брюшную полость и аррозивные кровотечения [21,40,87].

Установившаяся показание к вышеописанному способу хирургического вмешательства, необходимо быть уверенным, что дренируемое образование не является новообразованием и что ее полость не сообщается с протоковой системой ПЖ.

Помимо традиционных лапаротомных способов наружного дренирования панкреатических кист, данное вмешательство в ряде случаев может быть осуществлено одним из малоинвазивных методов. К этой группе методов можно отнести лапароскопическое наружное дренирование кист ПЖ, наружное дренирование панкреатических кист из мини-доступа с применением аппарата мини-ассистент, эндоскопическое наружное дренирование полости кистозного образования.

В последние годы множество авторов отдает предпочтение перкутанной тонкоигльной аспирационной пункции кист ПЖ под контролем ультразвукового аппарата.

Техническая простота выполнения перкутанной пункции полости панкреатической кисты под контролем современных средств медицинской визуализации, одновременная возможность выполнения малотравматичного вмешательства независимо от тяжести состояния пациента привлекает внимание многих авторов к данной группе вмешательств у пациентов с панкреатическими кистами.

С середины 1980-х гг. появляются многочисленные публикации о пункциях панкреатических кист под контролем средств медицинской визуализации, таких как УЗИ и КТ. Предпочтение отдавалось КТ, т.к. данный метод обеспечивал высокую точность, однако дороговизна данного метода и большая лучевая нагрузка на пациента и медицинский персонал обусловили преимущественное применение пунктирования под контролем ультразвукового аппарата (УЗА).

Ряд работ показывает, что результаты, полученные при длительном транскутанном дренировании кистозных полостей лучше аналогичных при тонкоигльных пункциях панкреатических кист [5,9,30,82,99]. Обусловлено это возможностью проведения непрерывной местной терапии, что особенно важно при признаках инфицирования панкреатической кисты.

Некоторые авторы, получившие неудовлетворительные результаты при пункционно-дренирующих малоинвазивных вмешательствах в лечении панкреатических кист, рассматривают данный способ как паллиативное вмешательство, которое имеет место для применения в случаях подготовки к оперативному лечению и не имеет самостоятельного существенного значения.

Отдаленные результаты пункционного лечения панкреатических кист при хроническом панкреатите по данным литературы противоречивы и несколько разочаровывают, т.к. уровень рецидивирования заболевания достигает 40-70% [16,92,104]. Так же при многократных пункциях часто описываются такие осложнения, как абсцедирование кисты и повреждение смежных с ПЖ органов, а при внутриполостном введении склерозантов — развитие панкреонекроза.

Тем не менее, в ряде работ отражаются результаты, свидетельствующие о высокой эффективности применения пункционного лечения панкреатических кист при хроническом панкреатите [84,102,106].

Анализ неудовлетворительных результатов, а именно возникновения осложнений и рецидивирования заболевания, привел к выводу о низкой эффективности пункционной малоинвазивной методики при панкреатических кистах, сообщающихся с ГПП.

По мнению D'Egidio [78], для установления показаний к малоинвазивным вмешательствам при панкреатических кистах необходимо выделять следующие их типы.

Первый тип — это постнекротические псевдокисты, не связанные с протоковой системой ПЖ, которые возникли после перенесенного острого панкреатита.

Второй тип — кистозные образования, часто имеющие сообщение с неизмененным ГПП, которые возникли на фоне хронического панкреатита.

Третий тип — это ретенционные кисты при хроническом панкреатите, сформировавшиеся в результате обструкции панкреатических протоков.

Автор считает, что перкутанное миниинвазивное дренирование противопоказано при третьем типе панкреатических кист, а показано при первом типе. Второй же тип кист является показанием для транскутанного дренирования в случае наличия изолированных от ГПП панкреатических кист.

Показания к перкутанной пункционно-дренирующим вмешательствам (т.е. установлению дренажной трубки на длительный срок в полость кисты) определяются на основании таких данных, как локализация, размер и взаимоотношение с протоковой системой ПЖ.

При наличии небольшого кистозного образования (до 5-7 см диаметром), не связанного с ГПП, наиболее

целесообразным методом вмешательства являются лечебные чрескожные пункции образования под контролем УЗА. Несмотря на то, что перкутанное наружное дренирование необходимо считать операцией выбора, в лечении небольших кистозных образований данный метод не всегда представляется возможным к осуществлению из-за технических сложностей проведения дренажа и затруднений фиксации дренажной трубки в малых размерах полости.

Таким образом, при наличии большого кистозного образования (более 5-7 см диаметром), не связанного с ГПП, а также наличии признаков инфицирования кистозной полости, наиболее целесообразным методом вмешательства является чрескожный пункционно-дренирующий метод под контролем УЗА, позволяющий вводить антибактериальные препараты в полость кисты и промывать ее растворами антисептиков. При этом контроль за состоянием кистозной полости возможно осуществлять так же с помощью фистулоцистографии, выполняемой в динамике.

Недостатками перкутанного наружного дренирования под контролем УЗА по сравнению с пункционными методами лечения, являются возможность миграции дренажной трубки и попадания содержимого кисты в брюшную полость, а так же длительное нахождение дренажа в кистозной полости может привести к возникновению гнойно-септических осложнений [100].

В ряде работ описываются успехи склерозирования панкреатических кист при помощи введения этилового спирта 96% при проведении перкутанных тонкоигольных пункций кистозных полостей, в том числе и при сообщении с мелкими протоками ПЖ [7,85].

Внутреннее дренирование кист ПЖ при хроническом панкреатите (цистодигестивные анастомозы) — логичный по замыслу, довольно простой и при технически правильном выполнении эффективный способ их оперативного лечения.

Внутреннее дренирование панкреатических кист в желудочно-кишечный тракт получило наибольшее распространение, и частота его применения доходит до 60% [20,39,93]. Сторонники данной группы методик справедливо считают, что внутреннее дренирование кисты устраняет болевой синдром, сохраняет поступление сока ПЖ в желудочно-кишечный тракт, предотвращает дальнейшее нарушение функции ПЖ, имеет меньше риск развития осложнений, свойственных наружному дренированию кист, таких, как образование наружных свищей, рецидивирования кисты, развитие перитонита и др., что дает более высокий процент хороших результатов [23, 75].

Тем не менее, после операций внутреннего дренирования, также отмечается большое количество осложнений, таких как: нагноение полости кисты, перитонит, абсцессы брюшной полости, кровотечения, несостоятельность швов анастомоза, образование пептических язв анастомоза, преждевременное сужение, рубцевание и облитерация анастомоза и, как следствие этого, рецидив образования кисты. Но все же возникают они значительно реже, чем при операциях наружного дренирования [24,25,57,89].

Показаниями к применению различных вариантов внутреннего дренирования являются: 1) наличие однокамерных кист ПЖ со сформированной капсулой, сообщающиеся с протоковой системой ПЖ, когда есть условия для наложения широкого и надежного анастомоза; 2) ретенционные кисты; 3) расположение псевдокист в головке ПЖ; 4) кистозное расширение ГПП [20,21,97].

Выполнение операций внутреннего дренирования особенно целесообразно при расположении панкреатических кист в головке ПЖ, поскольку в этих случаях радикальные операции выполнить технически сложно, а наружное дренирование в подавляющем большинстве случаев осложняется длительно существующими наружными панкреатическими и гнойными свищами.

Окончательное решение о формировании того или иного вида цистодигестивного анастомоза принимается во время операции и зависит от таких факторов как характер, локализация, величина, количество кист, степень их зрелости и срок их существования, состояния стенки и особенностей содержимого кистозного образования, а так же состояния протоковой системы железы.

Имеется ряд общих и местных факторов, которые делают выполнение операций внутреннего дренирования кист ПЖ противопоказанными или нецелесообразными. Например, не следует прибегать к данному методу при поликистозе ПЖ, при подозрении на злокачественный характер процесса, при врожденной ретенционной кисте, при несформированности капсулы панкреатической кисты. К относительным противопоказаниям относят инфицированность кистозной полости и не полностью завершившийся деструктивный процесс в ПЖ. И, наконец, наименее функционально выгодным является создание цистодигестивных анастомозов при расположении кистозного образования в дистальном отделе ПЖ, так как при этом варианте особенно велика опасность рецидивирования заболевания.

В зависимости от величины, локализации, характера, количества кист, срока их существования и степени зрелости стенки, а так же степени сообщения с протоковой системой ПЖ, могут быть выполнены анастомозы кист с тощей кишкой (цистоеюностомия), реже — с желудком (цистогастростомия) или двенадцатиперстной кишкой (цистодуоденостомия).

Цистоэнтеростомия является наиболее старым методом наложения внутренних цистодигестивного соустья, а так же наиболее универсальным, доступным и безопасным способом внутреннего дренирования панкреатических кист. По изученным данным, из всех внутренних соустьев наибольшее предпочтение отдается формированию анастомоза с тощей кишкой на отключенной петле по Ру, Брауну или А.А. Шалимову [48, 90].

Основными преимуществами этого варианта цистодигестивного вмешательства являются хорошая дренажная функция анастомоза, исключение анастомоза из транзита пищевых масс, уменьшение опасности инфицирования стенок кисты и прогрессирования панкреатита, а так же односторонняя перистальтика в направлении межкишечного соустья; меньший риск развития восходящего инфицирования кистозного образования [47]. Неоспоримым преимуществом данной методики является возможность свободного перемещения петли кишки в необходимом направлении и формирования анастомоза с любым отделом ПЖ [46]. Наложение анастомоза с тонкой кишкой уместно как при крупных, так и при небольших кистах, располагающихся интра- или экстрапанкреатически. Так же данный способ формирования соустья выполним при наличии более одной кисты и является единственно технически возможным вариантом внутреннего дренирования при кистозном расширении магистральных панкреатических протоков.

В ситуациях, сопровождающихся выраженной панкреатической гипертензией (при ретенционных кистах, при расширении главного панкреатического протока вследствие стриктур или вирусного литиаза), показано наложение продольного панкреатоцистоеюноанастомоза [51, 99].

Послеоперационные осложнения этого вида анастомоза могут развиваться у 20% больных [49]. В целом хорошие результаты отмечаются у 77-83% больных [75].

Основным показанием для трансвентрикулярной цистогастростомии является наличие больших постнекротических кист, расположенных в проксимальных отделах ПЖ, которые имеют тесные сращения с задней стенкой желудка и оттесняют его кпереди и книзу [41].

Среди других вариантов внутреннего дренирования цистогастростомия является технически наиболее простым, достаточно безопасным и целесообразным

вмешательством [40]. В то же время, некоторые хирурги к данному варианту внутреннего дренирования относятся с определенной долей скептицизма, поскольку логично было бы считать, что, по меньшей мере, часть принятой пациентом пищи, попадает из желудка в полость кисты [99]. Современные исследования показывают, что этого не происходит, т.к. при своевременном отведении содержимого кисты капсула из соединительной ткани быстро сморщивается, а полость быстро заполняется в результате грануляции, что подтвердил и А. Herczeg (2001). Данный факт объясняется тем, что после того как обеспечен свободный отток содержимого кисты в желудок, интраабдоминальное давление сжимает стенку кисты и она суживается до размеров щели.

Цистодуоденостомия является наиболее редким вариантом внутреннего дренирования панкреатических кист. Применение его показано в случаях, когда киста расположена в головке ПЖ и непосредственно прилегает к стенке двенадцатиперстной кишки, а выполнение трансентрикулярной операции затруднено. Данный метод отличают значительная техническая сложность, обусловленная необходимостью манипулировать в глубине двенадцатиперстной кишки, в непосредственной близости от большого дуоденального сосочка. В связи с этим наложение цистодуоденоанастомоза целесообразно выполнять в тех случаях, когда одновременно планируется проводить вмешательство на большом дуоденальном сосочке по поводу его стеноза или ущемления конкrementа в нем [56,93].

Применение операций внутреннего дренирования панкреатических кист дает удовлетворительные результаты при соблюдении ряда условий: 1) для формирования анастомоза необходимо использовать не рассасывающийся синтетический шовный материал; 2) необходимо стремиться выполнить максимально возможный диаметр соустья с целью избежания его преждевременной облитерации и рецидива кисты ПЖ; 3) существует ряд авторов, считающих целесообразным и необходимым в дополнение к наложенному цистодигестивному анастомозу выполнять временное наружное дренирование кисты, обеспечивая тем самым ее временную декомпрессию, активную аспирацию содержимого полости кисты и длительное ее промывание для улучшения ближайших и отдаленных результатов.

На современном этапе развития хирургии появилось немало работ, описывающих успешное внедрение в практику новых методик формирования внутренних анастомозов.

Одним из современных направлений чрескожного лечения кист ПЖ при хроническом панкреатите являются вмешательства наружно-внутреннего трансгастрального и трансдуоденального дренирования с формированием цистодигестивных внутренних анастомозов на потерянном дренаже [12].

Наружно-внутреннее перкутанное трансгастральное дренирование кист ПЖ имеет многочисленных сторонников [25,26,43,54,106], т.к. данная методика позволяет создать отток сока ПЖ в желудочно-кишечный тракт в случае наличия связи полости кисты с протоковой системой ПЖ, что снижает риск развития цистопанкреатических свищей и рецидивирования кист.

Ограничениями к применению данной методики при всех без исключения панкреатических кистах служат большее количество осложнений при трансгастральном наружно-внутреннем дренировании, чем при наружном чрескожном дренировании, что можно объяснить занесением инфекции в кистозную полость из содержимого желудка. Кроме того, если принимать частоту связи полости кисты с ГПП за показатель, не превышающий 50% [27,28], то вышеописанная методика является необоснованной примерно в половине случаев, что, учитывая высокий риск осложнений, вряд ли можно считать целесообразным.

Еще одной из групп малотравматичных вмешательств на кистах ПЖ является эндоскопическое на-

ложение цистогastro- и цистоэнтероанастомозов. При этом осуществляется рассечение стенки желудка или двенадцатиперстной кишки и кистозной капсулы, либо пункционным методом устанавливаются внутренний цистодигестивный дренаж. Обязательным условием для проведения подобных манипуляций является тесное взаимоотношение между кистой и стенкой дигестивного полостного органа.

Высокий риск развития осложнений, наблюдающийся при эндоскопическом наложении цистоэнтеро- и цистогastroстом, обусловлен трудностью проведения гемостаза краев раны при анастомозировании, невозможностью проведения ревизии кистозной полости и недостаточной герметичностью получающегося цистодигестивного соустья.

Изучение данных последних лет показывает наличие работ, посвященных эндоскопическому дренированию панкреатических кист, имеющих связь с протоковой системой ПЖ, через ГПП. Данные методики заключаются в папиллосфинктеропластике, глубокой вирсунготомии с вирсунгопластикой и чреспротоковой вирсунгопластике. Результаты применения данного метода показали эффективность в 60-80% с частотой развития осложнений и рецидивов в 20-30 % случаев [50,93], что хуже результатов, полученных при перкутаных наружных дренирующих вмешательствах.

В современной литературе имеются отдельные наблюдения о результатах применения лапароскопической хирургии с целью лечения панкреатических кист при хроническом панкреатите. Ряд авторов выполнили такие лапароскопические оперативные вмешательства, как наложение внутренних цистогastro- и цистоэнтероанастомозов, что свидетельствует о принципиальной возможности применения видеолaparоскопии для лечения кист ПЖ [72, 96]. Но, т.к. в настоящее время лапароскопическое направление в лечении панкреатических кист находится на стадии разработки, приводимые результаты требуют анализа и дальнейшей обработки.

Стремление полного излечения пациентов с панкреатическими кистами, избежав при этом рецидива, приводит к применению радикальных операций, к которым относятся цистэктомии и резекционные вмешательства, направленные на удаление части ПЖ с кистозной полостью.

Радикальные операции технически наиболее сложно выполнимые вмешательства, сопровождающиеся обширной травматизацией ПЖ и требующие высокой квалификации оперирующего хирурга.

По отношению к резекционным операциям при кистах ПЖ есть две основные точки зрения. Сторонники радикальных методов считают резекционные вмешательства эффективными, позволяющими в значительной степени улучшить отдаленные результаты лечения [17,20,26,40]. При этом следует признать, что проведение радикальных вмешательств представляется возможным не более чем в 10-20% случаев, чаще всего в поздние сроки заболевания пациентов. Противоположная точка зрения заключается в сдержанном отношении к радикальным операциям, в виду развития последующих ферментативных и гормональных нарушений, а так же высокого уровня послеоперационных осложнений (до 29%) и послеоперационной летальности (до 17%) [63,69], причем частота рецидивов заболевания достигает 20% [4, 70].

Ряд хирургов настойчиво рекомендуют выполнять цистэктомии. Практически изолированная цистэктомия возможна лишь в единичных наблюдениях ретенционных и ложных экстрапанкреатических кистах небольшого размера, которые имеют связь с ПЖ посредством сравнительно узкой ножки, не содержащей панкреатические протоки.

Наиболее часто при панкреатических кистах применяют дистальную резекцию тела и хвоста ПЖ, которая выполняется в объеме гемипанкреатэктомии, хотя в некоторых случаях ее приходится расширять, удаляя

до 80-90% всего объема органа. В ряде случаев при не столь крупных размерах панкреатических кист и умеренной выраженности явлений сопутствующего хронического панкреатита имеются условия для выполнения органосохраняющего варианта операции — умеренной по объему дистальной резекции корпорокаудального отдела ПЖ с сохранением селезенки.

Значительно более редкими радикальными вмешательствами при панкреатических кистах являются панкреатодуоденальная резекция и тотальная дуоденопанкреатэктомия (ТДПЭ). Показаниями к выполнению панкреатодуоденальной резекции (ПДР) служат обнаружение неопластического характера кистозного образования, а также состояния после перенесенных ранее паллиативных вмешательств — попыток наружного и внутреннего дренирования панкреатических кист. Изолированное поражение головки ПЖ множественными кистами, особенно без поражения других органов, может служить показанием к проксимальной резекции железы при развитии механической желтухи, выраженного болевого синдрома и других осложнений. Другим обоснованным показанием к выполнению ПДР является рецидив интрапанкреатических кист головки ПЖ после паллиативных вмешательств. По мнению большинства авторов, применение ТДПЭ может быть оправдано лишь в исключительных случаях, главным образом при возникновении тяжелых интраоперационных осложнений, когда другие способы безопасного завершения операции не представляются осуществимыми или при тотальном поражении ПЖ опухолевой кистой.

Все больше сообщений появляется в последние годы в литературе, посвященных успешному выполнению

резекционных вмешательств на ПЖ с применением лапароскопической техники.

Таким образом, в настоящее время проблема лечения панкреатических кист при хроническом панкреатите остается актуальной. На основании анализа литературных данных мы пришли к заключению, что вопросы диагностики кист ПЖ в полной мере не детализированы и отсутствует единый подход к тактике лечения панкреатических кист при хроническом панкреатите. Множество публикаций не отражает всех возможностей современных технологий, отсутствует четкость в определении сроков и показаний к тем или иным методам хирургического лечения кист ПЖ с помощью современных методов медицинской визуализации. До сих пор не разработаны безопасные методики наружного дренирования панкреатических кист в зависимости от их размеров и локализации. Отсутствуют точные критерии, которые определяют оптимальный способ дренирования панкреатических кист в зависимости от наличия сообщения ГПП с кистозной полостью. Нуждаются в уточнении непосредственные и отдаленные результаты оперативного лечения панкреатических кист и использованием минимальноинвазивных технологий.

Выбирая оптимальный срок и объем оперативного вмешательства при кистозных образованиях ПЖ, хирург должен выбрать правильный баланс между стремлением предотвратить развитие осложнений панкреатических кист, а также вызвавшего кистообразование деструктивного панкреатита, и желанием выполнить максимально радикальное оперативное лечение в наиболее благоприятных условиях — после стихания острого воспалительного процесса, при достаточной «зрелости» стенки панкреатической кисты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айрапетян А.Т., Кубышкин В.А., Буриев И.М. Хирургическая тактика при кистозных опухолях и истинных кистах поджелудочной железы. // Хирургия поджелудочной железы на рубеже веков. — М., 2000. — С. 2-3.
2. Альперович Б.И., Лызко И.А., Марьина М.Е. Хирургическое лечение кист поджелудочной железы с использованием криотехнологий. // *Анналы хирургической гепатологии.* — 2006. — Т. 11. №4. — С. 54-57.
3. Альперович Б.И., Лызко И.А. Криотехнологии в хирургическом лечении пациентов с кистами поджелудочной железы. // *Сибирский вестник гастроэнтерологии и гепатологии.* — 2006. — №20. — С. 92-95.
4. Альперович Б.И., Цхай В.Ф. Хирургическое лечение кист и свищей поджелудочной железы. // *Хирургия.* — 1991. — №2. — С. 113-116.
5. Андрейцева О.А. Эндоскопические вмешательства на большом дуоденальном соске при патологии панкреатобилиарной области. // *Оперативная эндоскопия пищеварительного тракта: Тезисы Всесоюзной конференции.* — М., 1989. — С. 56-59.
6. Архангельский В.В., Шабунин А.В., Лукин А.Ю. Лечение ложных кист поджелудочной железы. // *Анналы хирургической гепатологии.* — 1999. — Т. 4. №1. — С. 44-45.
7. Ачкасов Е.Е., Пугаев А.В., Харин А.Л. Пункционный метод в лечении постнекротических кист поджелудочной железы. // *Хирургия.* — 2007. — №8. — С. 33-37.
8. Ачкасов Е.Е., Харин А.Л., Каннер Д.Ю. Пункционное лечение ложных кист поджелудочной железы. // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* — 2007. — №7. — С. 65-68.
9. Белокуров С.Ю., Могутов М.С., Потапов М.П. и др. Постнекротические кисты поджелудочной железы и их осложнения. — Ярославль, ТПУ, 2003. — 224 с.
10. Белокуров Ю.Н., Уткин А.К., Жохов В.К. Лечение больных с кистами поджелудочной железы. // *Международная конференция «Новые технологии в диагностике и в хирургии органов билио-панкреатодуоденальной зоны».* — М., 1995. — С. 78-79.
11. Булычев В.Ф., Вахрушев Я.М. Лечение больных хроническим панкреатитом алкогольной этиологии далагрином и лазерным облучением крови. // *Клиническая медицина.* — 2000. — №12. — С. 43-46.
12. Бурнышев И.Г., Черкасов В.А., Шаратова М.Н. Дренирующие операции в хирургии доброкачественных кист поджелудочной железы. // *Научная жизнь.* — М., 2006. — №6. — С. 6-10.
13. Бэнкс П.А. Панкреатит. — Пер. с англ. — М.: Медицина, 1982. — 208 с.
14. Вилевин Г.Д., Кочиашвили В.И., Калтаев К.К. Кисты и свищи поджелудочной железы. — М.: Медицина, 1977. — 147 с.
15. Волков А.Н., Дербенев А.Г. Выбор операции при ложных кистах поджелудочной железы. // *Анналы хирургической гепатологии.* — 1999. — Т. 4. №2. — С. 149.
16. Григоров Н., Дамянов Д., Главничева И., Николова С. Чрескожное дренирование панкреатических псевдокист. // *Хирургия.* — 1990. — №11. — С. 111-113.
17. Гришаков С.А., Кубышкин В.А., Кармазановский Г.Г. Кистозные опухоли поджелудочной железы. // *Хирургия.* — 2006. — № 11. — С. 65-70.
18. Данилов М.В., Буриев И.М., Глабай В.А. Дифференциальная диагностика и хирургическая тактика при кистозных поражениях поджелудочной железы. // *Анналы хирургической гепатологии.* — 1999. — Т. 4. № 2. — С. 153-154.
19. Данилов М.В., Глабай В.П., Буриев И.М., Соловьев М.С. Даны современные проблемы хирургии панкреатита. // *Анналы хирургической гепатологии.* — 1996. — №1. — С. 67-71.
20. Данилов М.В., Федоров В.Д. Хирургия поджелудочной железы. — М.: Медицина, 1995. — 510 с.
21. Данилов М.В., Федоров В.Д. Повторные и реконструктивные операции при заболеваниях поджелудочной железы. — М., 2003. — 424с.
22. Дубровский А.К. Лечение хронического панкреатита. // *Хронический панкреатит: Материалы Всесоюзной конференции.* — М., 1981. — С. 170.
23. Жандаров К.Н., Дружинина-Рыбкина М.С. Морфофункциональная оценка внутреннего дренирования кист поджелудочной железы в эксперименте. // *Клиническая хирургия.* — 1983. — №11. — С. 23-26.
24. Заривчацкий М.Ф., Брунс А.В., Богатырева Г.М., Палакян Х.П. Хирургическая тактика при ложных кистах поджелудочной железы. // *Анналы хирургической гепатологии.* — 1999. — Т. 4. №2. — С. 157-157.
25. Заривчацкий М.Ф., Брунс А.В., Грищук В.В., Пирожников О.Ю. Хирургическое лечение кистозных поражений под-

- желудочной железы при хроническом панкреатите. // *Анналы хирургической гепатологии: Материалы 5-й конференции хирургов-гепатологов*. — Томск, 1997. — Т. 2. — С. 87-88.
26. Иванов С.В., Охотников О.И., Бондарев Г.А. Хирургическая тактика при панкреонекрозе. // *Материалы IX Всероссийского съезда хирургов*. — Волгоград, 2000. — С. 51-52.
27. Ившин В.Г. Чрезкожное лечение псевдокист поджелудочной железы. // 1-ый Московский международный конгресс хирургов. — М., 1995. — С. 236-237.
28. Ившин В.Г., Якунин А.Ю., Романов Н.Н. Чрезкожное лечение псевдокист поджелудочной железы. // *Анналы хирургической гепатологии*. — 1999. — Т. 4. №2. — С. 158-159.
29. Итала Э. Атлас абдоминальной хирургии. — Т. 1. — М.: Медицинская литература, 2006. — 508 с.
30. Иманалиев М.Р., Михайлулов С.К., Приказчиков А.В. и др. Пункционное лечение ложных кист поджелудочной железы. // *Проблемы неотложной хирургии: Сб. трудов конференции, посвященной 90-летию со дня рождения академика В.И. Стручкова*. — М., 1998. — №6. — С. 31.
31. Кадошук Т.А. Хирургические вмешательства при осложненном хроническом панкреатите. // *Хирургия*. — 1991. — №2. — С. 98-104.
32. Кадошук Т.А., Кадошук Ю.Т., Бондарчук О.И. Диагностика и лечение кист поджелудочной железы. // *Анналы хирургической гепатологии*. — 1999. — Т. 4. №2. — С. 159-160.
33. Калинин А.В. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. — М.: Миклош, 2007. — 602 с.
34. Калягин А.Н., Решина И.В. Современные аспекты ведения больных хроническими панкреатитами. // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. — 2011. — Т. 103. №4. — С. 143-145.
35. Карагюлян Р.Г. Хронический панкреатит и его осложнения. Вопросы клиники, диагностики и хирургического лечения: учеб. пособие. — М.: Центральный ин-т усовершенствования врачей, 1974. — 84 с.
36. Кармазановский Г.Г., Гузеева Е.Б., Шипулева И.В. СКТ с болюсным контрастным усилением при заболеваниях поджелудочной железы. // *Хирургия поджелудочной железы на рубеже веков*. — М., 2000. — С. 62-64.
37. Корнилов Н.Г., Чикотеев С.П., Щанов В.В. и др. Современные методы мининвазивной хирургии в лечении хронического кистозного панкреатита (обзор литературы). // *Сибирский медицинский журнал*. — 2009. — №6. — С. 13-17.
38. Кочнев О.С. Экстренная хирургия желудочно-кишечного тракта. — Казань, 1984. — 288с.
39. Красильников Д.М., Маврин М.И., Маврин В.М. Атлас операций на поджелудочной железе. — Казань, 1997. — 42 с.
40. Кубышкин В.А., Кригер А.Г., Козлов И.А. и др. Тактика хирургического лечения больных хроническим панкреатитом. // *Хирургия*. — 2013. — №1. — С. 17-23.
41. Курьин А.А., Смирнов А.Д., Перегудов С.И. Хирургическое лечение кист поджелудочной железы. // *Хирургия*. — 1998. — №3. — С. 10-13.
42. Мартов Ю.Б., Васильев О.М., Подолинский С.Г. и др. Лечение больных с кистозными образованиями поджелудочной железы. // *Анналы хирургической гепатологии*. — 1999. — Т. 4. №2. — С. 167.
43. Лотов А.И., Андрианов В.Н., Кузнецов Ю.В., Кузин Н.М. Современная тактика лечения псевдокист поджелудочной железы. // *Хирургия*. — 1994. — №5. — С. 42-45.
44. Лотов А.Н., Машинский А.А., Ветшев П.С. Малоинвазивные технологии в диагностике и лечении обтурационной желтухи. // *Врачебная газета*. — 2002. — №10. — С. 4.
45. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 2005. — 504 с.
46. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б. Хронический панкреатит: мифы и реальность. // *Гастроскоп*. — 2011. — №1. — С. 8-10.
47. Мизаушев Б.А. Современные принципы хирургического лечения кист поджелудочной железы. // *Клиническая хирургия*. — 1980. — №11. — С. 40-42.
48. Мизаушев Б.А. Хирургическое лечение кистозных поражений поджелудочной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Киев, 1980. — 28 с.
49. Милонов О.Б., Цацианиди К.Н., Смирнов В.А. и др. Оценка методов диагностики и хирургического лечения кист поджелудочной железы. // *Хирургия*. — 1985. — №4. — С. 87-95.
50. Михайлов Д.В., Бебуришвили А.Г., Бурчуладзе Н.Ш., Зюбина Е.Н. Папиллярисунгудоуденопластика в лечении кист головки поджелудочной железы. // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2003. — Т. 9. №2. — С. 185.
51. Мовчун А.А., Тимошин А.Д., Скипенко О.Г. Отдаленные результаты хирургического лечения хронического панкреатита. // *Хирургия*. — 1993. — №6. — С. 28-33.
52. Мухин И.В., Хацко В.В., Лиховид Н.П. Хирургическое лечение кист поджелудочной железы с использованием малоинвазивных методов. // *Анналы хирургической гепатологии*. — Кемерово, 1999. — С. 38-39.
53. Нестеренко Ю.А., Липтев В.В., Михайлулов С.В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. — М.: БИНОМ-ПРЕСС, 2004. — 304с.
54. Нестеренко Ю.А., Шаповальянц С.Г., Михайлулов С.В. и др. Малоинвазивные методы лечения гнойных осложнений панкреонекроза. // *Анналы хирургической гепатологии*. — 1998. — Т. 3. №1. — С. 41-46.
55. Плейшков В.Г., Афанасьев В.Н., Забросаев В.С., Овсянник А.В. Варианты хирургического лечения кист поджелудочной железы. // *Анналы хирургической гепатологии*. — 1999. — Т. 4. №2. — С. 171-171.
56. Подкур П.Е., Гришко С.Г., Сиваков Ю.Я. Осложнения при лечении кист поджелудочной железы. // *Хирургия*. — 1992. — №9-10. — С. 79-81.
57. Поташов Л.В., Васильев В.В., Емельянова Н.П. и др. Диагностика и выбор метода лечения кист поджелудочной железы с использованием ультразвукового исследования. // *Вестн. хирургии им. Грекова*. — 2002. — Т. 161. № 6. — С. 35-38.
58. Пышкин С.А., Ткаченко П.Б., Стеценко Г.В. Хирургия кист поджелудочной железы. // *Вестн. хирургии*. — 1990. — № 9. — С. 73-74.
59. Савельев В.С., Буянов В.М., Огнев Ю.В. Острый панкреатит. — М., 1983. — 240 с.
60. Сахлаков В.С., Усачев М.П. Диагностика и классификация повреждений поджелудочной железы. // *Хирургия*. — 2004. — №3. — С. 10-13.
61. Узденов М.Б. Дифференцированный выбор метода хирургического лечения кист поджелудочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2010. — 29 с.
62. Форафонова Л.Н., Кузьмина Н.А. О лечении кист поджелудочной железы. // *Советская медицина*. — 1975. — №2. — С. 81-85.
63. Франкенберг Б.Е., Сорокин Г.А., Белоцерковская Р.В. Хирургическое лечение псевдокист поджелудочной железы. // *Хирургия*. — 1972. — №7. — С. 3-6.
64. Харкен О.М., Мур Э.Э. Секреты хирургии. — Пер. с англ. — М., 2004. — 472 с.
65. Черкасов М.Ф., Юсков В.Н., Ситников В.Н. Повреждение живота при множественной и сочетанной травме. — Ростов-на-Дону, 2005. — 304с.
66. Шаповальянц С.Г., Мыльников А.Г., Будзинский С.А. и др. Эндоскопическое протезирование протока поджелудочной железы в лечении панкреатических свищей. // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2012. — № 2. — С. 51-55.
67. Шаранова М.Н. Консервативное лечение и хирургическая тактика при постнекротических и посттравматических кистозных образованиях поджелудочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2007. — 25 с.
68. Шкроб О.С., Лотов А.Н. Выбор метода лечения деструктивного панкреатита и его последствий. // *Хирургия*. — 1996. — №5. — С. 21-26.
69. Штофин С.Г. Выбор метода хирургического лечения заболеваний поджелудочной железы: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — Томск, 1994. — 29 с.
70. Штофин С.Г., Веронский Г.И. Показания к раннему оперативному лечению кист поджелудочной железы. // *Заболевания поджелудочной железы: Тез. докл. конференции* — Новосибирск, 1992. — С. 202-204.
71. Adams D.B., Anderson M.C. Changing concepts in the surgical management of pancreatic pseudocysts. // *Amer. Surg.* — 1992. — Vol. 58. № 3. — P. 173-180.
72. Ammori B.J., Ammori J., Prinz R.A., Freark R.J. Pancreatic Surgery in the Laparoscopic Era. // *Journal of the Pancreas*. — 2003. — Vol. 4. № 6. — P. 187-192.
73. Basturk O., Coban I., Adsay N.V. Pancreatic cysts: pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2009. — Vol. 133. — P. 423-438.
74. Bourliere M., Sarles N. Pancreatic cysts and pseudocysts associated with acute and chronic pancreatitis. // *Dig. Dis. Sci.* — 1989. — Vol. 34. — P. 343-348.
75. Bradley E.X., Clements J.L., Gonzalez A.C. The natural history of pancreatic pseudocysts: A unified concept of management // *Amer. J. Surg.* — 1979. — Vol. 137. №1. — P. 135-141.
76. Das K.M., Kochhar R. Pancreatic pseudocysts: treated with dual drainage. // *Clin. Radiol.* — 1992. — Vol. 45. № 2. — P. 92-93.
77. Davies R.P., Cox M.R., Wilson T.G., et al. Percutaneous cystogastrostomy with a new catheter for drainage of pancreatic

- pancreoducts and fluid collections. // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* — 1996. — Vol. 19, N 2. — P. 128-131.
78. Egidio A., Schein M. Acute pancreatitis complicated pancreatic pseudocysts. // *World J. Surg.* — 1992. — Vol. 16, №1. — P. 141-145.
79. Frey C.F., Mayer K.L. Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (Frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (Beger procedure). // *World J Surg.* — 2003. — Vol. 27. — P. 1217-1230.
80. Froeschle G., Meyer Pannwitz U., Brueckner M., Henne Bruns D. A comparison between surgical, endoscopic and percutaneous management of pancreatic pseudocysts — long term results. // *Acta Chir. Belg.* — 1993. — Vol. 93, № 3. — P. 102-106.
81. Fulcher A.S., Turner M.A., Yelon J.A., et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography in the assessment of pancreatic duct trauma and its sequelae: preliminary findings // *J. Trauma.* — 2000. — Vol. 48(6). — P. 1000-1007.
82. Gali M.H., Karawi M.A., Mohamed A.E., Sammak B. Non surgical management of pancreatic pseudocyst: two case reports and review of the literature. // *Hepatogastroenterol.* — 1996. — Vol. 43, N 11. — P. 1334-1338.
83. Goebell H., Layer P. Möglichkeiten der konservativen therapie bei akuter pancreatitis entwicklungen 1981-1989. // *Der. internist.* — 1989. — Bd. 30. — P. 718-724.
84. Henriksen F.W., Hancke S. Percutaneous cystogastrostomy for chronic pancreatic pseudocyst. // *Brit. J. Surg.* — 1994. — Vol. 81. №10. — P. 1525-1528.
85. Hermans P., Hubens A. Percutaneous drainage of pancreatic pseudocyst // *J. Belge Radiol.* — 1992. — Vol. 75, N 6. — P. 484-485.
86. Huizinga W.K., Kelideen J.N., Bzyer J.U., et al. Control of major hemorrhage associated with pancreatic pseudocysts, by transcatheter arterial embolization // *Br. J. Surg.* — 1974. — Vol. 71. №2. — P. 133.
87. Ikoma A., Tanaka K., Ichibe K., et al. Late massive hemorrhage following cystogastrostomy for pancreatic pseudocysts: report a case. // *Surg. Today.* — 1995. — Vol. 25. — P. 79-82.
88. Kloppel G. Progression from acute to chronic pancreatitis. A pathologist's view. // *Surg. Clin. North Am.* — 1999. — Vol. 79(40). — P. 801-814.
89. Krawczyk M., Jackowski W., Szczerban J. Torbiele rzekome trzustki-leczenie operacyjne. // *Pol.Przegl.chir.* — 1989. — Vol. 61. — №8. — S. 626-630.
90. Kuroda A., Konishi T., Kimura W., et al. Cystopancraticostomy and longitudinal pancreaticojejunostomy as a simpler technique of combined drainage operation for chronic pancreatitis with pancreatic pseudocyst causing persistent cholestasis // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1993. — Vol. 177. № 2. — P. 183-186.
91. Lehman G.A. Pseudocysts. // *Gastrointest. Endosc.* — 1999. — Vol. 49 (3Pt2). — P. 81-84.
92. Loveday B.P.T., Mittal A., Phillips A., Windsor J.A. Minimally Invasive Management of Pancreatic Abscess, Pseudocyst, and Necrosis: A Systematic Review of Current Guidelines. // *Wld J. Surg.* — 2008. — №32. — P. 2383-2394.
93. Milz J., Jakobs R., Riemann J.F. Spontaneous internal drainage of a pancreatic pseudocyst: a case report. // *Hepatogastroenterol.* — 1996. — Vol. 43, №7. — P. 282-286.
94. Modiba M.C., Pantanowitz D., Leros M., Segal L. Management options for pancreatic pseudocysts. // *Trop. Gastroenterol.* — 1992. — Vol. 13, №4. — P. 140-145.
95. Modiba M.C., Pantanowitz D., Leros M., et al. Therapeutic management of pancreatic pseudocysts. // *Trop. Gastroenterol.* — 1992. — Vol. 13, №4. — P. 140-145.
96. Mori T., Abe N., Sugiyama M. Laparoscopic pancreatic cystgastrostomy. // *J. Hepatobiliary Pancreat Surg.* — 2002. — Vol. 9. — P. 548-554.
97. Nealon W.H., Bhutani M., Riall T.S., et al. A unifying concept: pancreatic ductal anatomy both predicts and determines the major complications resulting from pancreatitis // *J. Am. Coll. Surg.* — 2009. — Vol. 208. — P. 720-729.
98. Nealon W.H., Townsend C.M., Thompson J.C. Preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in patients with pancreatic pseudocyst associated with resolving acute and chronic pancreatitis // *Ann. Surg.* — 1989. — Vol. 209. №5. — P. 532-540.
99. Padalino P., Chiara O., De-Rai P., et al. Open treatment in severe pancreatitis. // *Chir. Ital.* — 1995. — Vol. 47. — P. 35-42.
100. Pezzullo L.S., Di Filippo B., Barone G. et al. Our experience in the management of pancreatic pseudocysts. // *Hepatogastroenterol.* — 1990. — Vol. 37. №3. — P. 324-326.
101. Pezzullo L.S., Di Filippo B., Barone J. Our experience in the management of pancreatic pseudocysts. // *Hepato-Gastroenterol.* — 1990. — Vol. 37. №3. — P. 324-326.
102. Poisson J., Nantais M., Echave V. Pancreatic pseudocysts: evolution of therapeutic concepts. // *Can. J. Surg.* — 1994. — Vol. 37. — P. 450-456.
103. Puri S.K., Kumar N., Panicker H., et al. Percutaneous catheter drainage in pancreatic pseudocysts. // *Trop. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 17. №3. — P. 181-184.
104. Rosien U., Layer P. Cystic lesions of the pancreas. // *Med. Klin.* — 1999. — Vol. 94 (7). — P. 37-385.
105. Schlosser W., Schwarz A., Beger H.G. Surgical treatment of chronic pancreatitis with pancreatic main duct dilatation: Long term results after head resection and duct drainage. // *H.P.B.* — 2005. — Vol. 7. — P. 114-119.
106. Schneider A., Lohr J.M., Singer M.V. The M-ANNHEIM — classification of chronic pancreatitis: Introduction of a unifying classification system based on a review of previous classification of the disease. // *J Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 101-119.
107. Strobel O., Buchler M.W., Werner J. Duodenum-preserving pancreatic head resection: technique according to Beger, technique according to Frey and Berne modifications. // *Chirurg.* — 2009. — Vol. 80. — № 1. — P. 22-27.
108. Valette P.J., Bretonolle M. Place de l'radiologie interventionnelle dans le traitement des pseudokystes pancreatiques. // *Ann. Chir.* — 1990. — Vol. 44. №1. — P. 63-65.
109. Voghera P., Fontana D., Leli R., Delia Beffa V. Attuale orientamento chirurgico nel trattamento delle pseudocisti pancreatiche. // *Menerva Chir.* — 1993. — Vol. 48, № 12. — P. 683-688.
110. Williams K.J., Fabian T.S. Pancreatic pseudocysts: Recommendations for operative and nonoperative management. // *Amer. Surg.* — 1992. — Vol. 58, №3. — P. 199-205.

Информация об авторах: Карюхин Илья Вячеславович — аспирант, 390013, г. Рязань, ул. Дзержинского, д. 11, кафедра госпитальной хирургии, тел. (4912) 763777, 763318, e-mail: Homer04@yandex.ru; Тарасенко Сергей Васильевич — д.м.н., проф., заведующий кафедрой, e-mail: bsmpryazan@mail.ru; Рахмаев Тимур Саидович — ассистент кафедры; Зайцев Олег Владимирович — д.м.н., доцент кафедры; Фаткина Светлана Николаевна — врач ультразвуковой диагностики, г. Рязань, ул. Дзержинского, д. 11, тел. (4912) 763318, e-mail: bsmpr@mail.ryazan.ru

© ПИНСКИЙ С.Б., БЕЛОБОРОДОВ В.А., БАТОРОВ Ю.К., ДВОРНИЧЕНКО В.В. — 2013
УДК: 616.37-006.48-079.4-078.33-091.8

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Семен Борисович Пинский¹, Владимир Анатольевич Белобородов¹,

Юрий Климентьевич Батороев², Виктория Владимировна Дворниченко^{1,2}

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. — д.м.н., проф. В.А. Белобородов, кафедра онкологии и лучевой терапии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

Резюме. Представлен обзор литературы по современным проблемам классификации, диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Подчеркивается актуальность оптимизации лечебно-диагностического алгоритма для улучшения результатов лечения этих новообразований.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, поджелудочная железа.

PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS

Simon Pinsky, Vladimir Beloborodov, Jurij Batoroev, Viktorija Dvornichenko
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk State Academy of Postgraduate Medical Studies, Russia)

Summary. The literature review on the contemporary issues of classification, diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas has been presented. The importance of optimization of diagnostic and treatment algorithms to improve the results of treatment of these tumors is underlined.

Key words: Neuroendocrine tumors, pancreas.

Формирование современного представления о нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы (НЭО ПЖ) на протяжении последних десятилетий сопровождалось необходимостью пересмотра многих аспектов этой проблемы, основанных на использовании новейших достижений мировой медицинской науки. Бурный прогресс в области генетических, морфологических и особенно биохимических исследований (прежде всего, гормонов и других регуляторных пептидов), внедрение новейших диагностических технологий, выявление новых сведений о клинко-морфологических особенностях НЭО ПЖ, позволили выделить их в отдельную группу новообразований с пересмотром терминологии и классификации, наметить пути оптимизации диагностики и существенно расширить диапазон современных эффективных методов лечения.

Согласно современным представлениям о существовании диффузной нейроэндокринной системы (ДНЭС), источниками НЭО ПЖ являются эндокринные и экзокринные клетки этой системы, локализованные в ПЖ и продуцирующие разнообразные биологически активные вещества. Клетки ДНЭС обладают общими иммунофенотипическими особенностями и дают положительную реакцию с антителами к общим нейроэндокринным маркерам — хромогранину А и синаптофизину.

Преимущественным источником продукции гормональных пептидов в ПЖ являются клетки островков Лангерганса. Основную массу их составляют В-клетки (60%), продуцирующие инсулин, А-клетки (25%) — вырабатывающие глюкагон, D-клетки (10%) — соматостатин. Другие клетки, продуцирующие панкреатические полипептиды, составляют примерно 5% всего клеточного состава ПЖ.

Различают 2 типа НЭО ПЖ: ортотопические, развивающиеся из активно функционирующих в нормальных и патологических условиях гормональных клеток (инсулинома, глюкагонома, соматостатинома) и эктопические, которые в норме отсутствуют в ПЖ и появляются при развитии НЭО (гастринома, ВИПома, карциноид).

Несмотря на существующие терминологические расхождения, в последнее десятилетие опухоли из клеток ДНЭС принято называть НЭО. Ранее известные и широко распространенные общие названия этих новообразований как «апудома» или «карциноид», утрачивают свое значение, не используются в современных классификациях НЭО ПЖ, но иногда встречаются в отечественных публикациях.

Значительные изменения коснулись и классификации НЭО ПЖ. В определенной степени терминологические разногласия обусловлены наличием многочисленных систем классификации НЭО (эмбриональная, анатомическая, морфологическая, биохимическая, клиническая). Только в течении первого десятилетия XXI века (2000, 2004, 2010 гг.) Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) были разработаны 3 общие классификации для НЭО, в том числе для ПЖ [29, 37, 33]. Предложены классификации НЭО ПЖ группами экспертов Европы и США: European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) [36], American Joint Committee on Cancer (AJCC, 2009), North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). В настоящее время в систематизации НЭО ПЖ наиболее прогрессивными являются гистологическая классификация по ВОЗ (2010), класси-

фикации по системе TNM — по ENETS и AJCC, классификация по степени злокачественности — по ENETS [15]. Приводим эти классификации (табл. 1, 2, 3, 4).

Таблица 1
Международная классификация НЭО ПЖ по ВОЗ (2010)
(D. Klimstra и соавт.)

Панкреатическая нейроэндокринная микроаденома	8150/0
Нейроэндокринная опухоль (NET)	
NET G 1	8240/3
NET G 2	8249/3
Нефункциональная NET G 1, G 2	8150/3
Нейроэндокринная карцинома (NEC)	8246/3
Крупноклеточная NEC	8013/3
Мелкоклеточная NEC	8041/3
Серотонинпродуцирующая NET (карциноид)	8241/3
Гастринома	8153/3
Глюкагонома	8152/3
Инсулинома	8151/3
Соматостатинома	8156/3
ВИПома	8155/3

В этой классификации дополнительно введена градация (G1, G2 и G3) степени злокачественности панкреатических опухолей, основанной на оценках степени дифференцировки (митотического индекса) и пролиферативной активности (индекса пролиферации Ki-67) опухоли. Соответственно были выделены высокодифференцированные НЭО низкой степени злокачественности (NET G1 и G2) и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточные и крупноклеточные) высокой степени злокачественности (NEC G3). Карциноидные опухоли выделены в отдельную группу как серотонинпродуцирующие НЭО.

Таблица 2
Стадирование НЭО ПЖ по системе TNM по ENETS
(G. Rindi и соавт., 2006)

Tx — Опухоль не может быть оценена
T0 — Нет признаков первичной опухоли
T1 — Опухоль ограничена железой и менее 2 см
T2 — Опухоль ограничена железой и размером 2-4 см
T3 — Опухоль ограничена железой и более 4 см или прорастает в двенадцатиперстную кишку или желчные протоки
T4 — Опухоль распространяется на другие органы или магистральные сосуды
Nx — Регионарные лимфоузлы не могут быть оценены
N0 — Нет метастазов в лимфоузлы
N1 — являются метастазы в регионарные лимфоузлы
M0 — Нет отдаленные метастазов
M1 — Выявляются отдаленные метастазы

В зависимости от гиперсекреции определенных гормонов с характерными клиническими синдромами опухоли классифицируют как функционирующие (синдромные) и нефункционирующие (бессиндромные), а также выделяют спорадические и наследственные формы заболевания.

Доброкачественные и злокачественные НЭО ПЖ выявляются в 3-5 случаях на 1 млн. населения [8, 16, 18]. Панкреатические НЭО составляют 1-2% от всех опухолей ПЖ и примерно 30% от всех НЭО [8, 19, 33].

Таблица 3
Классификация НЭО ПЖ по степени злокачественности по ENETS (G. Rindi и соавт., 2006)

Степень злокачественности	Число митозов на 10	Индекс Ki-67, % репрезентативных полей зрения
G1 (низкая)	Менее 2	2 и менее
G2 (промежуточная)	От 2 до 20	От 3 до 20
G3 (высокая)	Более 20	Более 20

Таблица 4
Классификация НЭО ПЖ по стадиям по ENETS (G. Rindi и соавт., 2006)

Стадия	T	N	M
I	T1	NO	MO
IIA	T2	NO	MO
IIB	T3	NO	MO
IIIA	T4	NO	MO
IIIB	Любое T	Любое N	M1

Панкреатические нейроэндокринные микроаденомы (менее 0,5 см) обычно нефункционирующие, имеют скрытое бессимптомное течение и случайно выявляются на аутопсии в 0,4-1,5% [29, 37, 33].

В отечественной литературе до настоящего времени отсутствуют достоверные данные об истинной частоте НЭО ПЖ, их удельном весе в структуре общей онкопатологии и эндокринных заболеваний. Это объясняется как недостаточным знакомством врачей различных специальностей с особенностями клинических проявлений этих заболеваний, так и отсутствием в большинстве регионов возможностей использования всего спектра современных методов исследования (мониторинга уровня гормонов, иммуноморфологические, молекулярно-генетические). Многие публикации основаны на ретроспективном анализе клинических наблюдений при возможности использования современных диагностических технологий. Приведем лишь некоторые данные специализированных клиник, располагающих значительным опытом в хирургической панкреатологии и эндокринологии. И.А.Казанцева и соавт. (2002) сообщили о 111 пациентах с НЭО ПЖ, Н.М.Кузин и соавт. (2006) — о 212, Л.Е. Гуревич и соавт. (2006) — о 60, Н.Ю. Коханенко и Н.Н. Артемьева (2007) — о 42, Н.И. Бойко и соавт. (2011) — о 41, Н.А. Майстренко и соавт. (2011) — о 121 наблюдениях. Кроме этого, имеются сообщения о единичных наблюдениях [4, 7, 12].

При нефункционирующих опухолях отсутствуют клинические симптомы гиперсекреции гормонов. Они составляют 30 — 40% от числа всех НЭО ПЖ [5, 11, 17, 20, 29, 33]. В последнее десятилетие резко возросла частота выявляемости нефункционирующих НЭО ПЖ, что обусловлено широким использованием в клинической практике современных методов топической диагностики (УЗИ, КТ и МРТ) при обследовании пациентов по поводу различных заболеваний органов брюшной полости.

Нефункционирующие НЭО ПЖ сохраняют способность к синтезу и секреции гормонов, что подтверждается повышением уровня гормонов в крови (чаще всего хромогранины и панкреатический полипептид) или их иммуноморфологической экспрессией, чем вызвана целесообразность называть их бессиндромными [22, 33]. И.А. Казанцева и соавт. (2002) предлагают называть их «функционирующими несиндромальными опухолями». Отсутствие характерных эндокринных симптомов объясняют рядом причин: 1) секрецией клетками опухоли недостаточного количества гормонов; 2) секрецией

гормона, не вызывающего определенных симптомов; 3) секрецией функционально инертного прогормона; 4) дефектностью механизмов реализации действия гормонов [11, 22].

Нефункционирующие опухоли ПЖ, в отличие от функционально активных, развиваются длительно и бессимптомно, обычно бывают одиночными и часто достигают больших размеров (более 3-5 см в диаметре), выявляются случайно или при появлении клинических симптомов объемного образования, значительно чаще бывают злокачественными (70-80%) и нередко к моменту установления диагноза выявляются метастазы [5, 17, 31].

Функционирующие НЭО ПЖ ассоциируются с множеством характерных клинических синдромов, обусловленных избыточной продукцией гормонов: гипогликемический, карциноидный, Золлингера-Эллисона, Вернера-Моррисона, Вермера. К функционирующим НЭО ПЖ относятся: инсулинома, гастринома, глюкагонома, соматостатинома, вилома, опухоли продуцирующие эктопические гормоны, а также карциноид продуцирующий серотонин, гистамин и некоторые интестинальные гормоны. Симптомы гипогликемической болезни могут быть проявлением микроаденоматоза с незидиобластозом, редкой и мало изученной патологией, топическая диагностика которого представляет значительные трудности [8, 16, 22].

Функционирующие НЭО ПЖ имеют обычно небольшие размеры (до 2 см в диаметре), не проявляют локальной симптоматикой, но отличаются характерными клиническими проявлениями, что нередко позволяет установить верный диагноз на ранних стадиях заболевания.

В доступных литературных источниках приводятся весьма разноречивые сведения о частоте выявляемости различных НЭО ПЖ. Н.Ю. Коханенко и Н.Н. Артемьева (2007) у 28 из 42 больных диагностировали карциноид, у 7 — инсулиному, у 3 — гастриному, у 4 — недифференцированную незидиобластому. Н.И. Бойко и соавт. (2011) у 38 из 41 больного обнаружили инсулиному, у 2 — соматостатиному и у одного — гастриному. Н.А. Майстренко и соавт. (2012) у 68 из 124 больных с НЭО ПЖ выявили органический гиперинсулинизм, у 43 — гастриному и только у 13 — редкие опухоли (карциноид, глюкагоному, вилому). По данным исследования Ph.Heitz et al. (2004), основанном на 638 наблюдениях НЭО ПЖ, в 27,2% была диагностирована инсулинома, в 12,5% — гастринома, в 8,0% — глюкагонома, в 6,4% — вилома, в 3,8% — соматостатинома, в 2,4% — опухоли продуцирующие эктопические гормоны и в 39,7% — нефункционирующие опухоли.

Панкреатические НЭО ПЖ могут возникать спорадически или быть ассоциированы с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа — МЭН 1 (синдром Вермера). При МЭН-1 отмечаются гиперплазия или аденома околощитовидных желез (90-100%), множественные доброкачественные или злокачественные опухоли ПЖ (70-80%), аденома передней доли гипофиза (50-70%), реже опухоли надпочечников (30-35%) и щитовидной железы (15-20%). В структуре НЭО ПЖ при МЭН-1 чаще выявляются инсулиномы и гастриномы, другие опухоли выявляются крайне редко [1, 6, 10, 19, 24, 38, 39]. У 20-30% пациентов опухоли ПЖ, составляющие МЭН-1, являются нефункционирующими.

Для функционирующих опухолей ПЖ при синдроме МЭН-1 характерен малый размер и множественность поражения. Опухоли ПЖ при МЭН-1 манифестируют картиной гормонобусловленных симптомов обычно в возрасте до 50 лет. Клинические проявления МЭН-1, обусловленные опухолями ПЖ, характеризуются значительной вариабельностью и могут долгое время отсутствовать. Нередко клиническая манифестация связана только с механическим сдавлением окружающих тканей и органов или с появлением метастазов [17, 23].

НЭО ПЖ могут быть источником эктопической продукции АКТГ с развитием АКТГ-эктопированного син-

дрома с клиническими проявлениями тяжелого эндоргенного гиперкортицизма. По данным Л.Е. Гуревич и соавт. (2008), у 3 из 11 больных с АКТГ-продуцирующими НЭО, опухоли локализовались в ПЖ и все оказались злокачественными.

Карциноид ПЖ в классификациях 2000 и 2004 гг. представлена как высокодифференцированная НЭО G1, в классификации ВОЗ 2010 г. выделена в самостоятельную эндокриноклеточную серотонинсекретирующую НЭО. Карциноиды обычно достигают относительно больших размеров, бывают доброкачественными и злокачественными, которые характеризуются ранним метастазированием. Для нефункционирующих карциноидов характерен медленный рост, отсутствие каких-либо клинических проявлений, обычно выявляются случайно.

Функционирующие карциноиды ПЖ секретируют не только серотонин, но и достаточно широкий спектр биогенных пептидов. Клиническая картина функционирующей опухоли характеризуется развитием так называемого карциноидного синдрома с типичными или атипичными проявлениями. Типичными клиническими проявлениями карциноидного синдрома ПЖ являются: «приливы крови к лицу, туловищу», диарея, боли в животе, похудание, механическая желтуха, асцит, кардиальный синдром, обусловленный развитием фиброзных изменений правых отделов сердца и недостаточности клапанного аппарата, стенокардия, снижение АД. Карциноидные опухоли без развития карциноидного синдрома обычно выявляются случайно.

Алгоритм диагностики НЭО ПЖ основан на выявлении клинических синдромов, обусловленных избыточной продукцией тех или иных гормонов, лабораторном подтверждении повышенной концентрации соответствующих гормонов и пептидов в крови и моче, общих и специфических биохимических маркеров, а также топической визуализации опухоли по данным современных инструментальных методов и ее морфологической верификации.

При гормонально-активных опухолях ПЖ своевременная постановка синдромального диагноза по данным физикального обследования и квалифицированной оценки клинической симптоматики чаще не вызывает затруднений. Трудности на этом этапе диагностики могут быть обусловлены недостаточной осведомленностью большинства врачей различных специальностей о клинических проявлениях функционирующих НЭО ПЖ. Значительные трудности в постановке диагноза возникают при наличии нефункционирующих НЭО ПЖ. Обнаруживают их нередко случайно или только после появления метастазов.

Для подтверждения синдромального диагноза особое значение придается определению уровня соответствующих гормонов ПЖ (инсулина, проинсулина, С-пептида, гастрин, серотонин, глюкагон, соматостатин, ВИП), проведение диагностических проб, специфичных для различных опухолей ПЖ. Лабораторная диагностика карциноида основана на выявлении повышенных уровней серотонина в крови, продукта его метаболизма — 5-гидроксиндолилуксусной кислоты (5-ГИУК) в суточной моче и хромогранина А в плазме крови. При АКТГ-эктопированном синдроме, обусловленном НЭО ПЖ, определяют уровни АКТГ и кортизола в крови, проводят функциональные тесты.

Наиболее важным общим биохимическим маркером НЭО является хромогранин А и В, которые хорошо экспрессируются в большинстве нейроэндокринных клеток. Определение уровня хромогранина А в плазме крови является не только ранним маркером секреторной активности различных НЭО ПЖ, но используется для прогнозирования заболевания, оценки проведенного лечения и выявления рецидива после удаления опухоли. Хромогранин А применяют в качестве маркера и при нефункционирующих НЭО ПЖ. Для различных типов НЭО ПЖ используются и другие специфические

маркеры: нейроспецифическая енолаза, панкреатический полипептид, хорионический гонадотропин, раково-эмбриональный антиген.

Топическая диагностика НЭО ПЖ предусматривает алгоритмированное применение современных методов визуализации и комплексную оценку полученных сведений. Информативность этих методов варьирует в значительных пределах. Во многом результат их применения обусловлен логичностью назначения исследования и субъективностью интерпретации полученных данных. Традиционно широко используемые УЗИ, РКТ и МРТ для выявления НЭО ПЖ не обладают достаточной чувствительностью. Значительно большими диагностическими возможностями обладает эндоскопическое УЗИ (ЭУЗИ). Точность метода при НЭО ПЖ составляет 80-95% [8, 10, 16, 21, 26, 28]. По данным А.В. Егорова и соавт. (2011), чувствительность УЗИ, КТ и ЭУЗИ составили соответственно 50,8%, 43,3% и 85%. Сочетание ЭУЗИ и (по соответствующим показаниям) ангиографии с артериально-стимулированным забором крови и последующим определением в ней уровня гормонов позволили авторам повысить чувствительность дооперационной топической диагностики инсулином до 96,4%.

В настоящее время наиболее чувствительным и специфичным методом топической диагностики НЭО является использование аналогов соматостатина — скintiграфия с применением радиофармпрепарата ¹¹¹In-октреотид, что позволяет в 90-95% осуществлять локацию основного очага и его метастазов, определить распространенность патологического процесса, оценить эффективность лечения и осуществлять послеоперационный мониторинг адекватности хирургического лечения [13, 25].

При трудностях интраоперационной диагностики кроме визуально-тактильной ревизии ПЖ настоятельно рекомендуется эффективный УЗИ-контроль [10, 30, 34, 40]. Для интраоперационной визуализации опухоли и её метастазов может быть использован ¹¹¹In-октреотид [35, 41].

Морфологическая диагностика НЭО ПЖ затруднена отсутствием четких критериев сравнительной гистологической дифференцировки злокачественности. Биопсия ПЖ остается технически сложной и небезопасной. Для верификации НЭО необходимы иммуногистохимические исследования с использованием общих маркеров нейроэндокринной дифференцировки — моноклональные антитела к хромогранину А, синаптофизину и СД 56, маркеру ядер пролиферирующих клеток (Ki 67), гормонов (инсулину, глюкагону, соматостатину, гастрину, серотонину, АКТГ, панкреатическому полипептиду, цитокератину). Окончательный диагноз устанавливается на основании определения иммунофенотипа опухолевых клеток при электронной микроскопии.

Хирургическое вмешательство остается единственным адекватным методом при всех типах НЭО ПЖ. Актуальными проблемами в этом вопросе остаются показания (особенно при отдаленных метастазах), выбор метода и объема операции, поиск эффективных методов интраоперационной топической диагностики, снижение частоты послеоперационных осложнений (до 25%), совершенствование анестезиологического пособия. Кроме того, сохраняет свою актуальность разработка более совершенных схем комплексной антиферментной и цитостатической терапии, в том числе с использованием синтетических аналогов соматостатина. При функционирующей опухоли ПЖ в составе синдрома МЭН-1 принципиальное значение имеет оптимальный выбор последовательности выполнения необходимых хирургических вмешательств. При карциноидной опухоли используются как радикальные, так и паллиативные вмешательства, медикаментозная терапия аналогами соматостатина (октреотидом и его пролонгированными формами).

В заключении следует подчеркнуть, что проблема диагностики и лечения НЭО ПЖ остается трудной. На

первом этапе предположить синдромальный диагноз не всегда возможно, что во многом обусловлено все еще недостаточной осведомленностью врачей первого звена. Не всегда проста топическая и морфологическая ди-

агностика уже заподозренного на клиническом уровне заболевания из-за малой доступности использования дополнительных методов исследований (иммуногистохимический, электронномикроскопический).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко Н.И., Павловский М.П., Кеминь Р.В. Абудомы поджелудочной железы. Современные подходы к методам диагностики и хирургического лечения больных // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Харьков, 2011. — С.51-55.
2. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н., Кузьминов А.Е. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (карциноиды) и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. — М.: Литера, 2007. — 104 с.
3. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Кузьминов А.Е. Современные направления лечения нейроэндокринных опухолей // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — 2010. — №1. — С. 30-35.
4. Губергриц Н.Б., Василенко И.В., Зубов А.Д. и др. Клиническое наблюдение злокачественной карциноидной опухоли поджелудочной железы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2005. — №1. — С. 82-85.
5. Гуревич Л.Е., Калинин А.П., Бритвин Т.А., Бородатая Е.И. Современные стандарты диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. — Киев, 2006. — С. 151-152.
6. Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Калинин А.П. и др. Клинико-морфологические особенности АКТП-продуцирующих нейроэндокринных опухолей // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Пермь, 2008. — С. 68-70.
7. Евменова Т.Д., Шайдулина О.Г., Гуревич Л.Е. Эхо-негативная и эктопированная инсулиномы в сочетании с неэпидобластомом как причина рецидива органического гиперинсулинизма // Очерки клинической эндокринологии. — Харьков, 2011. — С. 322-326.
8. Егоров А.В., Кузин Н.М., Ветшев П.С. и др. Спорные и нерешенные вопросы диагностики и лечения гормонопродуцирующих нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Хирургия. — 2005. — №9. — С. 19-24.
9. Егоров А.В., Ипполитов Л.И., Харнас С.С., Васильев И.А. Современные эндокринные неоплазии. // Эндокринная хирургия / Под ред. С.С. Харнас. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 439-472.
10. Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Кондрашин С.А. и др. Факторы, определяющие непосредственные результаты хирургического лечения инсулинопродуцирующих опухолей поджелудочной железы // Хирургия. — 2011. — №6. — С. 1-6.
11. Казанцева И.А., Гуревич Л.Е., Калинин А.П. и др. Клинически «немые» нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Смоленск, 2002. — С. 192-194.
12. Карева М.А., Орлова Е.М., Кузнецов Н.С. и др. Карциноидный синдром у ребенка с соматостатиномой поджелудочной железы // Проблемы эндокринологии. — 2011. — №5. — С. 46-51.
13. Кондрашин С.А., Егоров А.В., Ипполитов Л.И. и др. Использование аналогов соматостатина для диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Саранск, 2007. — С. 118-120.
14. Коханенко Н.Ю., Артемьева Н.Н. Хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Саранск, 2007. — С.128.
15. Кубышкин В.А., Кочатков А.В., Константинова М.М., Кригер А.Г. Нейроэндокринная неоплазия поджелудочной железы: терминология, классификация и стадирование // Хирургия. — 2012. — №6. — С. 4-8.
16. Кузин Н.М., Егоров А.В., Ветшев П.С. и др. Современные подходы к топической диагностике инсулинпродуцирующих опухолей поджелудочной железы // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. — Киев, 2006. — С. 150-151.
17. Кэплин М., Кволс Л. Нейроэндокринные опухоли. — Руководство для врачей.: Практическая медицина, 2011. — 224 с.
18. Майстренко Н.А., Ромащенко Л.Н., Лысанюк М.В. Современные аспекты диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Харьков, 2011. — С. 262-265.
19. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения нейроэндокринных опухолей брюшинного пространства // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Казань, 2012. — С. 164-166.
20. Пиксин И.Н., Давыдкин В.И., Альмяшев А.З. Злокачественная гастрин-продуцирующая карцинома поджелудочной железы. // Очерки клинической эндокринологии. — Харьков, 2011. — С. 364-367.
21. Силина Т.Л., Орлов С.Ю., Кондрашин С.А. и др. Эндосонография в предоперационной диагностике инсулином // Эндокринная хирургия. — 2007. — №1. — С. 19-23.
22. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Карциноиды и нейроэндокринные опухоли. — М.: Медицина, 2008. — 176 с.
23. Федоров В.Д., Кубышкин В.Д., Корняк Б.С. и др. Множественная эндокринная неоплазия // Хирургия. — 2004. — №1. — С. 56-63.
24. Циммерман Я.С. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта // Клиническая медицина. — 2009. — №12. — С. 7-13.
25. Ширяев С.В., Оджарова А.А., Орел Н.Ф. и др. Сцинтиграфия с ¹¹¹In-октреотидом в диагностике карциноидных опухолей различных локализаций и высокодифференцированного нейроэндокринного рака поджелудочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2008, №1. — С. 53-62.
26. Ardengh J., De Paulo G., Ferrari A. EUS-guided FNA in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors before surgery // Gastrointest. Endosc. — 2004. — Vol. 60. — P. 378-384.
27. Edge S., Byrd D., Carducci M., et al. AJCC Cancer Staging Manual // 7th ed. New York: Springer. — 2009. — P. 223-225.
28. Gress F., Barawi M., Kim D., Grendell J. Preoperative localization of a neuroendocrine tumor of the pancreas with EUS-guided fine needle tattooing // Gastrointest. Endosc. — 2002. — Vol.55. №4. — P. 594-597.
29. Heitz Ph., Komminoth P., Perren A., et al. Pancreatic endocrine tumours: introduction // Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. — Lyon, 2004. — P. 175-182.
30. Hiramoto J., Fedstein V., et al. Intraoperative ultrasound and preoperative localization defects all occur insulinomass // Arch. Surg. — 2001. — Vol. 136. — P. 1020-1025.
31. Kaltsas G., Besser G., Grossman A. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumours // Endocrinol Rev. — 2004. — Vol. 25. — P. 458-511.
32. Klimstra D., Perren A., Oberg K., et al. Pancreatic endocrine tumours: nonfunctioning tumours and microadenomas // Pathology and Genetic Tumours of Endocrine Organs. — Lyon, 2004. — P.201-204.
33. Klimstra D., Arnold R., Capella C., et al. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas // WHO Classification of Tumours of the Digestive System. — Lyon, 2010. — P. 322-326.
34. Lo C.Y., Lo C.M., Fan S. Role of laparoscopic ultrasonography in intraoperation of pancreatic insulinoma // Surgical Endoscopy. — 2000. — Vol. 14. — №12. — P. 1131-1135.
35. Norton J. Intra-operative procedures to localize endocrine tumours the pancreas and duodenum // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1999. — Vol. 31. — Sp.2. — P. 195-197.
36. Rindi G., Kloppel G., Alhman H., et al. TSM staging of foregut neuroendocrine tumors: a consensus proposal including a grading system // Virchows Arch. — 2006. — Vol. 449. — P. 395-401.
37. Solcia E., Kloppel G., Sobin L., et al. Histological typing of endocrine tumours: WHO international histological classification of tumors. — Berlin: «Springer». — 2000. — S. 223 — 245.
38. Waldmann J., Fendrich V., Hable N., et al. Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): a critical analysis of its value // Wjrd. J. Surg. — 2009. — Vol. 33. — P. 1208-1218.
39. Wamstekker E.J., Ganger P., Thopson N., et al. EVS detection of pancreatic endocrine tumors in asymptomatic patients with type 1 multiple endocrine neoplasia // Gastrointest. Endosc. — 2003. — Vol. 58, №4. — P. 531-535.
40. Wong M., Isa S. Intraoperative ultrasound with palpation is still superior to intraarterial calcium stimulation test in localizing insulinoma // World. J. Surgery. — 2007. — Vol.31. — P. 586-592.

41. Yim J., Siegel B., De Benedetti M. Prospective study of the utility of somatostatin — receptor scintigraphy in the evaluation

of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // Surgery. — 1998. — Vol. 124. — P. 1037-1042.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952)703-729, e-mail: BVA555@yandex.ru, Пинский Семен Борисович — профессор, д.м.н.; Белобородов Владимир Анатольевич — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Батороев Юрий Клементьевич — ассистент кафедры, д.м.н.; Дворниченко Виктория Владимировна — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор

© КОЗЛОВ Ю.А., НОВОЖИЛОВ В.А., КОВАЛЕВ В.А. — 2013
УДК: 615.849:616.37-002

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНОЙ ХИРУРГИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ 3-Х МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ

Юрий Андреевич Козлов^{1,3}, Владимир Александрович Новожилов^{1,2,3}, Виталий Михайлович Ковалев¹

(¹Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница, Иркутск, гл. врач — д.м.н. В.А.Новожилов, центр хирургии и реанимации новорожденных, зав. — к.м.н. Ю.А. Козлов; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра детской хирургии, зав. — д.м.н. В.А. Новожилов; ³Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра детской хирургии, зав. — д.м.н., проф. В.Н. Стальмахович)

Резюме. В научном обзоре систематизированы данные о патогенезе воздействия минимально инвазивной хирургии на организм новорожденных и младенцев. Изучены результаты экспериментальных и клинических исследований, посвященных эффектам торакоскопии и лапароскопии на кровообращение, газообмен, пищеварение, выделение мочи, иммунную систему, а также особые состояния ребенка — опухоли и аномалии развития сердца.

Ключевые слова: лапароскопия, торакоскопия, новорожденные.

THE PHYSIOLOGICAL BASES OF THE POSSIBILITY OF APPLICATION OF MINIMALLY INVASIVE SURGERY IN NEONATES AND INFANTS OF THE FIRST THREE MONTHS OF THE LIFE

Yury Kozlov^{1,3}, Vladimir Novozhilov^{1,2,3}, Vitaly Kovalev¹

(¹Irkutsk Municipal Pediatric Clinical Hospital; ²Irkutsk State Medical University; ³Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. In the scientific review systematized data about a pathogenesis of the action of minimally invasive surgery on an organism of newborns and babies. In the study investigated the results of experimental and clinical studies devoted to effects of thoracoscopy and laparoscopy on blood circulation, gas exchange, alimentary tract, urine output, immune system, and also special pediatric conditions — a tumor and congenital heart defects.

Key words: laparoscopy, thoracoscopy, newborns.

Использование минимально агрессивной хирургии значительно расширилось в педиатрической практике на протяжении последних 10 лет. В самом начале этого пути было трудно доказать, что у младенцев, которые подвергаются этим операциям, существует более благоприятный послеоперационный период, так как новорожденные обладают отличительными физиологическими и анатомическими особенностями, которые могут ограничивать темп использования лапароскопии и торакоскопии в этой возрастной группе.

Технические новшества, успехи в миниатюризации эндоскопических инструментов и опыт сделали лапароскопию и торакоскопию более безопасными и более легкими технологиями в сравнении с открытой хирургией [12, 15]. Многочисленные публикации продемонстрировали выполнимость этих методов у новорожденных [4, 16, 58]. Знания о физиологическом воздействии эндоскопической хирургии на младенцев и новорожденных ограничены [30, 64, 65]. Однако ясно, что базовым элементом воздействия на различные системы организма пациента при производстве миниинвазивных операций является углекислый газ, который вводится в брюшную полость или грудную клетку с целью создания необходимого рабочего пространства. Для создания полной картины результатов этого воздействия существует необходимость в отдельном рассмотрении эффектов эндоскопических процедур на различные жизненно важные системы организма.

Сердечно-сосудистая система

Сердечно-сосудистые эффекты пневмоперитонеума являются, главным образом, результатом увеличения

внутрибрюшного давления (ВБД), поглощения углекислого газа (CO₂) брюшиной и стимуляции нейрогуморальной вазоактивной системы. Эти изменения зависят от давления, используемого для пневмоперитонеума и его продолжительности. Исследования у взрослых пациентов подтвердили снижение венозного возврата, сердечного выброса и увеличение сердечного ритма, среднего артериального давления и резистентности сосудов [51] в ходе инсuffляции CO₂ в брюшную полость.

Чтобы исследовать основные патофизиологические эффекты пневмоперитонеума в условиях, которые будут аналогичны младенцам, использовались экспериментальные модели небольших животных. Начальное увеличение сердечного выброса наблюдалось у кроликов после инсuffляции CO₂ под давлением 8 мм.рт.ст. [63]. Однако среднее артериальное давление оставалось неизменным. Это открытие было объяснено феноменом сдавления сосудов органов брюшной полости, которое приводит к перемещению крови из внутрибрюшного во внутригрудное пространство. Начальное увеличение сердечного выброса может интерпретироваться, как следствие улучшенного венозного возврата и хорошей желудочковой преднагрузки. Дальнейшее увеличение ВБД приводило к обратным последствиям. У новорожденных поросят, венозный возврат и сердечный выброс уменьшились в результате прямого сжатия нижней полой вены и портальной вены, когда внутрибрюшное давление превышало порог в 15-20 мм.рт.ст. [38].

У кроликов [63] при одинаковых значениях ВБД и давления в нижней полой вене одновременно регистрировалось увеличение давления в верхней полой вене.

Повышение центрального венозного давления было интерпретировано, как повышение внутрибрюшного и внутригрудного давления и не отражало увеличение внутрисердечного кровотока [70].

Дальнейшие эксперименты на животных показали, что приблизительно 20% ВБД передается в грудную клетку в результате выбухания купола диафрагмы [2]. Краниальное смещение диафрагмы может вызвать компрессию сердца и сокращение его конечного диастолического объема [2]. У кроликов сокращение сердечного выброса, метаболический ацидоз и гиповолемия происходили после продолжительного воздействия пневмоперитонеума (длительность 210 мин, давление 8 мм рт.ст.) [62]. Прекращение инсuffляции CO₂ сразу не восстанавливало сердечный индекс и объем циркулирующей крови до базовых значений по причине медленного обратного перемещения объема крови из внутригрудного во внутрибрюшное сосудистое пространство [63].

Несмотря на низкую эластичность миокарда и низкие функциональные резервы новорожденного [57] существует высокая чувствительность организма к изменениям систолического давления и объема циркулирующей крови [46]. Сердечный индекс и потребление кислорода у новорожденных и младенцев относительно выше по сравнению со взрослыми, среднее артериальное давление ниже, а центральное венозное давление сопоставимо. Источение объема крови может произойти быстрее из-за более высокой перфузии тканей и низкого градиента артериовенозного давления. У младенцев произведено изучение воздействия пневмоперитонеума на сердечный ритм, среднее артериальное давление, левожелудочковый конечный систолический и конечный диастолический объем [10, 15, 35]. Bozkurt и соавт. [7] обнаружил транзиторные аритмии без существенных гемодинамических изменений у 10 из 27 детей в возрасте от 1 до 12 месяцев после 30 мин инсuffляции CO₂ с давлением 10 мм рт.ст. В проспективном исследовании 33 детей, подвергшихся лапароскопической фундопликации, не было обнаружено изменений в сердечном ритме, насыщении крови кислородом, когда давление CO₂ не превышало 10 мм рт.ст. [40]. Fujimoto сообщил [14] об отсутствии сердечной декомпенсации и электролитного дисбаланса у 65 новорожденных, которым выполнялись лапароскопические процедуры. DeWaal и Kalkman [10] продемонстрировали, что низкое давление CO₂ не изменяло сердечный индекс у 13 детей в возрасте 6-36 месяцев. Gueugniaud [19] оценил работу сердца у младенцев в возрасте от 6 до 30 месяцев с помощью эхографии и выявил, что изменения сердечного выброса на фоне нагнетания углекислого газа с давлением 10 мм рт.ст. не угрожали здоровью младенцев. Вах и соавт. [5] отмечают, что реакция организма на давление газа в брюшной полости выше 14 мм рт.ст. не известна и очевидно может быть опасна из-за изменений сердечного выброса.

Послеоперационная гипотермия является другим неблагоприятным фактором, дестабилизирующим гемодинамику и часто наблюдаемым у маленьких детей. Температура 35°C регистрировалась у 25% младенцев после лапароскопических операций и возникала в ходе продолжительных хирургических вмешательств с использованием для инсuffляции холодного газа [18, 24, 49, 54].

Таким образом, у изначально здоровых новорожденных и младенцев, могут ожидать сердечно-сосудистые изменения во время низкого давления пневмоперитонеума, но будут хорошо переносимы ими. В этом отношении важно констатировать, что расширение брюшной полости более эффективно с гемодинамических позиций, когда ВБД составляет менее 10 мм рт.ст. Более высокое внутрибрюшное давление (15-20 мм рт.ст.) может быть связано с большим количеством гемодинамических эффектов [62]. Коррекция гипотермии нагреванием углекислого газа, сокращение продол-

жительности операции также приводит к минимизации перфузионных и газовых нарушений.

Не стоит забывать, что комплексные изменения гемодинамики, вызванные высоким ВБД, могут быть не обнаружены при использовании стандартного монитора, оснащенного функциями измерения сердечного ритма, артериального давления и пульсоксиметрии. Поэтому расширенное мониторирование, включающее измерение объема циркулирующей крови, центрального венозного давления и кислотно-щелочных параметров, может быть рекомендовано в течение пневмоперитонеума, длящегося дольше, чем 2 часа [29, 53, 63].

Система дыхания и газообмена

Существует мало информации о воздействии пневмоперитонеума на физиологию легких у маленьких детей. У новорожденных и младенцев, потребление кислорода, минутный объем вентиляции и сопротивление воздухоносных путей выше по сравнению со взрослыми. Кроме того у детей первого года жизни более высока абсорбционная поверхность брюшины и плевры на единицу веса [42], низкое количество забрюшинного жира и небольшое расстояние между сосудами и поверхностью брюшины, которые в совокупности увеличивают диффузию CO₂. Эти факторы могут подвергнуть младенца риску ацидоза. Продемонстрировано 33% увеличение концентрации CO₂ в выдыхаемом воздухе (ETCO₂) к его начальному значению у взрослых пациентов в ходе карбоперитонеума [25, 60, 72]. Подобные исследования были проведены у новорожденных, которые очень чувствительны к объему и к давлению вдыхаемого газа. Для того, чтобы управлять ETCO₂ у новорожденных во время карбоперитонеума потребовалось увеличение минутного объема дыхания от 22,6 до 40% [13, 31].

Во время лапароскопии критическими моментами, которые могут ухудшить функцию легких и газообмена, являются увеличение внутрибрюшного давления, положение CO₂ и положение тела пациента. Manner [39] обнаружил, что у детей наклон головы вперед вызывает уменьшение на 17% комплайенса лёгкого, который далее во время пневмоперитонеума уменьшался до 27%.

Увеличение ВБД вызывает краниальное смещение диафрагмы, приводящее к компрессии внутригрудных органов. Это эффект далее приводит к повышению сопротивления воздухоносных путей [70]. Было обнаружено, что во время пневмоперитонеума у новорожденных увеличивалось пиковое давление вдоха на 18% [3, 39]. Кроме того, лапароскопия у детей приводит к гиперметаболизму во время операции, характеризующегося повышенным потреблением кислорода. Эти изменения также существенны у детей первых месяцев жизни [44].

Инсuffлированный CO₂ быстро поглощается через брюшину, приводя к увеличению содержания углекислого газа в организме. McHoney [42] обнаружил, что маленькие дети поглощают быстрее и больше углекислого газа, чем взрослые дети, потому что площадь брюшины младенцев относительно больше. Если вентиляция не будет увеличена в ходе инсuffляции CO₂, то парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (раCO₂) повышается до 125% от базового уровня, приводя к гиперкарбии и дыхательному ацидозу. Этого можно избежать, увеличивая минутную вентиляцию до 50-75% [70]. Поэтому во время проведения длинных процедур рекомендуется более частое определение газов крови [35]. Было показано, что почти у 90% младенцев существовала необходимость коррекции искусственной вентиляции легких во время пневмоперитонеума для поддержания нормокарбии [3]. Использование положительного давления в конце выдоха (РЕЕР) улучшает легочный газовый обмен, но приводит к увеличению внутригрудного давления, которое вместе с карбоперитонеумом ведет к дальнейшему уменьшению сердечного выброса [37].

Новорожденные более чувствительны к торакоскопии, чем к лапароскопии. Пневмоторакс почти всегда

требует искусственной вентиляции легких с более высокой кислородной фракцией и сопровождается большим объемом внутривенной инфузии [30]. Прямое давление газа на легкие и сердце может более интенсивно ослабить газообмен и сердечный выброс. Хирургические показания для торакоскопии, такие как атрезия пищевода и трахеопищеводный свищ, являются отягчающими обстоятельствами, потому что часть объема дыхания теряется через свищ до тех пор, пока он не лигирован. Некоторые авторы предлагают однолѳочную вентиляцию при выполнении торакоскопии у младенцев, чтобы избежать высокого давления газа в грудной клетке. Вентиляция одного легкого имеет преимущество обеспечения хорошего простора для выполнения хирургического вмешательства без потребности механической ретракции лёгкого [22]. Однако, монопульмональная вентиляция при выполнении торакоскопических операций очень редко описывалась у новорожденных и сопровождалась техническими трудностями. Во-первых, эндотрахеальные двухпросветные трубки не имеют приспособленного размера для маленьких детей. Во-вторых, использование бронхиального блокирования несет риск смещения блокаатора, вызывая обструкцию трахеи из-за небольшого диаметра воздухоносных путей. Повреждение бронха баллоном катетера Fogarty является другим риском окклюзии [22]. Таким образом, вентиляция одного легкого при проведении торакоскопии у маленьких детей создает гораздо больше проблем, чем вентиляция двух лёгких [50]. Важно отметить, что инсуффляция газа в плевральную полость, которая требуется, чтобы получить частичную компрессию легкого, чаще всего достигается на фоне умеренного давления вдоха, безвредного для обеспечения эффективного газообмена.

Выделительная система и почки

Клинические и экспериментальные исследования подтвердили, что у взрослых пневмоперитонеум приводит к зависимому от внутрибрюшного давления уменьшению почечного кровотока, продукции мочи и клубочковой фильтрации [11, 34]. Было предложено несколько гипотез происхождения этих явлений, таких как сжатие почечной вены и паренхимы почки. Сокращение на 92% кровотока в нижней полой вене у крыс привело к заключению, что изменения почечной функции на фоне карбоперитонеума были вызваны сжатием венных сосудов [34]. Дополнительные убедительные доказательства воздействия пневмоперитонеума на почечную функцию связаны с прямой компрессией почек [56] и выбросом катехоламинов, играющих дополнительную роль. Пневмоперитонеум был также связан с существенным увеличением выброса вазоконстриктора эндотелина в ответ на сжатие почечной вены [21].

Gomez Dammeier [17] подтвердил уменьшение выработки мочи во время лапароскопических процедур у 30 детей. Младенцы младше 1 года демонстрировали олигурию, нечувствительную к внутривенному введению жидкости. Диурез восстанавливался в течение 6 ч после десуффляции CO₂ и не сопровождался ростом концентрации в крови креатинина. Авторы пришли к заключению, что нет никакого негативного воздействия пневмоперитонеума на долгосрочную почечную функцию, но в тоже время отметили, что расчет вводимой жидкости во время лапароскопических процедур у маленьких детей не должен быть основан на измерении объема мочи. Применение плазмозамещающих растворов позволяет нормализовать сердечную продукцию, но не улучшает нарушенную почечную функцию и клубочковую фильтрацию [23].

Эти выводы были сделаны у так или иначе здоровых детей. Воздействие пневмоперитонеума на детей с нарушенной почечной функцией полностью пока не изучено.

Пищеварительная система

Уменьшение кровотока на 54% в желудке, 32% в тощей кишке и 44% в толстой кишке было идентифи-

цировано у взрослых [59]. Увеличение абдоминального давления более 15 мм рт.ст. может привести к клинически значимому ухудшению кровотока и функции паренхиматозных органов брюшной полости, которые были подтверждены увеличенной активностью печеночных ферментов [1]. Напротив, Meierhenrich [45] обнаружил увеличение печеночного кровотока, применяя пневмоперитонеум с давлением 12 мм рт.ст. Существует предположение, что длительное увеличение ВБД может привести к венозному застою в стенке кишечника, венозной гипертензии и отеку кишки [32].

Центральная нервная система и внутричерепное давление

De Waal [9] определил эффект воздействия CO₂ на оксигенацию мозга и мозговой кровотока, используя инфракрасную спектроскопию. Церебральный объем крови и кислородное насыщение были увеличены больше чем 10 мин после десуффляции. Внутричерепное давление оставалось нормальным. Авторы пришли к заключению, что превентивная гипервентиляция во время проведения карбоперитонеума могла бы противодействовать воздействию CO₂ на мозговую гемодинамику. Однако, Huetteman и соавт. [26] рассматривают такие эффекты, как часть мозговой саморегуляции, независимой от гиперкапнии.

Увеличение внутричерепного давления от 9 до 60 мм рт.ст. наблюдалось в течение 10 мин у взрослых пациентов с травмой головы, подвергшихся лапароскопии [48]. На основании этих данных лапароскопия не рекомендуется у взрослых пациентов с черепно-мозговой травмой. Сообщений об использовании лапароскопии у детей с травмой головы недостаточно. Однако, Uzzo [67] наблюдал увеличение внутричерепного давления до 35 мм рт.ст. у детей с вентрикулоперитонеальными шунтами в ходе выполнения лапароскопии. Другое исследование, однако подтвердило, что дети с шунтами хорошо переносят лапароскопическую хирургию [33, 69].

Иммунная система

Снижение уровня цитокинов (интерлейкинов IL-1, IL-6, С-реактивного белка) и сохранение клеточного иммунитета после лапароскопии показано в многочисленных исследованиях у взрослых [51]. Ure [66] использовал экспериментальную модель и наблюдал снижение выброса IL-6 в брюшную полость. Применение CO₂ в сравнении с воздухом приводило к одинаковым эффектам. Авторы пришли к заключению, что лапароскопический подход и использование CO₂ могут снижать иммунные реакции. Результаты другого клинического исследования [52] продемонстрировали, что сниженный выброс цитокинов, связанных с лапароскопией, происходит из-за понижения pH брюшной полости.

Несколько исследований сравнили выброс воспалительных цитокинов в кровь после лапароскопии в сравнении с открытой хирургией у детей. Fujimoto [13, 14] наблюдал существенное снижение в сыворотке крови уровня IL-6 после лапароскопической нефрэктомии, пилоромиотомии и других операций у новорожденных и сравнил их с лапаротомией. Оказалось, что уровень IL-6 оказался выше в лапароскопической группе. Самые высокие различия были обнаружены через 4 ч после операции. Уровень IL-6 возвращался к нормальному значению после 48 ч в обеих группах.

Однако, Bozkurt [6] не увидел различия в концентрации стрессовых гормонов и интерлейкина IL-6 у детей, которые подверглись лапароскопии для лечения острой боли в животе. В исследовании McHoney [45] проведено сравнение иммунной реакции в течение лапароскопической и открытой фундопликации у детей. Иммунодепрессия была немного меньше после лапароскопии, но уровень воспалительных цитокинов был подобен в обеих группах.

Пневмоперитонеум может изменить реакцию брюшины у септических пациентов. Najjri [20] обнаружили повышение α-TNF, IL-6 и признаки клеточной депрес-

сии в иммунных клетках брюшины. Однако, фундаментальных исследований в области воздействия пневмоперитонеума у детей с абдоминальным сепсисом недостаточно.

Минимально инвазивная хирургия детей первых трех месяцев жизни и врожденные пороки сердца

Сердечные аномалии у новорожденных, как первоначально полагалось, были противопоказанием к эндоскопическим операциям, главным образом, потому что было мало известно об эффектах инсuffляции CO₂ на гемодинамику новорожденных. С появлением более сложных эндоскопических процедур, таких как торакоскопическая реконструкция атрезии пищевода, лапароскопический дуоденальный анастомоз, которые очень часто сопровождаются аномалиями развития сердца, хирурги, вероятно, должны столкнуться с большим количеством новорожденных с сочетанными сердечными аномалиями.

С накоплением опыта страх перед отрицательным воздействием карбоперитонеума и карботоракса на младенцев значительно уменьшился. Достаточно сказать, что газовая эмболия при производстве минимально инвазивных процедур у новорожденных до сих пор не описывалась. Кроме того, случайно не замеченные до операции пороки сердца не приводили у новорожденных к катастрофе и отрицательным эффектам. Последним доводом в пользу возможности широкого использования эндохирургии является то, что все больше младенцев подвергается видео-ассистированным операциям на самом сердце и сосудах [36, 47].

Van der Zee [68] впервые определил безопасность эндоскопических операций у новорожденных с сердечными пороками. В своем ретроспективном исследовании он продемонстрировал отсутствие отрицательного воздействия минимально инвазивной хирургии на состояние пациентов.

Дооперационная оценка важна, чтобы исключить рискованные ситуации, такие как:

1. дуктус-зависимый системный кровоток у пациентов с коарктацией аорты, критическим аортальным стенозом и гипоплазией левых отделов сердца

2. дуктус-зависимый лёгочный кровоток у больных с атрезией лёгочной атрезии и тетрадой Фалло.

В этих случаях предпочтительно произвести первоначально радикальную либо паллиативную коррекцию порока развития сердца, а затем выполнить эндоскопическую операцию.

Большинство других аномалий относительно безопасны для производства минимально инвазивных процедур у новорожденных и детей первых 3-х месяцев жизни [71].

В дополнение к общему наркозу с интубацией трахеи и искусственной вентилиацией легких, специально для пациентов с сердечными аномалиями рекомендуется использование регионарной анестезии для того, чтобы обеспечить соответствующий периоперационный контроль за болью. В настоящее время региональная анестезия все шире используется для контроля боли в

ходе эндоскопической хирургии, потому что сопровождается меньшими гемодинамическими реакциями, чем после использования опиатов [8, 41]. Это приводит к быстрому послеоперационному восстановлению пациентов с меньшим количеством побочных эффектов в виде дыхательной депрессии.

В заключение, необходимо отметить, что большинство сердечных аномалий совместимо с минимально инвазивной хирургией у новорожденных за исключением дуктус-зависимых врожденных пороков сердца.

Злокачественные опухоли и минимально инвазивная хирургия

Изменение свойств защитных механизмов организма под воздействием CO₂ может иметь прямое влияние на поведение раковой клетки. Данные исследований Schmidt [61], проведенные в пробирках, показали, что CO₂ в сравнении с воздухом и гелием значительно угнетает пролиферацию клеток нейробластомы, гепатобластомы, гепатоцеллюлярной карциномы и лимфомы в течение максимум 4 дней. Iwanaka [28] исследовал поведение клеток нейробластомы после CO₂-пневмоперитонеума с использованием экспериментальной модели нейробластомы у лабораторного животного. Рост опухоли и отдаленный метастаз были одинаковы у животных после карбоперитонеума и лапаротомии. В этом исследовании опухоль оставалась нетронутой.

Клинически подтвержденных изменений поведения опухолевых клеток при использовании эндоскопических методов у детей до сих пор не публиковалось. Японское Общество детской хирургии [27] не подтвердило рост метастазов в области лапаропортов у 129 детей с различными типами злокачественных опухолей. Однако, долгосрочное выживание и рецидивы у детей с раком остаются до сих пор не исследованными.

Резюмируя вышеизложенное, определенные физиологические ответы на эндоскопическую хирургию иначе переносятся новорожденными и детьми раннего грудного возраста. Сердечно-сосудистый ответ на пневмоперитонеум является, главным образом, результатом увеличения ВВД, поглощения углекислого газа и нейрогуморальной стимуляции сердечно-сосудистого русла. Пневмоперитонеум у младенцев изменяет сердечный ритм, артериальное давление, конечнo-систолический и диастолический объем левого желудочка. Уменьшается также выработка мочи, снижается насыщение кислородом головного мозга и изменяется мозговой кровоток. В сравнении с открытой хирургией, сохраняется либо быстро восстанавливается послеоперационная иммунная функция. Эффекты у детей с особыми условиями, такими как сепсис, рак, или врожденные пороки сердца остаются до конца не исследованными.

Таким образом, у новорожденных и младенцев во время минимально инвазивной хирургии могут ожидать изменения со стороны жизненно важных систем организма, однако они будут хорошо переносимы ими. Детские хирурги должны и далее исследовать патофизиологические последствия и неблагоприятные эффекты эндоскопических процедур у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andrei V.E., Schein M., Margolis M., et al. Liver enzymes are commonly elevated following laparoscopic cholecystectomy: is elevated intra-abdominal pressure the cause? // *Dig Surg.* — 1998. — Vol. 15. — P. 256-259.
2. Bailey J., Shapiro M.J. Abdominal compartment syndrome. // *Crit Care.* — 2000. — Vol. 4. — P. 23-29.
3. Bannister C.F., Brosius K.K., Wulkan M. The effect of insufflation pressure on pulmonary mechanics in infants during laparoscopic surgical procedures. // *Paediatr Anaesth.* — 2003. — Vol. 13. — P. 785-189.
4. Bax N.M., Ure B.M., van der Zee D.C., et al. Laparoscopic duodenoduodenostomy for duodenal atresia. // *Surg Endosc.* — 2001. — Vol. 15. — P. 217.
5. Bax N.M. Ten years of maturation of endoscopic surgery

- in children. Is the wine good? // *J Pediatr Surg.* — 2004. — Vol. 39. — P. 146-151.
6. Bozkurt P., Kaya G., Yeker Y., et al. Arterial carbon dioxide markedly increases during diagnostic laparoscopy in portal hypertensive children. // *Anesth Analg.* — 2002. — Vol. 95. — P. 1236-1240.
7. Bozkurt P., Kaya G., Yeker Y., et al. The cardiorespiratory effects of laparoscopy procedures in infants. // *Anaesthesia.* — 1999. — Vol. 54. — P. 832-834.
8. Collins L.M., Vaghadia H. Regional anesthesia for laparoscopy. // *Anesthesiol Clin North America.* — 2001. — Vol. 19. — P. 43-55.
9. de Waal E.E.C., de Vries J.W., Kruitwagen C.L.J.J., et al. The effects of low-pressure carbon dioxide pneumoperitoneum

- on cerebral oxygenation and cerebral blood volume in children. // *Anesth Analg.* — 2002. — Vol. 94. — P. 500-505.
10. de Waal E.E.C., Kalkman C.J. Haemodynamic changes during low-pressure carbon dioxide pneumoperitoneum in young children. // *Paediatr Anaesth.* — 2003. — Vol. 13. — P. 18-25.
 11. Dunn M.D., McDougall E.M. Laparoscopic considerations. // *Renal Physiol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 609-614.
 12. Esposito C., Ascione G., Garipoli V., et al. Complications of pediatric laparoscopic surgery. // *Surg Endosc.* — 1997. — Vol. 11. — P. 655-657.
 13. Fujimoto T., Lane G.J., Segawa O., et al. Laparoscopic extramucosal pyloromyotomy versus open pyloromyotomy for infantile hypertrophic pyloric stenosis: which is better? // *J Pediatr Surg.* — 1999. — Vol. 34. — P. 370-372.
 14. Fujimoto T., Segawa O., Lane G.J., et al. Laparoscopic surgery in newborn infants. // *Surg Endosc.* — 1999. — Vol. 13. — P. 773-777.
 15. Gentili A., Iannettone C.M., Pigna A., et al. Cardiocirculatory changes during videolaparoscopy in children: an echocardiographic study. // *Paediatr Anaesth.* — 2000. — Vol. 10. — P. 399-406.
 16. Georgeson K. Minimally invasive surgery in neonates. // *Semin Neonatol.* — 2003. — Vol. 8. — P. 243-248.
 17. Gomez Dammeier B.H., Karanik E., et al. Anuria during pneumoperitoneum in infants and children: a prospective study. // *J Pediatr Surg.* — 2005. — Vol. 40. — P. 1454-1458.
 18. Gray R.I., Ott D.E., Henderson A.C., et al. Severe local hypothermia from laparoscopic gas evaporative jet cooling: a mechanism to explain clinical observations. // *JSL.* — 1999. — Vol. 3. — P. 171-177.
 19. Gueugniaud P.Y., Abisseror M., Moussa M., et al. The hemodynamic effects of pneumoperitoneum during laparoscopic surgery in healthy infants: assessment by continuous esophageal aortic blood flow echo-Doppler. // *Anesth Analg.* — 1998. — Vol. 86. — P. 290-293.
 20. Hajri A., Mutter D., Wack S., et al. Dual effect of laparoscopy on cell-mediated immunity. // *Eur Surg Res.* — 2006. — Vol. 32. — P. 261-266.
 21. Hamilton B.D., Chow G.K., Inman S.R., et al. Increased intra-abdominal pressure during pneumoperitoneum stimulates endothelin release in a canine model. // *J Endourol.* — 1998. — Vol. 12. — P. 193-197.
 22. Hammer G.B., Harrison T.K., Vricella L.A., et al. Single lung ventilation in children using a new paediatric bronchial blocker. // *Paediatr Anaesth.* — 2002. — Vol. 12. — P. 69-72.
 23. Harman P.K., Kron I.L., McLachlan H.D., et al. Elevated intraabdominal pressure and renal function. // *Ann Surg.* — 1982. — Vol. 196. — P. 594-597.
 24. Hazebroek E.J., Schreve M.A., Visser P., et al. Impact of temperature and humidity of carbon dioxide pneumoperitoneum on body temperature and peritoneal morphology. // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* — 2002. — Vol. 12. — P. 355-364.
 25. Hirvonen E.A., Nuutinen L.S., Kauko M. Hemodynamic changes due to Trendelenburg positioning and pneumoperitoneum during laparoscopic hysterectomy. // *Acta Anaesthesiol Scand.* — 1995. — Vol. 39. — P. 949-955.
 26. Huettemann E., Terborg C., Sakka S.G., et al. Preserved CO₂ reactivity and increase in middle cerebral arterial blood flow velocity during laparoscopic surgery in children. // *Anesth Analg.* — 2002. — Vol. 94. — P. 255-258.
 27. Iwanaka T., Arai M., Yamamoto H., et al. No incidence of port-site recurrence after endosurgical procedure for pediatric malignancies. // *Pediatr Surg Int.* — 2003. — Vol. 19. — P. 200-203.
 28. Iwanaka T., Arya G., Ziegler M.M. Minimally invasive surgery does not improve the outcome in a model of retroperitoneal murine neuroblastoma. // *Pediatr Surg Int.* — 1998. — Vol. 13. — P. 149-153.
 29. Junghans T., Modersohn D., Dorner F., et al. Systematic evaluation of different approaches for minimizing hemodynamic changes during pneumoperitoneum. // *Surg Endosc.* — 2006. — Vol. 20. — P. 763-769.
 30. Kalfa N., Allal H., Raux O., et al. Tolerance of laparoscopy and thoracoscopy in neonates. // *Pediatrics.* — 2005. — Vol. 116. — P. 785-791.
 31. Kalfa N., Allal H., Raux O., et al. Multicentric assessment of the safety of neonatal videosurgery. // *Surg Endosc.* — 2007. — Vol. 21. — P. 303-308.
 32. Kaya Y., Coskun T., Demir M.A., et al. Abdominal insufflation-deflation injury in small intestine in rabbits. // *Eur J Surg.* — 2002. — Vol. 168. — P. 410-417.
 33. Kimura T., Nakajima K., Wasa M., et al. Successful laparoscopic fundoplication in children with ventriculoperitoneal shunts. // *Surg Endosc.* — 2002. — Vol. 16. — P. 215.
 34. Kirsch A.J., Hensle T.W., Chang D.T. Renal effects of CO₂ insufflation: oliguria and acute renal dysfunction in a rat model. // *Urology.* — 1994. — Vol. 43. — P. 453-459.
 35. Laffon M., Gouchet A., Sitbon P., et al. Difference between arterial and end-tidal carbon dioxide pressures during laparoscopy in paediatric patients. // *Can J Anaesth.* — 1998. — Vol. 45. — P. 561-563.
 36. Le Bret E., Papadatos S., Folliguet T., et al. Interruption of patent ductus arteriosus in children: Robotically assisted versus video thoracoscopic surgery. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* — 2002. — Vol. 123. — P. 973-976.
 37. Luz C.M., Polarz H., Bohrer H., et al. Hemodynamic and respiratory effects of pneumoperitoneum and PEEP during laparoscopic pelvic lymphadenectomy in dogs. // *Surg Endosc.* — 1994. — Vol. 8. — P. 25-27.
 38. Lynch F.P., Ochi T., Scully J.M., et al. Cardiovascular effects of increased intra-abdominal pressure in newborn piglets. // *J Pediatr Surg.* — 1974. — Vol. 9. — P. 621-626.
 39. Manner T., Aantaa R., Alanen M. Lung compliance during laparoscopic surgery in paediatric patients. // *Paediatr Anaesth.* — 1998. — Vol. 8. — P. 25-29.
 40. Mattioli G., Montobbio G., Pini Prato A., et al. Anesthesiologic aspects of laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux in children with chronic respiratory and gastroenterological symptoms. // *Surg Endosc.* — 2003. — Vol. 17. — P. 559-566.
 41. McGahren E.D., Kern J.A., Rofgers B.M. Anesthetic techniques for pediatric thoracoscopy. // *Ann Thorac Surg.* — 1995. — Vol. 60. — P. 927-930.
 42. McHoney M., Corizia L., Eaton S., et al. Carbon dioxide elimination during laparoscopy in children is age dependent. // *J Pediatr Surg.* — 2003. — Vol. 38. — P. 105-110.
 43. McHoney M., Eaton S., Wade A., et al. Inflammatory response in children after laparoscopic vs open Nissen fundoplication: randomized controlled trial. // *J Pediatr Surg.* — 2005. — Vol. 40. — P. 908-913.
 44. McHoney M.C., Corizia L., Eaton S., et al. Laparoscopic surgery in children is associated with an intraoperative hypermetabolic response. // *Surg Endosc.* — 2006. — Vol. 20. — P. 452-457.
 45. Meihenrich R., Gauss A., Vandenesch P., et al. The effects of intraab- dominally insufflated carbon dioxide on hepatic blood flow during laparoscopic surgery assessed by transesophageal echocardiography. // *Anesth Analg.* — 2005. — Vol. 100. — P. 340-347.
 46. Minczak B.M., Wolfson M.R., Santamore W.P., Shaffer T.H. Developmental changes in diastolic ventricular interaction. // *Pediatr Res.* — 1988. — Vol. 23. — P. 466-469.
 47. Miyaji K., Hannan R.L., Ojito J., et al. Video-assisted cardioscopy for intraventricular repair in congenital heart disease. // *Ann Thorac Surg.* — 2000. — Vol. 70. — P. 730-733.
 48. Mobbs R.J., Yang M.O. The dangers of diagnostic laparoscopy in the head injured patient. // *J Clin Neurosci.* — 2002. — Vol. 9. — P. 592-593.
 49. Moore S.S., Green C.R., Wang F.L., et al. The role of irrigation in the development of hypothermia during laparoscopic surgery. // *Am J Obstet Gynecol.* — 1997. — Vol. 176. — P. 598-602.
 50. Muralidhar K., Shetty D.P. Ventilation strategy for video-assisted thoracoscopic clipping of patent ductus. // *Paediatr Anaesth.* — 2001. — Vol. 11. — P. 45-48.
 51. Neudecker J., Sauerland S., Neugebauer E., et al. The European Association for Endoscopic Surgery clinical practice guideline on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. // *Surg Endosc.* — 2002. — Vol. 6. — P. 1121-1143.
 52. Neuhaus S.J., Watson D.I., Ellis T., et al. Metabolic and immunologic consequences of laparoscopy with helium or carbon dioxide insufflation: a randomized clinical study. // *ANZ J Surg.* — 2001. — Vol. 71. — P. 447-452.
 53. Osthaus W.A., Huber D., Beck C., et al. Correlation of oxygen delivery with central venous oxygen saturation, mean arterial pressure and heart rate in piglets. // *Paediatr Anaesth.* — 2006. — Vol. 16. — P. 944-947.
 54. Ott D.E. Laparoscopic hypothermia. // *J Laparoendosc Surg.* — 1991. — Vol. 1. — P. 127-131.
 55. Peters C.A. Complications in pediatric urological laparoscopy: results of a survey. // *J Urol.* — 1996. — Vol. 155. — P. 1070-1073.
 56. Razvi H.A., Fields K.L.D., Vargas J.C., et al. Oliguria during laparoscopic surgery: evidence for direct renal parenchymal compression as an etiologic factor. // *J Endourol.* — 1996. — Vol. 10. — P. 1-4.
 57. Romero T., Covell J., Friedman W.F. A comparison of pressure-volume relations of the fetal, newborn, and adult heart. // *Am J Physiol.* — 1972. — Vol. 222. — P. 1285-1290.

58. *Rothenberg S.S.* Thoracoscopic repair of a tracheoesophageal fistula in a neonate. // *Pediatr Endosurg Innovative Tech.* — 2000. — Vol. 4. — P. 150-156.
59. *Schilling MK, Redaelli C, Krähenbühl L, et al.* Splanchnic microcirculatory changes during CO₂ laparoscopy. // *J Am Coll Surg.* — 1997. — Vol. 184. — P. 378-382.
60. *Schleifer W, Bissinger U, Guggenberger H, Heuser D.* Variance of cardiorespiratory parameters during gynaecological surgery with CO₂-pneumoperitoneum. // *Endosc Surg Allied Technol.* — 1995. — Vol. 3. — P. 167-170.
61. *Schmidt A.I., Reismann M., Kübler J.F., et al.* Exposure to carbon dioxide and helium alters in vitro proliferation of pediatric tumor cells. // *Pediatr Surg Int.* — 2006. — Vol. 22. — P. 72-77.
62. *Suempelmann R., Schuerholz T., Marx G., et al.* Haemodynamic, acid-base and blood volume changes during prolonged low pressure pneumoperitoneum in rabbits. // *Br J Anaesth.* — 2006. — Vol. 96. — P. 563-568.
63. *Sümpelmann R., Schuerholz T., Marx G., et al.* Hemodynamic changes during acute elevation of intraabdominal pressure in rabbits. // *Paediatr Anaesth.* — 2006. — Vol. 16. — P. 1262-1267.
64. *Ure B., Suempelmann R., Metzelder M., et al.* Physiological responses to endoscopic surgery in children. // *Seminars in Pediatric Surgery.* — 2007. — Vol. 16. — P. 217-223.
65. *Ure B.M., Bax N.M.A., van der Zee D.C.* Laparoscopy in infants and children: a prospective study on feasibility and the impact on routine surgery. // *J Pediatr Surg.* — 2000. — Vol. 35. — P. 1170-1173.
66. *Ure B.M., Niewold T.A., Bax N.M.A., et al.* Peritoneal, systemic, and distant organ immune responses are reduced by a laparoscopic approach and carbon dioxide vs air. // *Surg Endosc.* — 2002. — Vol. 16. — P. 836-842.
67. *Uzzo R.G., Bilsky M., Miminberg D.T., et al.* Laparoscopic surgery in children with ventriculoperitoneal shunts: effect of pneumoperitoneum on intracranial pressure—preliminary experience. // *Urology.* — 1997. — Vol. 49. — P. 753-757.
68. *Van der Zee D., Bax K., Sreeram N., et al.* Minimal Access Surgery in Neonates with Cardiac Anomalies. // *Pediatric Endosurgery & Innovative Techniques.* — 2003. — Vol. 7. — P. 233-236.
69. *Walker D.H., Langer J.C.* Laparoscopic surgery in children with ventriculoperitoneal shunts. // *J Pediatr Surg.* — 2000. — Vol. 35. — P. 1104-1105.
70. *Wedgewood J., Doyle E.* Anaesthesia and laparoscopic surgery in children. // *Paediatr Anaesth.* — 2001. — Vol. 11. — P. 391-399.
71. *Wulkan M.L., Vasudevan S.A.* Is end-tidal CO₂ an accurate measure of arterial CO₂ during laparoscopic procedures in children and neonates with cyanotic congenital heart disease? // *J Pediatr Surg.* — 2001. — Vol. 36. — P. 1234-1236.
72. *Wurst H., Schulte-Steinberg H., Finsterer U.* Pulmonary CO₂ elimination in laparoscopic cholecystectomy. A clinical study. // *Anaesthesist.* — 1993. — Vol. 42. — P. 427-434.

Информация об авторах: Козлов Юрий Андреевич — заведующий центром, к.м.н., 664007, Иркутск, ул. Советская, 57, тел. (3952) 291635, 291566, e-mail: yurierz@hotmail.com; Новожилов Владимир Александрович — главный врач, заведующий кафедрой, д.м.н.; Ковалев Виталий Михайлович — врач.

© БЕЛИНОВ Н.В. — 2013
УДК 616.718.42-001.5-089.84

ЭВОЛЮЦИЯ ОПЕРАТИВНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ ШЕЙКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Николай Владимирович Белинов

(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин)

Резюме. В статье рассмотрена одна из наиболее значимых проблем современной травматологии и ортопедии — переломы шейки бедренной кости. Представлена статистика переломов шейки бедренной кости в Российской Федерации и за рубежом. Рассмотрены основные этапы развития металлоостеосинтеза переломов шейки бедренной кости наиболее распространенными металлоконструкциями от трехлопастного гвоздя до современных фиксаторов и эндопротезирования тазобедренного сустава. Затронуты вопросы тактики, и вопросы консервативного метода лечения переломов шейки бедренной кости.

Ключевые слова: перелом шейки бедра, металлоостеосинтез.

EVOLUTION OF SURGICAL TREATMENT METHODS OF FEMORAL NECK FRACTURES

N. V. Belinov

(Chita State Medical Academy, Russia)

Summary. The paper describes one of the most important problems in modern traumatology and orthopedics. It is a fracture of the femoral neck. Statistics of femoral neck fractures in the Russian Federation and abroad is presented. There are considered the main stages of the development of metal osteosynthesis of femoral neck fractures using most common metal structures from the three-bladed nail to modern fixators and hip replacement. The issues of tactics and issues of conservative treatment of fractures of the femoral neck are discussed.

Key words: fracture of the femoral neck, metal osteosynthesis.

В настоящее время отмечается неуклонный рост количества переломов шейки бедренной кости, что можно связать с увеличением продолжительности жизни с одной стороны и развитием системного остеопороза с наиболее частой локализацией процесса в проксимальном отделе бедренной кости с другой стороны. По данным ВОЗ, в 90% случаев у пациентов пожилого возраста переломы шейки бедренной кости происходят на фоне остеопороза [7, 21, 32]. Согласно мировой статистике каждая третья женщина и каждый восьмой мужчина в мире страдают остеопорозом [5, 37, 38]. По данным отечественных авторов, в России количество переломов шейки бедренной кости составляет 61 случай на 100 тыс. человек, с возрастом количество переломов увеличивается и достигает максимума

среди пациентов старше 75 лет — 230 на 100 тыс. человек [29]. По другим данным, переломы проксимального отдела бедренной кости наблюдаются ежегодно в 100,9 случаев на 100 тыс. человек, с возрастом риск получить перелом увеличивается: в 50 лет он составляет 1,8%, в 60 лет — 4%, в 70 лет — 18%, в 90 лет — 24% [27].

Данная проблема особенно остра в Восточной Сибири. Так в республике Бурятия частота переломов проксимального отдела бедренной кости у лиц старше 50 лет составила 94,6 для мужчин и 121,2 для женщин [3], а в Иркутской области 101,4 у мужчин и 153,1 у женщин на 100000 человек [18,19,20].

В Европе за последние 30 лет частота переломов шейки бедренной кости увеличилась в 2 раза и неуклон-

но продолжает расти. Следует отметить, что у пациентов моложе 50 лет количество переломов значительно меньше, чем у пациентов преклонного возраста. Так, в возрасте 80 лет отмечается 1200 переломов на 100 тыс. женщин и 400 переломов на 100 тыс. мужчин. Многочисленные исследования указывают, что количество переломов у мужчин в 2-3 раза меньше, чем у женщин одной и той же возрастной группы [16,21]. В США по данным разных авторов ежегодно переломам проксимального отдела бедренной кости получают 250 тыс. человек. При этом отмечается ежегодная тенденция к увеличению, и по прогнозам ряда авторов к 2040 году количество переломов увеличится в 2 раза [6,22]. Во Франции в среднем ежегодно 56 тыс. человек получают перелом шейки бедренной кости. Так же отмечается тенденция — с увеличением возраста увеличивается число пациентов с данным типом перелома [26,29].

Неутешительными представляются и результаты лечения переломов шейки бедренной кости. Так, по сообщению ряда отечественных авторов, при переломах шейки бедренной кости, а так же при проведении металлоостеосинтеза нарушается кровоснабжение проксимального отдела бедра, что приводит к развитию асептического некроза головки или формированию ложного сустава шейки в 18-35% случаев [15,24,34]. По другим данным, неудовлетворительные результаты оперативного лечения медальных переломов шейки бедренной кости составляют 23-57% [14,24,33,46]. По данным В.В. Ключевского, осложнения после металлоостеосинтеза шейки бедра составляют 41,8%. Из них в 23,6% отсутствует консолидация костных отломков, в 18,4% развивается асептический некроз головки бедренной кости [14,29,30].

Консервативные методы лечения переломов шейки бедренной кости проводят достаточно редко и их следует считать вынужденной мерой. К тому же они имеют еще более удручающую статистику: смертность в стационаре у больных с переломами шейки бедренной кости при оперативном лечении составляет 5%, при консервативном лечении от 21% до 33,4% [14,22]. По другим данным, при консервативных методах лечения переломов шейки бедренной кости у пациентов пожилого возраста летальность через 6 месяцев достигает 80% [23, 30].

В настоящее время общепризнанно, что все переломы шейки бедренной кости подлежат оперативному лечению по жизненным показаниям за исключением общего тяжелого состояния пациента при декомпенсации сердечно-сосудистой и дыхательной систем, полиорганной недостаточности и онкологических заболеваниях в стадии декомпенсации. Однако дискуссии продолжают в отношении сроков оперативного вмешательства и по типам металлоконструкций, которые используются для остеосинтеза [16,41,43]. Нерешенным остается вопрос, какой метод лечения субкапитальных переломов шейки бедренной кости является наиболее эффективным: остеосинтез шейки бедренной кости или эндопротезирование тазобедренного сустава. В настоящий момент есть как сторонники, так и противники первичного эндопротезирования тазобедренного сустава при субкапитальных переломах шейки бедра. [9,25,44].

Различают два основных метода металлоостеосинтеза шейки бедренной кости: закрытый и открытый. Открытый метод выполняется крайне редко при невозможности вправления отломков закрытым путем или при интерпозиции капсулы между отломками. Закрытый метод остеосинтеза проводится без вскрытия тазобедренного сустава [1,13].

Впервые остеосинтез шейки бедренной кости спицей был выполнен Langenbeck в 1850 году. В последующем технологию остеосинтеза спицами усовершенствовал Knowles (1954), применив четыре спицы [6,28]. В отечественной литературе широко освещен остеосинтез шейки бедренной кости пучком спиц. Биомеханическое обоснование остеосинтеза пучком спиц основано на достаточно прочной фиксации костных отломков в

сочетании с минимальным повреждением костной ткани [4,11,31]. Российскими исследователями предложено значительное количество спиц различного диаметра и методы их введения. Рекомендовано проведение спиц через компактный слой шейки бедра веерообразно, проведение спиц под углом к ее продольной оси. Наружные концы спиц рекомендовали оставлять над кожей, под кожей, под фасцией [11,30].

Многие авторы утверждают, что остеосинтез пучком спиц достаточно прочен и обеспечивает реабилитацию в раннем послеоперационном периоде и консолидацию костных отломков в последующем. В тоже время есть противники данного метода, которые считают, что остеосинтез спицами недостаточен жесток, а спицы, выступающие над кожей, являются входными воротами для инфекции [14,24].

Самым распространенным фиксатором невинтовой конструкции до недавнего времени был трехлопастной гвоздь без канала, предложенный Смит-Петерсеном в 1925 году. Johansson в 1934 году, учитывая трудности точного введения, модифицировал фиксатор, дополнив его центральным каналом для направляющей спицы [6,28]. А.В. Каплан предложил трехлопастной гвоздь со скользящей направляющей втулкой и «направляющий столик» для проведения центральной спицы [13]. В последующем для проведения гвоздя было предложено более 100 различных направителей и приемов введения [13,28]. Основным недостатком трехлопастного гвоздя принято считать частые случаи его миграции и вторичные варусные смещения отломков [13]. Для устранения ротационных смещений Ridell (1954) предложил четырехлопастной телескопируемый гвоздь с диафизарной накладкой [13].

Наряду с применением для остеосинтеза переломов шейки бедренной кости трехлопастного и четырехлопастного гвоздей в начале семидесятых годов прошлого столетия стали применять костные фиксаторы. Для остеосинтеза переломов шейки бедренной кости использовали гомотрансплантаты и гетеротрансплантаты. Гомотрансплантаты брали из гребня большеберцовой кости. Гетеротрансплантаты из кортикального слоя большеберцовой или бедренной кости телят. Остеосинтез осуществлялся, как правило, внесуставным способом [6].

Остеосинтез цанговым винтом с диафизарной накладкой применялся при субкапитальных переломах шейки бедренной кости. Особенностью остеосинтеза данной конструкцией являлась точная репозиция костных отломков, а также выбор идеального направления для введения винта в головку бедренной кости. Винт вводился на 5-6 мм выше оси шейки бедра. Особенно тщательно подбирались длина винта. Далее винт состыковывался с диафизарной накладкой, которую фиксировали к проксимальной части бедренной кости отдельными винтами [13].

В дальнейшем при свежих субкапитальных переломах шейки бедренной кости, для снижения риска развития васкулярного некроза и сокращения сроков консолидации переломов была предложена первичная межвертельная вальгизирующая остеотомия бедра с последующей медиализацией дистального фрагмента и фиксацией специальной конструкцией [6].

Для остеосинтеза шейки бедренной кости в 1968 году А. Сепо предложил трехплечный репонатор-фиксатор, состоящий из трех стержней. Основным недостатком данной конструкции ряд авторов считают значительное повреждающее действие губчатой кости с последующим асептическим некрозом головки бедра [12].

Динамический бедренный винт применяли при остеосинтезе базальных переломов шейки бедренной кости и при чрезвертельных переломах. Следует сказать, что динамический бедренный винт не оправдал тех надежд, которые на него возлагались. Остеосинтез (DHS) достаточно часто осложнялся миграцией винта и смещением костных отломков [8,41,43].

Остеосинтез шейки бедра у молодых пациентов спонгиозными, канюлированными винтами в последнее десятилетие получил наиболее широкое распространение. Тем не менее, при металлоостеосинтезе канюлированными винтами достаточно часто происходит миграция металлоконструкций и вторичное смещение отломков. [1,17,35,43].

В Российском Научном Центре «Восстановительная травматология и ортопедия» был разработан и внедрен в практику чрескостный остеосинтез переломов шейки бедренной кости спицевым аппаратом внешней фиксации. Авторами предложено пять компоновок аппарата Илизарова для остеосинтеза переломов шейки бедренной кости. Получены хорошие результаты лечения, по данной теме защищена кандидатская диссертация [30].

Оригинальный метод металлоостеосинтеза переломов проксимального отдела бедренной кости на фоне остеопороза предложил А.Ф. Лазарев пучком V-образно изогнутых спиц (в каждом пучке по три спицы). Авторы отмечают стабильную фиксацию отломков в проксимальном отделе бедренной кости даже при выраженном остеопорозе [16]. По другим данным, при остеосинтезе переломов шейки бедренной кости V-образно изогнутыми спицами неудовлетворительные результаты встречаются в 64,7% случаев [2].

Компрессионный металлоостеосинтез шейки бедренной кости конусообразным пучком спиц разработан и предложен Н.В. Белиновым. Остеосинтез проводился ослабленным пациентам из группы риска с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Получены хорошие результаты лечения, однако наличие спиц в подвентральной области требует дополнительного ухода и выполнение перевязок в течение длительного времени [4].

Оригинальный способ остеосинтеза шейки бедренной кости с несвободной костной аутопластикой разработан в РНИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена. Авторы предложили остеосинтез перелома шейки бедренной кости выполненный тремя канюлированными винтами дополнять костной аутопластикой кровоснабжаемым аутоаутопластикой из гребня подвздошной кости. Авторы утверждают, что при ширине питающей мышечно-сосудистой ножки 4 см её длина может составлять от 10 до 12 см. Это позволяет аутоаутопластикой пересадить в область шейки бедра с сохранением питающих его сосудов [27].

Перкутантный металлоостеосинтез переломов шейки бедренной кости 4 стержнями с двойной разно шаговой резьбой предложил Н.А. Шестерня и соавт. Авторы отметили хорошие результаты остеосинтеза, выполненные в ранние сроки (первые трое суток) после перелома [29].

Эндопротезирование тазобедренного сустава при субкапитальных переломах шейки бедренной кости в последние 20-30 лет заняло лидирующее положение. Тем не менее, органосохраняющие операции так же имеют право на существование, а у многих пациентов есть шанс после остеосинтеза получить консолидацию костных отломков и дожить до старости без протеза [9,25,44,45,46].

В последние 5-6 лет вновь усилился интерес к органосохраняющим операциям, появились новые металлоконструкции для остеосинтеза переломов проксимального отдела бедренной кости. Так в настоящее время немецкой фирмой «Konigsee Implantate» для остеосинтеза переломов проксимального отдела бедренной кости предложен ротационно-стабильный анкерный винт (RoSA). Последний имеет пластину с разными углами отклонения скользящего канала (122°, 129°, 136°, 143°), что позволяет оперировать пациентов с различными шеечно-диафизарными углами. Опорный винт диаметром 10 мм, длиной 50 мм, 70 мм, 90 мм и клинок, который вводят поверх опорного винта. По мнению разработчиков, RoSA является первым фиксатором, обеспечивающим одновременно принцип скольжения, компрессии и стабильности. Также отмечается устойчивость винта к нагрузкам и вращательным силам [48].

Фирма «B/BRAUN» предлагает использовать для остеосинтеза переломов проксимального отдела бедренной кости систему Targon FN [39]. Система состоит из бедренной пластины с угловой стабильностью, в которой имеется 4 канала для введения спонгиозных винтов под углом 130°. Диаметр спонгиозных винтов составляет 6,5 мм. В среднем рекомендуют вводить три винта. Пластина крепится к бедренной кости биокортикальными винтами диаметром 4,5 мм с угловой стабильностью. Телескопические винты обеспечивают контролируемую консолидацию перелома вдоль оси шейки без миграции металлоконструкций и травматизации мягких тканей. Блокировка проксимальных и дистальных винтов в блокировочной пластине повышает ротационную стабильность.

Таким образом, современный поиск решения проблемы хирургического лечения переломов шейки бедренной кости направлен на создание металлоконструкций, обеспечивающих динамическую фиксацию и высокую стабильность костных отломков, с одной стороны, и не повреждающих костную ткань и внутрикостную сосудистую сеть, с другой стороны. Не маловажное значение в лечении данной категории больных имеет своевременное назначение препаратов, улучшающих метаболизм костной ткани и повышающих минеральную плотность кости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анкин Л.Н., Анкин Н.Л. Травматология: европейские стандарты. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 495 с.
2. Ардашов И.П., Григорук А.А., Калашиников В.В. и др. Опыт лечения переломов шейки бедренной кости пучками V-образных спиц // Медицина в Кузбассе. — 2012. — Т. 11. №2. — С. 18-23.
3. Батудаева Т.И., Спасова Т.Е., Меньшикова Л.В. Частота переломов бедра и предплечья у лиц 50 лет и старше, проживающих в республике Бурятия // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. — 2011. — №1. — С. 35-39.
4. Белинов Н.В., Богомолов Н.И., Ермаков В.С. и др. Закрытый компрессионный остеосинтез при переломах шейки бедренной кости способом авторов // Вестник травматологии и ортопедии. — 2005. — №1. — С. 16-18.
5. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2005. — 171с.
6. Воскис Х.Я. Тазобедренный сустав и операции на нем. — М.: Медицина, 1966. — 131 с.
7. Гарри К., Генант, Купер С. и др. Рекомендации рабочей группы ВОЗ по обследованию и лечению больных с остеопорозом // Остеопороз и остеопатии. — 1990. — №4. — С. 2-6.
8. Гильфанов С.И., Ключевский В.В., Даниляк В.В. Внутренний остеосинтез вертельных переломов // Травматология и ортопедия России. — 2009. — №1 (51). — С. 86-90.
9. Гиришин С.Г. Клинические лекции по неотложной травматологии. — М.: Медицина, 2004. — 526 с.
10. Голик П.Н. Самоцентрирующийся направляющий спицы при остеосинтезе фрагментов шейки бедренной кости // Ортопедия травматология и протезирование. — 1988. — №9. — С. 67-68.
11. Гончаренко В.А., Лейкин М.Г. Биомеханическое обоснование металлоостеосинтеза спицами при переломах шейки бедренной кости // Ортопедия травматология и протезирование. — 1981. — №12. — С. 42-44.
12. Иванова И.У. Хирургическое лечение больных с субкапитальными переломами шейки бедра: дис. ...канд. мед. наук. — Петрозаводск, 1998. — 180 с.
13. Каплан А.В. Закрытые повреждения костей и суставов. — М.: Медицина, 1967. — 500 с.
14. Карев Д.Б., Карев Б.А., Болтрукевич С.И. и др. Ошибки и осложнения в лечении пациентов с медиальными переломами бедренной кости // Вестник Витебского ГМУ. — 2009. — Т. 8. №1. — С. 39-44.

15. Ключевский В.В., Самодай В.Г., Гильфанов С.И. Сравнительная характеристика результатов остеосинтеза медиальных переломов шейки бедренной кости в зависимости от возраста пациента, сроков с момента травмы до операции и вида фиксатора // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. — 2010. — Т. 3. №1. — С. 56-59.

16. Лазарев А.Ф., Солод Э.И., Рагозин А.О. и др. Лечение переломов проксимального отдела бедренной кости на фоне остеопороза // Вестник травматологии и ортопедии. — 2004. — №4. — С. 27-31.

17. Ломтатидзе Е.Ш., Волченко Д.В., Поцелуйко С.В. и др. Комплексная оценка результатов хирургического лечения внутрисуставных переломов шейки бедренной кости // Вестник травматологии и ортопедии. — 2005. — №3. — С. 11-15.

18. Меньшикова Л.В., Дзизинский А.А., Грудина О.В., Меньшиков М.Л. Эпидемиология остеопороза и остеопоротических переломов в Иркутской области // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. — 2003. — №3. — С. 61.

19. Меньшикова Л.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика остеопороза и его осложнений в Восточной Сибири // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). — 2003. — Т. 36. №1. — С. 103.

20. Меньшикова Л.В., Храмова Н.А., Еришова О.Б., Лесняк О.М. и др. Оценка факторов риска переломов проксимального отдела бедренной кости в России (по данным многоцентрового исследования) // Современные проблемы ревматологии. — 2005. — №2. — С. 41-44.

21. Родионова С.С., Колондаев А.Ф., Солод Э.И. Комбинированное лечение переломов шейки бедренной кости на фоне остеопороза // Русский медицинский журнал. — 2004. — Т. 12. №24. — С. 1388-1391.

22. Рыков А.Г. Хирургическая тактика и оказание специализированной помощи при переломах проксимального отдела бедренной кости больным пожилого и старческого возраста: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 2009. — 43с.

23. Савинцев А.М., Петров В.А. Консервативное лечение медиальных переломов шейки бедренной кости // Вестник Санкт-Петербургской государственной академии им. И.И. Мечникова. — 2009. — №1. — С. 183-186.

24. Самодай В.Г., Рыльков М.И., Брехов В.Л. и др. К вопросу о лечении закрытых переломов шейки бедра // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. — 2009. — Т. 2. №4. — С. 335-338.

25. Сиротко В.В., Никольский М.А., Железняк А.В. и др. Лечение переломов шейки бедренной кости: остеосинтез или протезирование // Новости хирургии. — 2009. — Т. 17. №4. — С. 185-193.

26. Скороглядов А.В., Бут-Гусаим А.Б., Коробушкин Г.В. и др. Остеосинтез в лечении переломов шейки бедра // Российский медицинский журнал. — 2008. — №4. — С. 53-55.

27. Тихилов Р.М., Карелкин В.В., Кочиш А.Ю. и др. Оригинальный способ остеосинтеза шейки бедренной кости с несвободной костной аутопластикой // Травматология и ортопедия России. — 2011. — №3. — С. 91-96.

28. Шабанов А.Н., Каем И.Ю. Атлас шеечных и вертельных переломов бедра и их оперативное лечение. — М.: Медицина, 1966. — 93 с.

29. Шестерня Н.А., Гамди Ю., Иванников С.В. Переломы шейки бедра. — М.: БИНОМ, 2005. — 104 с.

30. Шигарев В.М. Закрытый чрескостный остеосинтез по Илизарову при переломах шейки бедренной кости: дис. ... канд. мед. наук. — Курган, 1988. — С. 20-21.

31. Шигарев В.М., Новичков С.И. Остеосинтез чрезвертельных

ных переломов бедренной кости у лиц старческого возраста // Геней ортопедии. — 2004. — №4. — С. 99-100.

32. Akkus O., Schaffler M. Age-related changes in physicochemical properties of mineral crystals are related to impaired mechanical function of cortical bone // Bone. — 2004. — Vol. 34(3). — P. 443-453.

33. Bachiller F. G., Caballer A.P., Portal L.F. Avascular necrosis of the femoral head after femoral neck fracture // Clin. Orthop. — 2002. — Vol. 399. — P. 87-109.

34. Bonnaire F. A., Weber A. T. The influence of haemarthrosis on the development of femoral head necrosis following intracapsular femoral neck fractures // Injury. — 2002. — Vol. 33. Suppl. 3. — P. 33-40.

35. Bosch U., Schreiber T., Krettek C. Reduction and fixation of displaced intracapsular fractures of the proximal femur // Clin. Orthop. — 2002. — Vol. 399. — P. 59-71.

36. Charles M.N., Bourne R.B., Davey J.R. Soft-tissue balancing of the hip: the role of femoral offset restoration // Instr. Course lect. — 2005. — Vol. 54. — P. 131-141.

37. Cummings S.R., Melton L.J. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures // Lancet. — 2002. — Vol. 18. №359. — P. 1761-1767.

38. Eloders P.M., Netenbos I.C., Lips P. Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal women: a controlled trial in 248 women between 46 and 55 years of age // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73. — P. 533-540.

39. Femoral Neck / Targon® FN. URL: <http://www.bbraun.com/cps/rde/xchg/bbraun-com/hs.xsl/products> (дата обращения 20.05.2013).

40. Huo M.H., Muller M.S. What's new in hip arthroplasty? // J. Bone Joint Surg. Am. — 2004. — Vol. 86. — P. 2341-2353.

41. Johansson T. Fixation of fractures of the femoral neck // J. Bone Joint Surg. — 2004. — Vol. 86-B, N2. — P. 308-309.

42. Jordan G. R., Loveridge N., Bell K.L., et al. Spatial clustering of remodeling osteons in the femoral neck cortex: a cause of weakness in hip fracture // Bone. — 2000. — Vol. 26(3). — P. 305-313.

43. Lee C.H. Surgical treatment of displaced stress fractures of the femoral neck in military recruits: a report of 42 cases // Arch. Orthop. Trauma Surg. — 2003. — Vol. 123. — P. 527-533.

44. Mahomed N.N. Rates and Outcomes of Primary and Revision Total Hip Replacement in the United States Medicare Population // J. Bone Joint Surg. Am. — 2003. — Vol. 86. — P. 27-32.

45. Parvizi J., Sim F.H. Proximal femoral replacements with megaprotheses // Clin. Orthop. Relat Res. — 2004. — Vol. 420. — P. 169-175.

46. Tabsh I., Waddell P., Morton J. Total hip arthroplasty for complications of proximal femoral fractures // Orthop. Trauma. — 1997. — Vol. 11. — P. 166-169.

47. Tencer A.F., Bucholz R.W., Heckman J.D. Biomechanics of fractures and fixation // Rockwood and Green's fractures in adults. — Philadelphia, 2001. — Vol. 1. — P. 3-35.

48. Winkelstabile Systeme. — URL: http://www.koenigsee-implantate.de/downloads/katalog_standard_implantate.pdf (дата обращения 25.05.2013)

49. Zlowodzki M., Brink O., Switzer J. The effect of shortening and varus collapse of the femoral neck on function after fixation of intracapsular fracture of the hip // J. Bone Joint Surg. — 2008. — Vol. 90-B, N 11. — P. 1487-1494.

50. Zlowodzki M., Ayeni O., Petrisor B.A. Femoral shortening after fracture fixation with multiple cancellous screws: incidence and effect on function // J. Trauma. — 2008. — Vol. 64. — P. 163-169.

Информация об авторе: Белинов Николай Владимирович — ассистент кафедры, к.м.н., тел. (3022) 321576, e-mail: belinov@rambler.ru

© МУНИР А.Р., КАЛЯГИН А.Н. — 2013

УДК: 616.1+616.441-07

ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ

Абдул Рахаман Мунир^{1,2}, Алексей Николаевич Калягин²

(¹Керальский институт медицинских наук, Тривандрум, Индия; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н., проф. А.Н. Калягин)

Резюме. В обзоре суммированы современные данные об особенностях заболеваний сердечно-сосудистой систе-

мы у больных гипотиреозом. Рассматриваются механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе. Отдельно анализируются взаимоотношения артериальной гипертензии и артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, ИБС, аритмий.

Ключевые слова: гипотиреоз, коморбидность, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, аритмии.

DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM

A.R. Muneer^{1,2}, A.N. Kalyagin²

(¹Kerala Institute of Medical Sciences, Trivandrum, Kerala, India; ²Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. This review summarizes recent data on the characteristics of diseases of the cardiovascular system in patients with hypothyroidism. The mechanisms of destruction of the cardiovascular system in hypothyroidism. Separate analyzes the relationship between hypertension and arterial hypertension, chronic heart failure, coronary heart disease, arrhythmias.

Key words: coronary heart disease, hypothyroidism, comorbidity, chronic heart failure, arrhythmias, arterial hypertension.

Сочетанная патология является широко распространённым явлением, увеличивающим свое значение с возрастом больного [7]. Известно, что коморбидность увеличивается с 10% у пациентов в возрасте, не превышающем 19 лет до 80% у лиц 80 лет и старше [70].

Патология эндокринной системы является одним из коморбидных состояний, широко встречающихся у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [14, 15, 34, 35]. Однако в большинстве случаев обсуждения в научной литературе касаются сахарного диабета [34] и тиреотоксикоза (гипертириоза) [14, 15], существенно реже рассматривается аспект гипотиреоза.

Гипотиреоз представляет собой синдром, характеризующийся снижением уровня тиреоидных гормонов в организме или ослаблением их биологического эффекта на тканевом уровне и обусловленными этим полиморфными изменениями в органах и системах организма [1].

По данным «The Colorado thyroid disease prevalence study», распространённость первичного манифестного гипотиреоза составляет 0,2-2%, субклинического — 7-10% в женской и 2-3% в мужской популяциях [44]. Соотношение мужчин и женщин составляет 1:8 [41]. Распространённость субклинического гипотиреоза зависит от возраста и колеблется, по данным исследователей из Франции, от 1% среди молодежи до 10% за 55 лет [57]. В старшей возрастной группе частота снижения функции щитовидной железы имеет тенденцию к увеличению и достигает 21% [44, 66, 69]. Широко известное и масштабное Роттердамское исследование продемонстрировало, что субклинический гипотиреоз выявлен у 10,8% женщин в возрасте старше 60 лет. Установлено, что повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) тесно взаимосвязано с вероятностью инфаркта миокарда и развитием атеросклероза аорты [53]. В анализе В. Gencer и соавт. (2013), объединившем данные 6 проспективных когортных выборок из США и Европы, субклинический гипотиреоз по ТТГ от 4,5 до 19,9 мМЕ/л выявлен у 2068 (8,1%) из 25390 человек [52]. Другое 20-летнее широкомасштабное Викгемское исследование (Великобритания), указывает, что частота новых случаев спонтанного гипотиреоза составляет у женщин 3,5 на 1 тыс. человек в год, а гипотиреоза в исходе радикального лечения тиреотоксикоза — 0,6 на 1 тыс. человек в год [68].

Классификация гипотиреоза

Гипотиреоз разделяется на:

1) первичный, который обусловлен поражением щитовидной железы, что может быть связано с врождённым дефектом щитовидной железы или синтеза тиреоидных гормонов, уменьшением объёма функционирующей ткани железы после операции или в результате воспаления, лечения радиоактивным йодом (I^{131}) или опухолью, тяжёлым дефицитом или избытком йода, медикаментозными или токсическими воздействиями (тиреотоксические препараты, литий, перхлорат и т.д.) и др.

2) вторичный, вызванный нехваткой или отсутствием стимулирующего действия ТТГ, что обусловлено микроаденомой гипофиза, операцией, облучением ги-

пофизарной зоны, ишемическим или геморрагическим инсультом, аневризмой внутренней сонной артерии или мутацией, затрагивающей синтез β -субъединицы ТТГ, ген *Pit-1*.

3) третичный, связанный с нехваткой или отсутствием стимулирующего действия тиротропного рилизинг-гормона (тиролиберина), вызванной поражением гипоталамической области, или мутацией, затрагивающей синтез рецептора тиролиберина.

В последнее время вторичный и третичный гипотиреоз объединяют в понятие «центральный гипотиреоз» или «гипоталамо-гипофизарный гипотиреоз», отражающий поражение гипоталамо-гипофизарной системы. В существенном числе случаев центральный гипотиреоз сочетается с недостаточностью функциональной активности и других гормонов аденогипофиза (гипопитуитаризм) [41].

Первичный гипотиреоз в свою очередь подразделяется по степени тяжести на [41]:

1) Субклинический, когда отмечается повышение ТТГ, при нормальных значениях тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). Повышенным считается уровень ТТГ более 4,5 мМЕ/л, причём выделяется умеренное повышение 4,5-10,0 и высокое повышение — более 10,0 мМЕ/л. В то же время решение о проведении лечения субклинического гипотиреоза при уровне ТТГ менее 10 мМЕ/л должно приниматься индивидуально [49, 50, 65].

2) Манифестный, характеризующийся повышением ТТГ, снижением Т3 и Т4, а также наличием клинических проявлений гипотиреоза. В свою очередь манифестный гипотиреоз делится на компенсированный медикаментозно (ТТГ в пределах нормы) и декомпенсированный.

3) Тяжёлый, характеризуется выпотом в плевральную полость, перикард, сердечной недостаточностью, вторичной аденомой гипофиза, кретинизмом, гипотиреоидной комой).

По стабильности симптомов гипотиреоза он подразделяется на: 1) транзиторный (наблюдается при безболевого или послеродового тиреоидите, лечения интерфероном-2 или альфа-интерфероном, при хроническом аутоиммунном тиреоидите у детей и подростков, 2) перманентный — во всех остальных случаях [1].

Факторы риска развития гипотиреоза

Риски возникновения гипотиреоза наиболее высоки у женщин старше 40 лет, у лиц с высоким уровнем холестерина крови при нормальном индексе массы тела, при наличии в анамнезе лучевой терапии по поводу опухолей зон головы и/или шеи, приём лития и амиодарона, наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена и др.), заболеваний эндокринной системы (сахарный диабет, первичная надпочечниковая недостаточность, гиперпролактинемия), семейный анамнез заболеваний щитовидной железы [1].

Общие клинические проявления гипотиреоза

Клиническая картина гипотиреоза во многом определяется эффектами, которые производят гормоны щитовидной железы на органы и ткани организма. Кли-

ническая картина характеризуется многогранностью поражения (табл. 1) и прогрессирующим характером по мере усиления степени выраженности гипотиреоза.

Наиболее яркие симптомы проявляются при осмотре больного в стадию клинической манифестации. У больных кожа сухая, холодная, с желтоватым оттенком за счёт накопления каротина, она не собирается в складки, шелушится на локтях. Лицо больного (*facies mixidemica*) одутловатое, с грубыми чертами, наружная треть бровей выпадает (симптом Хертога), лицо выглядит слабо эмоциональным [1, 3, 5, 27, 28, 29, 30, 38, 40, 41].

Таблица 1

Клинические проявления гипотиреоза

Система	Проявления
Кожа, её придатки и слизистые	Желтушность и бледность кожи, выпадение волос, микседематозный отёк, ломкость ногтей и др.
Дыхание	Снижение жизненной ёмкости лёгких, развитие синдрома апноэ во сне, накопление жидкости в плевральных полостях вследствие микседематозного отёка.
Кровообращение	Брадикардия, одышка, отёки, артериальная гипотония или гипертония.
Пищеварение	Макроглоссия, ослабление вкуса, снижение аппетита, жёлчнокаменная болезнь, дискинезия жёлчевыводящих путей.
Мочевыделения	Снижение фильтрации и реабсорбции.
Репродукция	Нарушения менструального цикла, снижение либидо, иногда лакторея, нарушение фертильности.
Опорно-двигательная	Артриты, остеопороз, у детей — отставание костного возраста от паспортного, задержка роста.
Кровь	Гипо- и нормохромная анемия (железодефицитная), реже — гиперхромная (фолиеводефицитная), нарушение свёртывающей системы
Нервно-психическая	Снижение памяти, внимания, сонливость, депрессия, панические атаки, удлинение сухожильных рефлексов, «туннельные синдромы».
Метаболический обмен	Гипотермия, ожирение, дислипидемия, ксантелазмы
ЛОР-органы	Ухудшение слуха, осиплость голоса, затруднение носового дыхания

Гипотиреоз и механизмы поражение сердечно-сосудистой системы

Общеизвестно, что тиреоидные гормоны оказывают положительные инотропный и хронотропный эффекты на сердце, тем самым способствуя понижению потребления миокардом кислорода. Трийодтиронин снижает системное сосудистое сопротивление за счёт расширения резистентных артериол на периферии. Наблюдается снижение ударного объёма, частоты сердечных сокращений, сократимости миокарда и сердечного выброса.

Ряд работ свидетельствуют о повышении ЧСС по мере снижения функции щитовидной железы, что не согласуется с традиционными представлениями об отрицательном хронотропном эффекте гипотиреоза [37, 32]. Причиной этого явления, по мнению И.В. Терещенко (1999), может быть развитие гипотиреоидной миокардиодистрофии, сопровождающейся слизистым отёком миокарда, дефицитом макроэргов и ионов К⁺ в кардиомиоцитах, усилением перекисного окисления липидов и повреждением мембран. Результатом этого является электрическая нестабильность миокарда, его псевдогипертрофия, нарушение реологических свойств крови и микроциркуляции [37].

За счёт снижения обменных процессов в миокарде происходит уменьшение синтеза белка (прежде всего миозина) в миокарде, увеличивается количество воды,

натрия и развивается увеличение объёма интерстициальной жидкости, иначе говоря — развивается отёк [26]. На задержку натрия и воды в тканях воздействует избыток вазопрессина, биосинтез которого снижается в присутствии нормального количества тиреоидных гормонов [30].

Все это ведёт к увеличению сердца за счёт гипертрофии миокарда, уменьшения сократимости миокарда и как следствие — удлинения мышечных волокон. Не смотря на нормальную величину катехоламинов в кровотоке плотность их рецепторов в тканях миокарда уменьшается, что обусловлено низким содержанием тиреоидных гормонов. Также происходит уменьшение содержания кальция в саркоплазматическом ретикулу-ме [26, 30].

Для гипотиреоза характерна повышенная проницаемость капиллярной стенки с последующим выходом альбуминов из сосудистого русла в интерстициальное пространство, в результате чего нередко при манифестном гипотиреозе развивается перикардиальный выпот. Частота его достигает 1/3 случаев всего манифестного гипотиреоза.

Другим немаловажным фактом, который способствует развитию поражения сердечно-сосудистой системы, является развитие дислипидемии, обусловленное замедлением утилизации и выведение продуктов липолиза. В результате повышается уровень холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности [16, 30, 56]. Хотя генез феномена дислипидемии ещё обсуждается [31].

Клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе

Клинически у больных выявляется брадикардия и умеренное повышение артериального давления. Хроническая сердечная недостаточность развивается только при тяжёлом гипотиреозе, так как при снижении объёма циркулирующей крови происходит снижение потребности в кислороде [4, 20, 21, 22, 30, 38, 39, 71].

На фоне нагрузочных проб регистрируются изменения на ЭКГ, типичные для ишемии миокарда, что обусловлено тканевой гипоксией в результате снижения доступности кислорода, а не с изменениями коронарных артерий. На ЭКГ выявляется тенденция к брадикардии, снижение вольтажа зубцов, сглаженный или отрицательный зубец Т, отклонение электрической оси сердца влево, удлинение интервалов PQ и QT, расширение комплексов QRS [39, 41].

В работе Т.А. Некрасовой и соавт. (2011) исследовали зависимость изменений в сердечно-сосудистой системе у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом и субклиническим гипотиреозом от возраста. Изучали структуру, глобальную и сегментарную диастолическую функцию левого желудочка методом тканевой доплерэхокардиографии, а также жёсткость артериальных стенок по эластическому модулю Юнга ультразвуковым методом у 95 пациенток в возрасте 20-50 лет: 47 женщин с аутоиммунным тиреоидитом и субклиническим гипотиреозом (основная группа), 48 женщин в эутиреоидном состоянии (контроль). Пациентки были разделены на три возрастные категории и сопоставлены по принципу «субклинический гипотиреоз против контроля» (12 и 13 больных в возрасте 20-30 лет, 12 и 10 — в возрасте 31-40 лет и 23 и 25 — в возрасте 41-50 лет соответственно). Для категории молодых женщин с субклиническим гипотиреозом были характерны большие показатели модуля Юнга и большее число дисфункциональных сегментов левого желудочка (p<0,05). У женщин среднего возраста с субклиническим гипотиреозом также отмечалось повышение модуля Юнга, но без нарушений диастолической функции. Среди пациенток старшего возраста не было выявлено нарушений функции левого желудочка и артериальной жесткости по сравнению с контролем (p>0,05). Было установлено, что у молодых женщин субклинический гипотиреоз ассоциируется с нарушениями глобальной и сегментарной диастоличе-

ской функции и эластичности артерий. У лиц старшего возраста кардиоваскулярные и метаболические нарушения проявляются в меньшей степени, и роль субклинического гипотиреоза как фактора сердечно-сосудистого риска расценена как менее значительная [24].

В исследовании F. Mitu и соавт. (2013) из Румынии были ретроспективно изучены данные 64 пациентов с субклиническим и манифестным гипотиреозом. Больные были разделены по полу, возрасту, среды обитания (городских, сельских), значению холестерина, частоты сердечных сокращений, индекс массы тела, артериального давления. Было установлено, что при субклиническом и манифестном гипотиреозе имеется повышенный риск сердечно-сосудистых нарушений и атеросклероза. Среди обследованных 65,61% имели ожирение, 90,6% — гипертонию, 62,5% — дислипидемию [59].

Другим важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, на который делается существенный акцент в последние 10-15 лет, является уровень высокочувствительного С-реактивного белка. В работах J. Kvetny и соавт. (2004) и A. Tuzcu и соавт. (2005) продемонстрирована связь между уровнем ТТГ и концентрацией С-реактивного белка. Более того, у мужчин в возрасте более 50 лет этот маркер у больных гипотиреозом в 3,4 раза повышал риски сердечно-сосудистых осложнений [57, 67]. В то же время в публикации W.J. Neuston и соавт. (2005), взаимосвязи между уровнем С-реактивного белка в группе больных гипотиреозом выявлено не было [55].

Гипотиреоз и ИБС

Взаимосвязь гипотиреоза и ИБС описана многими авторами [2, 6, 9, 18-19, 25, 36, 42, 46, 54, 62-63]. Одним из наиболее серьезных доказательств связи гипотиреоза и ИБС является представленное в 2000 г. роттердамское исследование случайно отобранных женщин в возрасте $69 \pm 7,5$ лет. В группе субклинического гипотиреоза, составившей 10,8% от всех участников исследования, чаще наблюдались признаки атеросклероза аорты (отношение шансов 1,7 [СІ 95%: 1,1-2,6]). Стоит подчеркнуть, что данный показатель не снижался при его перерасчете с учетом индекса массы тела, уровня холестерина и липопротеидов высокой плотности, факта приема бета-адреноблокаторов и курения. Риски атеросклероза повышались среди лиц с субклиническим гипотиреозом и повышением антител к тиреопероксидазе (отношение шансов для атеросклероза аорты — 1,9 [СІ 95%: 1,1-2,6]), а для инфаркта миокарда — 3,1 [СІ 95%: 1,5-6,3] [53].

В работе Л.А. Панченковой (2003) изучено влияние субклинической формы гипотиреоза на течение ИБС. В настоящее исследование включено 102 больных ИБС, как с отсутствием патологии щитовидной железы, так и с наличием узлового коллоидного нетоксического зоба. Субклиническое снижение тиреоидной функции было выявлено у 24 (23%) больных. Методы исследования включали суточное мониторирование ЭКГ и АД, определение уровня гормонов щитовидной железы и ТТГ в сыворотке крови, УЗИ щитовидной железы. Результаты обследования показали, что во всех группах больных ИБС, независимо от состояния щитовидной железы, безболевая ишемия миокарда по своей частоте и продолжительности преобладала над ишемией миокарда с наличием стенокардии. Показатели диастолического АД и ЧСС у больных ИБС находились в обратной зависимости от содержания в крови гормонов щитовидной железы, что в большей степени было выражено у лиц с субклинической тиреоидной дисфункцией [26].

В работах А.Р. Волковой и соавт. было показано, что у больных гипотиреозом статистически значимо чаще встречается многососудистое поражение венечных артерий. В исследование включено 863 больных ИБС. Всем пациентам проводилась коронарография. Для оценки функционального состояния щитовидной железы у 451 больного определен уровень ТТГ. По результатам анализа данных коронарографии у больных

ИБС тяжелые поражения сосудов коронарного русла чаще выявлялись у мужчин, у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией. У больных ИБС часто отмечаются субклинические нарушения функции щитовидной железы (15,3%). При этом субклинический гипотиреоз выявлен у 15,8% женщин и у 6,7% мужчин. По мере увеличения уровня ТТГ увеличивалась частота поражений основного ствола левой коронарной артерии и многососудистых поражений коронарного русла [10-13].

Гипотиреоз и нарушения сердечного ритма и проводимости

В работе М.В. Макушевой и соавт. (2008) проводилась оценка нарушения ритма сердца и влияние вегетативной нервной системы на сердечно-сосудистую систему у 171 больного (11 мужчин, 160 женщин, средний возраст $56,2 \pm 4,8$ года) первичным гипотиреозом по результатам суточного мониторирования ЭКГ. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от компенсации гипотиреоза: 1-я группа — 87 больных с впервые выявленным гипотиреозом, находящихся в состоянии декомпенсации (ТТГ $14,78 \pm 1,3$ мМЕ/л), 2-я группа — 84 больных компенсированным гипотиреозом, получавших в качестве заместительной терапии левотироксин натрия (ТТГ $1,32 \pm 0,3$ мМЕ/л). У больных 1-й группы выявлены брадикардия, снижение циркадного индекса, удлинение корригированного интервала QT, замедление атриовентрикулярного проведения, увеличение количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, преобладание в регуляции ритма сердца парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Установлено, что при декомпенсации гипотиреоза выявлены значимые нарушения деятельности сердца и дисбаланс вегетативной нервной системы, которые нивелируются при компенсации гипотиреоза [23].

Гипотиреоз и артериальная гипертензия

Взаимосвязь гипотиреоза и артериальной гипертензии продемонстрирована различными авторами [16, 17, 33].

В частности, в работе Д.В. Килейникова и соавт. (2009) проведено изучение роли гиперволемии в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) у больных первичным гипотиреозом (ПГ) и выявление косвенных признаков, указывающих на увеличение объема циркулирующей крови у данной категории больных. Обследовано 217 больных ПГ с сопутствующей АГ (средний возраст 53,3 года), получавших в качестве заместительной терапии левотироксин натрия и стандартную гипотензивную терапию в виде ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Всем больным проводили суточное мониторирование АД и оценивали уровень тиреотропного гормона и свободного тироксина. Больные были разделены на 3 группы в зависимости от компенсации тиреоидного статуса. В 1-ю группу включено 74 больных, находящихся в состоянии компенсации, во 2-ю группу — 57 больных с субклиническим гипотиреозом, в 3-ю группу — 86 больных с декомпенсированным гипотиреозом. Установлено, что у больных с декомпенсированным гипотиреозом отмечаются более высокие значения систолического и диастолического АД в течение суток, недостаточное снижение АД в ночные часы, среди них преобладают недипперы, наблюдается увеличение вариабельности АД в ночные часы. Высказано предположение, что указанные клинико-функциональные признаки служат проявлением гиперволемии у больных ПГ с сопутствующей АГ [21].

Гипотиреоз и сердечная недостаточность

Неосложненный гипотиреоз практически не приводит к развитию дисфункции миокарда. Однако при наличии клапанного порока сердца, поражении миокарда или коронарных сосудов гипотиреоз может привести к прогрессированию хронической сердечной недостаточности [22, 52, 60, 61, 64].

Отличные данные были получены в анализе В. Genger и соавт. (2013), который включал индивидуальные данные о 25390 участников и 216248 человеко-лет,

полученных в 6 проспективных когортных выборках в США и Европе. У 2068 (8,1%) человек с субклиническим гипотиреозом анализировались риски сердечной недостаточности. Отношение шансов развития сердечной недостаточности составило 1,01 (СІ 95%: 0,81-1,26) для уровня ТТГ от 4,5 до 6,9 мМЕ/л, 1,65 (СІ 95%, 0,84-3,23) для ТТГ от 7,0 до 9,9 мМЕ/л, 1,86 (СІ 95%, 1,27-2,72) для ТТГ 10,0 до 19,9 мМЕ/л ($p < 0,01$). Риски оставались таковыми же, после поправки на факторы сердечно-сосудистого риска [51]. В недавно опубликованной работе китайских авторов также отмечается высокая частота диастолической дисфункции миокарда у больных с гипотиреозом старше 65 лет по сравнению с группой эутиреоидных пациентов [45].

Симптомы гипотиреоза требуют проведения дифференциальной диагностики с хронической сердечной недостаточностью, т.к. могут имитировать её картину. У 18% больных с умеренной или тяжёлой хронической сердечной недостаточностью может формироваться синдром эутиреоидной слабости, характеризующийся снижением уровня тироксина и трийодтиронина при нормальном уровне ТТГ. Ярким признаком, свидетельствующим об отсутствии поражения щитовидной железы, является отсутствие эффекта от приёма заместительной терапии. Наличие синдрома эутиреоидной слабости не ухудшает прогноз больных гипотиреозом.

Для ведения больных гипотиреозом и хронической сердечной недостаточностью рекомендуется использование антагонистов альдостерона, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II, диуретиков, не целесообразно использовать бета-блокаторы и сердечные гликозиды [8].

Учитывая связь гипотиреоза с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы рациональным подходом, широко используемым в клинической практике, является коррекция функции щитовидной железы для достижения эутиреоза. Установлено, что приём заместительной терапии L-тироксина позволяет добиться регрессии повышенной периферической сосудистой резистентности, диастолической дисфункции миокарда левого желудочка и сниженной систолической функции [31].

Однако дискуссии вызывают критерии, позволяющие начинать проводить коррекцию гипотиреоза. Однозначно правильным будет назначение заместитель-

ной гормональной терапии при уровне ТТГ более 10 мМЕ/л. Более же низкие значения (от 4,5 до 10,0 мМЕ/л) в старшей возрастной группе у ряда пациентов могут рассматриваться как физиологические, не требующие проведения специального лечения [49-50].

Этот взгляд, длительное время дискутировавшийся, в последнее время утвердился как основной, что подтверждается в частности работой P.W. Rosario и M.R. Calsolari (2013). В ней оценивали в 252 небеременных женщин разного возраста, которым был поставлен диагноз субклинического гипотиреоза при ТТГ ≤ 10 мМЕ/л. Среди них антитела к тиреопероксидазе были обнаружены у 137 (54,3%) женщин. У 43 (17%) женщин был диагностирован высокий сердечно-сосудистый риск, у 80 (31,7%) имелся, по крайней мере, один классический фактор риска (артериальная гипертензия, повышенный уровень липопротеинов низкой плотности, низкий уровень липопротеинов высокой плотности, курение или ранняя ИБС у родственников первой степени родства). По крайней мере, один симптом или признак гипотиреоза, которые не могли быть объяснены другими причинами, наблюдалось у 180 (71,4%) женщин. Таким образом, авторы обнаружили 232 (92%) женщины которые были положительны по наличию антител к тиреопероксидазе, наличию одного или нескольких классических сердечно-сосудистых факторов риска или одного или нескольких симптомов гипотиреоза. Это указывает на то, что даже при ТТГ ≤ 10 мМЕ/л все эти женщины будут нуждаться в назначении терапии левотироксином натрия и только 8% не будут испытывать потребности в ней [65]. Особенно вероятно, что не будут нуждаться в заместительной терапии левотироксином натрия пожилые люди, которые имеют физиологическое снижение функции щитовидной железы. Иначе говоря, оценка должна быть индивидуализирована и решение в отношении каждого больного должно приниматься с учётом его персональных особенностей, что постулируется сейчас в консенсусе American Association of Clinical Endocrinologists и American Thyroid Association, а также в целой серии других публикаций [47-50].

Таким образом, данные о состоянии системы кровообращения у больных гипотиреозом отличаются противоречивостью, неоднозначностью оценок и интерпретаций, что создаёт условия для разногласных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхабирова Ф.М. Преимущества безлактозной формы препарата L-тироксина в терапии гипотиреоза. // Поликлиника. — 2013. — №2. — С. 7-10.
2. Алтуниев А.В., Князева Л.И., Горайнов И.И. и др. Нарушение диастолической функции миокарда у больных ИБС с гипотиреозом различной тяжести. // Современные проблемы науки и образования. — 2005. — №2. — С. 53.
3. Аметов А. С. Избранные лекции по эндокринологии. — М.: МИА, 2009. — С. 255-310.
4. Балаболкин М. И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреологика. — М.: Медицина, 2007. — 815 с.
5. Белобородов В.А., Олиферова О.С., Маньковский В.А. Многоузловой зоб. — Красноярск: Центр печати, 2008. — 104 с.
6. Беляева Ю.Б., Прохорова С.В., Пчелинцева С.А. и др. Изменение гемодинамических и электрофизиологических показателей сердца под влиянием субклинической дисфункции щитовидной железы у больных ИБС с пароксизмами фибрилляции предсердий. // Вестник новых медицинских технологий. — 2010. — Т. XVII. №1. — С. 162-163.
7. Беляев Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности. // Клиническая медицина. — 2009. — №12. — С. 69-71.
8. Беляев Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. — Изд. 8-е. — Иркутск: РИО ИГИУВа, 2012. — 285 с.
9. Будневский А.В., Бурачук В.Т., Каверзина М.Ю. Анализ клинического течения ишемической болезни сердца у больных с субклиническим гипотиреозом. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. — 2010. — Т. 9. №1. — С. 87-89.
10. Волкова А.Р., Беркович О.А., Красильникова Е.И. и др. Функциональное состояние щитовидной железы и выраженность коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. // Вестник современной клинической медицины. — 2010. — Т. 3. Вып. 2. — С. 12-16.
11. Волкова А.Р., Дора С.В., Бадмаева М.И. и др. Выраженность коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца с различным функциональным состоянием щитовидной железы. // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. — 2008. — №3. — С. 7-13.
12. Волкова А.Р., Дора С.В., Бадмаева М.И. и др. Функциональное состояние щитовидной железы у больных ишемической болезнью сердца жителей Санкт-Петербурга // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. — 2008. — №4. — С. 46-52.
13. Волкова А.Р., Красильникова Е.И., Дора С.В. и др. Показатели липидного спектра крови и функциональное состояние щитовидной железы у больных ишемической болезнью сердца. // Вестник Военно-медицинской академии. — 2009. — №3. — С. 88-91.
14. Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда. — Новосибирск: Наука, 2010. — 231 с.
15. Гома Т.В., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Поражение сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2007. — № 3. — С. 9-12.
16. Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б. Анализ степени тяжести артериальной гипертензии и состояния липидного спектра крови при тиреотоксикозе и гипотиреозе. // Российский кардиологический журнал. — 2004. — №4. — С. 27-33.

17. Дурьгина Е.М., Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А. Гемодинамика при сочетании артериальной гипертензии с субклиническим гипотиреозом. // Проблемы эндокринологии. — 2008. — Т. 54(1). — С. 13-14.
18. Захаренко Р.В. Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией. // Дальневосточный медицинский журнал. — 2010. — №3. — С. 18-22.
19. Захаренко Р.В. Щитовидная железа и сердце: особенности терапии при сочетанной патологии. // Здоровоохранение Дальнего Востока. — 2011. — №1. — С. 99.
20. Каверзина М.Ю., Бородина Л.А., Бурлачук В.Т., Будневский А.В. Системный подход к оценке клинического течения патологии сердечно-сосудистой системы у больных с субклинической гипопункцией щитовидной железы. // Вестник новых медицинских технологий. — 2010. — Т. XVII. №2. — С. 144-145.
21. Килейников Д.В., Макушева М.В., Волков В.С. Патогенез артериальной гипертензии у больных первичным гипотиреозом. // Клиническая медицина. — 2009. — №5. — С. 30-32.
22. Клиническая кардиология. / Под ред. Р.К. Шлант, Р.В. Александр. — Пер. с англ. — М.: Бином, 1998. — 576 с.
23. Макушева М.В., Килейников Д.В. Нарушения ритма сердца и вегетативного баланса у больных гипотиреозом. // Терапевтический архив. — 2008. — Т. 80. №10. — С. 34-36.
24. Некрасова Т.А., Леденцова О.В., Стронгин Л.Г. и др. Особенности гемодинамики у больных с аутоиммунным тиреоидитом и субклиническим гипотиреозом в разных возрастных группах. // Проблемы эндокринологии. — 2011. — Т. 57. №3. — С. 21-24.
25. Петунина Н.А. Особенности терапии заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13. №28. — С. 1927-1932.
26. Панченкова Л.А., Юркова Т.Е., Шелковникова М.О., Мартынов А.И. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных ишемической болезнью сердца с субклинической дисфункцией щитовидной железы. // Российский кардиологический журнал. — 2003. — №6. — С. 5-9.
27. Пинский С.Б., Белобородов В.А. Структура узловых образований в хирургии щитовидной железы. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2010. — Т. 93. №2. — С. 59-64.
28. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Мясников В.Г. Диагностика и хирургическая тактика при узловатых образованиях щитовидной железы. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 1997. — Т. 11. №4. — С. 30-33.
29. Пинский С.Б., Калинин А.П., Белобородов В.А. Диагностика заболеваний щитовидной железы. — М.: Медицина, 2005. — 192 с.
30. Руководство по клинической эндокринологии. / Под ред. Н.Т. Старковой. — СПб.: Питер, 2002. — 576 с.
31. Самитин В.В., Родионова Т.Н. Значимость субклинического гипотиреоза и его заместительной терапии для развития сердечно-сосудистой патологии. // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2008. — Т. 4. №22. — С. 127-131.
32. Симоненко В.Б., Фролов В.М. ЭКГ при нарушениях сердечного ритма и проводимости у больных с гипо- и гипертиреозом. // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий: Тезисы докладов. — М., 1999. — С. 29-30.
33. Скибицкий В.В., Пыхалова Н.Е., Фендрикова А.В. Структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом на фоне гипотиреоза. // Кубанский научный медицинский вестник. — 2011. — №3. — С. 152-158.
34. Славина Е.С. Поражение сердца и сосудов при заболеваниях желез внутренней секреции. // Болезни сердца и сосудов: Рук-во. / Под ред. Е.И. Чазова. В 4-х т.: Т. 4. — М.: Медицина, 1992. — С. 139-180.
35. Сумароков А.В., Моисеев В.С. Клиническая кардиология: Рук-во для врачей. — М.: Универсум Паблишинг, 1995. — 240 с.
36. Сыч Ю.П., Калашишкова В.Ю., Сыркин А.Л. и др. Нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы при субклиническом гипотиреозе. // Клиническая медицина. — 2003. — №11. — С. 4-9.
37. Терещенко И.В. Субклинический гипотиреоз и его маски у лиц пожилого и старческого возраста // Труды VI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 1999. — С. 400-409.
38. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз: Рук-во для врачей. — М.: Sovero press, 2002. — 214 с.
39. Эйдейр О.В. Секреты кардиологии. — Пер. с англ. — М.: Медпресс-информ, 2004. — 456 с.
40. Эндокринология. / Под ред. Н. Лавина. — Пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — 1128 с.
41. Эндокринология. Национальное руководство. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1072 с.
42. Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. // Thyroid. — 2007. — Vol. 17 (7). — P. 625-630.
43. Biondi B., Palmieri E.A., Lombardi G., Fazio S. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. // Thyroid. — 2002. — Vol. 12 (6). — P. 505-510.
44. Canalis G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study. // Arch. Intern.Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 526-534.
45. Chen X., Zhang N., Cai Y., Shi J. Evaluation of left ventricular diastolic function using tissue Doppler echocardiography and conventional doppler echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism aged <60 years: a meta-analysis. // J Cardiol. — 2013. — Vol. 61(1). — P. 8-15.
46. Dagre A.G., Lekakis J.P., Papaioannou T.G., et al. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. // Int J Cardiol. — 2005. — Vol. 103 (1). — P. 1-6.
47. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. // Mayo Clin Proc. — 2009. — Vol. 84(1). — P. 65-71.
48. Gagnon F., Lareau-Trudel E., Bachand M.P., et al. Management of thyroid dysfunction by primary care physicians of the Province of Quebec: a transversal study. // Ann Endocrinol (Paris). — 2008. — Vol. 69(3). — P. 210-217.
49. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., et al.; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association // Endocr Pract. — 2012. — Vol. 18(6). — P. 988-1028.
50. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., et al.; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association (Erratum). // Endocr Pract. 2013. — Vol. 19(1). — P. 175.
51. Gencer B., Collet T.H., Virgini V., et al.; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. // Circulation. — 2012. — Vol. 126 (9). — P. 1040-1049.
52. Gusssekloo J., van Exel E., de Craen A.J., et al. Thyroid function, activities of daily living and survival in extreme old age: the 'Leiden 85-plus Study'. // Ned Tijdschr Geneesk. — 2006. — Vol. 150 (2). — P. 90-96.
53. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J., et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. // Ann. Intern. Med. — 2000. — Vol. 123. — P. 270-278.
54. Hamano K., Inoue M. Increased risk for atherosclerosis estimated by pulse wave velocity in hypothyroidism and its reversal with appropriate thyroxine treatment. // Endocrinol J. — 2005. — Vol. 52 (1). — P. 95-101.
55. Heuston W.J., King D.E., Geesey M.E. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. // Clin Endocrinol (Oxf). — 2005. — Vol. 63. — P. 582-587.
56. Ito M., Arishima T., Kudo T., et al. Effect of Levo-Thyroxine Replacement on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypothyroid Patients. // Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92, N 2. — P. 608-611.
57. Kvetny J., Heldgaard P.E., Bladbjerg E.M., Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. // Clin Endocrinol (Oxf). — 2004. — Vol. 61. — P. 232-238.
58. Loor M., Giet D. Subclinical primary hypothyroidism in family practice. // Rev Med Liege. — 2008. — Vol. 63(10). — P. 600-608.
59. Mitu F., Cojocaru E., Tamba B., Leon M.M. Prevalence of cardiovascular diseases in patients with hypothyroidism. // Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. — 2012. — Vol. 116(2). — P. 413-418.
60. Ochs N., Auer R., Bauer D.C., et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. // Ann Int Med. — 2008. — Vol. 148 (11). — P. 832-845.
61. Pingitore A., Landi P., Taddei M. C., et al. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. //

Amer. J. Med. — 2005. — Vol. 118. — P. 132-136.

62. Rodondi N., Aujesky D., Vittinghoff E., et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis // Amer. J. Med. — 2006. — Vol. 119, N 7. — P. 541-551.

63. Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C., et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. // JAMA. — 2010. — Vol. 304 (12). — P. 1365-1374.

64. Rodondi N., Newman A. B., Vittinghoff E., et al. Subclinical hypothyroidism and risk of heart failure, other cardiovascular events, and death // Arch. Intern. Med. — 2005. — Vol. 165, N 21. — P. 2460-2466.

65. Rosario P.W., Calsolari M.R. How selective are the new guidelines for treatment of subclinical hypothyroidism for patients with thyrotropin levels at or below 10 mIU/L? // Thyroid. — 2013. — Vol. 23(5). — P. 562-565.

66. Sarks M.I., Ortiz E., Daniels G.H., et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. // JAMA. — 2004. — Vol. 291. — P. 228-238.

67. Tuzcu A., Bahceci M., Gokalp D., et al. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitivity C-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. // Endocr J. — 2005. — Vol. 52. — P. 89-94.

68. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M., et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 1995. — Vol. 43 (1). — P. 55-68.

69. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. // Thyroid. — 2002. — Vol. 12. — P. 839-847.

70. van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J.F., et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. // J Clin Epidemiol. — 1998. — Vol. 51(5). — P. 367-375.

71. Walsh J.P., Bremner A.P., Bulsara M.K., et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease // Arch Intern Med. — 2005. — Vol. 165. — P. 2467-2472.

Информация об авторах: Калягин Алексей Николаевич — заведующий кафедрой, д.м.н., 664046, Иркутск, а/я 62, тел. (3952) 243661, e-mail: akalagin@mail.ru; Мунир Алдул Рахаман — аспирант, e-mail: dr.reenum@yahoo.com

© БОЩЕНКО В.С., ГУДКОВ А.В. — 2013
УДК 616.62-003.7-089.879-072.1-71-78:615.84

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РЕТРОГРАДНАЯ КОНТАКТНОЙ ЛИТОТРИПСИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Вячеслав Семенович Бощенко, Александр Владимирович Гудков

(Сибирский государственный медицинский университет, ректор — акад. РАМН, д.м.н., проф. В.В. Новицкий, кафедра урологии, зав. — д.м.н., проф. А.В.Гудков)

Резюме. В обзоре обобщены литературные данные об одном из современных методов лечения мочекаменной болезни — ретроградной контактной литотрипсии. Рассмотрены вопросы эпидемиологии мочекаменной болезни, дано представление о методике ретроградной контактной литотрипсии, противопоказаниях, техническом обеспечении операции, включая современные особенности использования гибких и ригидных уретероскопов, кожухов, корзинок и щипцов. Обсужден вопрос о необходимости установки мочеточниковых стентов. Представлены данные отечественных и зарубежных авторов об эффективности и безопасности ретроградной контактной литотрипсии в зависимости от размеров камней и способа генерации ударной волны литотриптеров.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, контактная литотрипсия.

UP-TO-DATE POTENTIAL OF RETROGRADE CONTACT LITHOTRIPSY IN TREATMENT OF UROLITHIASIS

Vyacheslav S. Boshchenko, Aleksandr V. Gudkov
(Siberian State Medical University, Tomsk, Russia)

Summary. This review summarizes the literature data on one of the modern methods of urolithiasis treatment, i. e. retrograde contact lithotripsy. The issues of urolithiasis epidemiology were studied, the concept of retrograde contact lithotripsy methods, contraindications, technical support of an operation, including contemporary features of use of flexible and rigid ureteroscopes, sheaths, baskets and forceps, was provided. The problem of the necessity of the ureteral stent placement was discussed. The data of Russian and foreign authors regarding the efficiency and safety of retrograde contact lithotripsy, depending on the size of stones and method of lithotripter shock wave generation, were presented.

Key words: urolithiasis, contact lithotripsy.

Эпидемиология. В настоящее время мочекаменная болезнь (МКБ) в России является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний. По данным специалистов ФГБУ «Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации за 2011 год МКБ составляет 0,45% от всех заболеваний, и 5,2% в структуре болезней мочеполовых органов [19, 21]. За последние 10 лет, с 2002 по 2011 годы, заболеваемость МКБ возросла на 21,8% (с 535,8 до 652,8 на 100 тыс. взрослого населения) [159 18]. При этом доля больных МКБ среди лиц, госпитализированных в урологические стационары, превышает 30% (Н.К. Дзеранов и соавт., 2007; О.И. Аполихин и соавт., 2010) [4, 11].

Мочекаменная болезнь является общемировой проблемой, поскольку доля больных с конкрементами почек составляет в мировой популяции 2-20%, в европейской — 2-8% [20, 47]. Доля лиц с МКБ больше в южных регионах Европы, чем в северных: в частности, в некоторых районах Греции она достигает 15%. Максимальный риск в течение жизни заболеть МКБ имеют мужчины

Объединенных Арабских Эмиратов и Саудовской Аравии [26]. Эпидемиологические исследования, выполненные в США, также продемонстрировали территориальную неравномерность частоты встречаемости МКБ. Так, доля лиц с МКБ на юго-западе составляет 12% , а на северо-востоке — 7% [47]. Не менее остро стоит проблема профилактики и лечения рецидивов заболевания, которые возникают у 50-85% больных. Так, вероятность рецидива коралловидного камня при отсутствии адекватного лечения достигает 10% в течение 1 года, 50% — в течение 5 лет после удаления или разрушения первого конкремента [11, 13]. Положительными моментами, зафиксированными в последнее время при статистических исследованиях, стало перераспределение форм МКБ с тенденцией к снижению доли коралловидного уролитиаза и увеличению доли других, более легких форм [10], а также снижение смертности от МКБ [3, 20]. Это произошло благодаря появлению современных технологий диагностики и лечения заболевания, позволяющих своевременно избавлять больных от камней, не достигших больших размеров [1, 14, 25, 38].

Социальная значимость МКБ во многом обусловлена тем обстоятельством, что заболеванием чаще страдают люди в возрасте от 30 до 55 лет, причем в 4 из 5 случаев — мужчины [4, 6, 19, 21]. Однако у женщин чаще, чем у мужчин, возникают наиболее тяжелые формы заболевания. В структуре инвалидности на долю МКБ приходится 6%, и более 90% инвалидов составляют лица трудоспособного возраста [12].

Ретроградная контактная литотрипсия. Противопоказания. Ретроградная контактная литотрипсия (КЛТ) основана на разрушении камней мочевых путей при прямом визуальном контакте зонда литотриптера и конкремента, при этом доступ к камню осуществляется ретроградно, через естественные мочевые пути, без нарушения целостности кожных покровов.

В большинстве мировых клиник операция ретроградной КЛТ в мочеточнике и даже в почках все чаще проводится как амбулаторная процедура [45, 54]. E.S. Nuams и соавт. (2010) сообщили, что лазерная КЛТ камней почек диаметром 2-3 см была выполнена в 78% случаев амбулаторным больным, и только в 22% случаев потребовалась госпитализация [41]. В другом исследовании у 51 больного с некрупными камнями почек (средний размер 6,6 мм), операцию проводили в амбулаторных условиях в 97,6% случаев [30].

Ретроградная КЛТ может быть выполнена под внутривенным наркозом и даже местной седацией, что актуально при наличии у больного противопоказаний к общей анестезии. Более того, именно внутривенный наркоз, по мнению ряда авторов, является предпочтительным при ретроградной КЛТ камней нижней трети мочеточника [45, 54]. Экскурсия почки при местной и внутривенной анестезии больше, чем при общем наркозе. Однако в отличие от ДУВЛ, при которой смещение почки влияет на эффективность дробления, поскольку область интереса может полностью выходить из фокусной зоны литотриптера, для ретроградной КЛТ это обстоятельство не является значимым, поскольку зонд литотриптера находится в прямом контакте с камнем.

Противопоказаний к ретроградной КЛТ значительно меньше, чем для ДУВЛ и ЧНЛТ. По сути, имеется только одно абсолютное противопоказание: активная инфекция мочевых путей [45, 54]. Антикоагулянтная терапия, которая является традиционным противопоказанием для ДУВЛ и ЧНЛТ и в случае их выполнения должна быть заблаговременно отменена, не служит препятствием для ретроградной КЛТ. По данным В. Turpa и соавт. (2008), регулярный прием кумаринов, клопидогреля или аспирина не приводит к досрочному прекращению операции ретроградной КЛТ из-за плохой визуализации, связанной с кровоточивостью, не влияет на эффективность КЛТ и не вызывает достоверного увеличения частоты развития осложнений, включая геморрагические и тромбоемболические [57]. Поэтому ретроградную КЛТ безопасно проводить в случаях, когда терапия антикоагулянтами не может быть прекращена, то есть, в первую очередь, у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

При ретроградной КЛТ в большинстве случаев возможно успешное бужирование или рассечение суженного мочеточника, поэтому стриктуры дистальнее конкремента также не являются абсолютным противопоказанием для данного способа дробления. Кроме того, эффективность ретроградной КЛТ не зависит от конституции. Частота полного освобождения от камня и осложнений у больных с морбидным ожирением сопоставима с соответствующими показателями в общей выборке больных МКБ. Метаанализ 14 сообщений о 108 беременных женщинах, выполненный M.J. Semins и соавт. (2009) [53] показал, что ретроградная КЛТ может быть методом лечения МКБ первой линии выбора у беременных, поскольку она не оказывает неблагоприятного влияния на плод, столь же безопасна у беременных женщин, как у небеременных, и столь же редко приводит к повреждению мочеточника и развитию воспалительных осложнений. Наконец, в отдельных случаях ретроградная КЛТ может быть одновременно проведена с двух сторон [40]. Таким

образом, ретроградную КЛТ почек и мочеточников можно проводить в случаях, когда ДУВЛ и ЧНЛТ противопоказаны.

Техническое обеспечение ретроградной контактной литотрипсии. Для доступа к камню в мочеточнике и почке при ретроградной КЛТ, также как при ЧНЛТ, применяют ригидные и гибкие эндоскопы. Исторически первыми были предложены ригидные инструменты, которые стандартно используются с 1990-х годов. Чаще применяют ригидные уретероскопы, имеющие небольшой диаметр — до 8 Ш. Клинические исследования показали, что ретроградная КЛТ с использованием ригидных уретероскопов безопасна не только при дистальной локализации конкрементов в мочеточнике, но и при их проксимальном расположении [1, 8, 31, 38]. Промышленное производство гибких уретероскопов было налажено уже в XXI веке. Диаметр их, как правило, тоже не превышает 8 Ш. Дальнейшее уменьшение размеров гибких эндоскопов привело к уменьшению количества оптических волокон, что снизило качество получаемого изображения и ускорило износ и без того хрупкого оборудования. Одним из путей улучшения качества изображения стал отказ от использования оптоволокон и аналогового формата и внедрение цифрового видеочипа в наконечник эндоскопа с переходом на цифровой формат передачи данных. Однако, к сожалению, цифровой формат изображения оказался возможен только для лазерной ретроградной КЛТ, поскольку и баллистическое, и электрогидравлическое воздействие разрушало цифровой видеочип гибкого уретероскопа [16, 45, 54].

Главным приоритетом гибких инструментов является наличие поворотных механизмов, позволяющих проводить сгибание головки почки на 300 градусов, что существенно облегчает и ускоряет манипулирование в верхней трети мочеточника и делает возможным ретроградный доступ к камням почки, в том числе нижней ее чашечке [16]. Успешная визуализация нижнего сегмента ЧЛС возможна у 99% больных практически при всех анатомических особенностях почек. При конкрементах нижней и средней трети мочеточника гибкие и жесткие уретероскопы продемонстрировали сопоставимую частоту успешного доступа к камню и его визуализации, поэтому конкременты данной локализации дробят, используя более износостойкий ригидный уретероскоп. Этот же тип инструмента рекомендован Европейской ассоциацией урологов для ретроградной КЛТ верхней трети мочеточника, поскольку не ограничивает выбор способа контактного дробления (лазерный, пневматический, ультразвуковой, электрогидравлический) [13].

Для облегчения многократного проведения инструмента вдоль по мочеточнику, особенно при крупных камнях, применяют кожухи (Flexor) с гидрофильным покрытием. Кожухи не влияют на частоту осложнений, в частности, стриктур, но укорачивают время операции, облегчают движение ирригационной жидкости, улучшая качество изображения, и обеспечивают более высокую частоту освобождения от камня путем облегчения удаления мелких фрагментов [16].

Результаты многочисленных исследований показали, что основной целью эндоурологических операций является не только и не столько собственное дробление конкрементов, сколько удаление фрагментов и резидуальных камней из мочевых путей, то есть одномоментная литоэкстракция. Дробление без адекватной литоэкстракции сопряжено с повышенным повторным ростом конкремента и более высоким риском послеоперационных осложнений [1]. Извлечение фрагментов рекомендовано проводить максимально тщательно, лучше щипцами или корзинками, но только под визуальным эндоскопическим контролем, а не вслепую во избежание травматизации и разрыва мочеточника [13]. Щипцы более износостойчивы и позволяют безопасно опустить конкремент при застревании, но могут быть использованы только в ригидных уретероскопах, а извлечение фрагментов занимает больше времени, чем при использовании корзинки [5].

Еще одним важным, но неоднозначным этапом ретроградной КЛТ является стентирование мочеточни-

ка. Ранее для профилактики формирования стриктуры уретры и уменьшения боли, возникающей из-за отека стенки и движения фрагментов, стентирование было рекомендовано выполнять всем больным [36]. Однако позже выяснилось, что формирование стриктуры мочеточника обусловлено не каким-то одним, изолированным, фактором, а является многофакторным осложнением, развивающимся вследствие прямой механической травмы, относительной ишемии из-за применения мочеточниковых инструментов большого диаметра, локального температурного воздействия и еще целого ряда других факторов [24]. С уменьшением диаметра эндоскопов и устройств для литотрипсии риск развития стриктуры снизился [27]. В работе А.Е. Grambeck и соавт. (2006) сообщалось о формировании стриктуры после КЛТ только в 0,2% случаев [44], а в метаанализе 10 рандомизированных контролируемых исследований, выполненном D.V. Makarov и соавт. (2008), обнаружено отсутствие влияния стентирования на частоту развития стриктур после ретроградной КЛТ [47]. В последнее время появилось много сообщений о стент-ассоциированных ирритативных синдромах, частота которых достигает 10-85%, и стент-ассоциированных осложнениях, таких как миграция, разрушение, закручивание, развитие эрозий мочеточника и мочеточниковой фистулы в зоне стентирования, инфицирование стента [43, 45]. Кроме того, если к дистальному концу стента не прикреплен вытяжная нить, для удаления стента приходится проводить повторную цистоскопию. Появилась и проблема забытых, вовремя не удаленных, стентов [34]. Все эти факты заставили серьезно усомниться в клинической целесообразности рутинного стентирования мочеточника при КЛТ на современном этапе.

В настоящее время наибольшее совпадение результатов клинических исследований получено для стентирования, сопровождающего ретроградную КЛТ в нижней трети мочеточника. Рутинная установка внутреннего стента при КЛТ в нижней трети не повлияла на частоту полного освобождения от камня и частоту развития осложнений, в том числе почечной колики, но сопровождалась повышением частоты ирритативных симптомов со стороны мочевого пузыря, увеличением продолжительности операции и повышением ее стоимости [42, 43]. Эти данные позволили считать стентирование при неосложненной операции КЛТ в нижней трети мочеточника нецелесообразным.

Более противоречивы данные о необходимости стентирования после КЛТ конкрементов верхней и средней трети мочеточника. Целый ряд авторов показал отсутствие влияния стентирования на общую эффективность КЛТ и частоту развития осложнений в случае, когда длительность операции и травма мочеточника были небольшими, а размер камня не превышал 10 мм [13, 42, 43]. При этом нередко фиксировали увеличение частоты стент-ассоциированных симптомов, таких как дизурия, и использования наркотических анальгетиков для купирования боли после операции. Другие исследователи, напротив, выявили, что внутреннее стентирование у этой категории больных достоверно облегчает проведение уретероскопии, повышает частоту полного освобождения от камня и снижает уровень осложнений, прежде всего послеоперационной почечной колики, особенно если размер камня превышает 10 мм [11, 39]. В целом вопрос о целесообразности рутинного стентирования мочеточника при ретроградной КЛТ в средней и верхней трети мочеточника в зависимости от размеров и длительности стояния камня нельзя считать окончательно решенным.

В последних пересмотрах рекомендаций Европейской ассоциации урологов стентирование мочеточника после неосложненной ретроградной КЛТ рекомендовано как необязательная процедура [13]. В качестве обязательного этапа стентирование мочеточника на 1-2 недели предлагается выполнять только в группах с более высоким риском послеоперационных осложнений. К ним отнесены: лица с интраоперационным повреждением мочеточника или кровотечением, стриктурой мочеточ-

ника, единственной почкой, инфекцией половых путей, почечной недостаточностью или резидуальными камнями больших размеров, а также беременные женщины [13, 15]. G. Haleblan и соавт. (2008) полагают, что стенты также должны быть установлены при двухсторонней ретроградной КЛТ [39].

Эффективность ретроградной контактной литотрипсии. Ретроградная КЛТ с использованием как ригидных, так и гибких уретероскопов зарекомендовала себя высокоэффективным методом лечения конкрементов мочеточника, сопряженным с минимальным риском развития осложнений [1, 27, 37, 58]. Метод демонстрирует высокие результаты как при дроблении некрупных конкрементов (до 10 мм), так и конкрементов средних размеров (>10 мм) [37]. Так, B. Gunlusoy и соавт. (2008), выполнив пневматическую ретроградную КЛТ у 1296 больных, показал, что частота полного освобождения от камня мочеточника суммарно равна 96,2% при этом при размерах камня <10 мм — 97,6%, ≥10 мм — 91,2% [38]. По данным А.В. Гудкова и соавт. (2009), общая эффективность электроимпульсной ретроградной КЛТ составила 96% [7]. J.S. Lam и соавт. (2002) при лазерной (гольмиевой) КЛТ камней верхней трети мочеточника >10 мм получили частоту полного освобождения от камня 93% [46]. Эффективность ретроградной КЛТ, особенно лазерной, мало зависит от химического состава камня, поэтому метод может быть успешно использован при очень плотных цистиновых камнях и моногидратах оксалата кальция [30].

Эффективность ретроградной КЛТ несколько выше при конкрементах нижней и средней трети мочеточника, чем верхней [32, 37], однако только в одном исследовании с пневматической КЛТ различие достигло уровня статистической значимости [27]. По данным P. Zili и соавт. (2004), метод гольмиевой КЛТ обеспечивает частоту полного освобождения от камня верхней трети 92,6%, средней трети — 93,9%, нижней — 94,4% [58]. Для пневматической ретроградной КЛТ этот показатель составляет 69,4-90,5% при камнях верхней трети, 91,5-93,1% — средней и 95-98,5% — нижней трети, соответственно [27, 32, 37, 38]. В ряде исследований для дистальных камней мочеточника показатели эффективности метода достигают 97-100% [2].

Конкременты нижней трети в подавляющем большинстве случаев удается раздробить после первой процедуры ретроградной КЛТ, тогда как при камнях верхней трети, особенно при использовании пневматического способа деструкции, выше доля повторных сеансов КЛТ и дополнительных хирургических вмешательств [27, 37]. Так, С. Goktas и соавт. (2012) сообщили, что после первой процедуры дробления частота полного освобождения от конкрементов составила в верхней трети мочеточника 78%, в средней — 83% и нижней — 97%, а потребность во второй процедуре КЛТ — 11%, 8,5% и 1,5%, соответственно [37].

Ретроградная КЛТ с использованием гибких инструментов также хорошо зарекомендовала себя как эффективный метод дробления камней почек (лоханки и всех групп чашечек) диаметром менее 15 мм, позволяющий полностью избавить больного от камня за 1 процедуру. Так, в исследовании А. Breda и соавт. (2009) у 51 больного со 161 камнем почек (средний диаметр 6,6 мм) частота полного освобождения от камней составила после одной процедуры КЛТ 64,7%, после двух — 92,2% [30]. В последние 3-4 года, по мере совершенствования эндоскопов и лазерных зондов, метод все чаще применяют для дробления крупных конкрементов почки, хотя при камнях диаметром более 15 мм и, особенно, 20 мм одной процедуры дробления уже недостаточно, чтобы обеспечить хорошую частоту полного освобождения от камня. По данным А.Е. Perlmutter и соавт. (2008), при дроблении единственного конкремента почки диаметром более 2 см для полного освобождения от камня у одного больного требуется проведение 2,07 (от 1 до 5) процедур КЛТ [50], по данным А. Breda и соавт. (2009) — 1,4 [30], M.J. Vader и соавт. (2010) — 1,7 (от 1 до 3) [27] процедур. Частота полного освобождения от крупного камня после одной

процедуры лазерной КЛТ в почках достигает 54-84%, после двух 73-91%, после многократных 92-95,5% [28, 31, 41, 49]. В отличие от ДУВЛ, ретроградная гибкая КЛТ технически выполнима в большинстве случаев камней экстирпированных, тазовых и трансплантированных почек [11].

Безопасность ретроградной контактной литотрипсии. Ретроградная КЛТ является достаточно безопасным методом дробления камней почки. Суммарная частота развития послеоперационных осложнений, включая острый пиелонефрит, составляет 6,7-7,5% [28, 31, 41], что минимально недостоверно больше, чем соответствующий показатель для ДУВЛ, но значительно ниже, чем для ЧНЛТ и, тем более, открытой литотомии [9, 22].

Частота осложнений ретроградной КЛТ в мочеточнике, которые можно разделить на интраоперационные и послеоперационные, также является невысокой, составляя суммарно 6-25% случаев [1, 18, 32, 45, 54-56]. Частота интраоперационных осложнений зависит от размеров и локализации камня в мочеточнике, а также от типа эндоскопа и литотриптера, являясь более низкой при конкрементах нижней трети, чем верхней, диаметре камня <10 мм, чем ≥ 10 мм, лазерной гибкой КЛТ, чем ригидной пневматической и, тем более, ригидной электрогидравлической [30, 32, 55, 56]. В частности, частота перфорации при пневматической КЛТ в мочеточнике составляет, по данным S. Sozen и соавт. 1,5% (2003) [55], L. Tunc и соавт. (2007) при камнях мочеточника >10 мм — 1,3% [56], K. Seylan и соавт. (2005) — 4,5% при камнях верхней трети и 2,2% при камнях нижней трети [32]. Частота интраоперационного кровотечения при пневматической КЛТ в мочеточнике достигает 11,3% и 10,6% при конкрементах верхней и нижней трети, соответственно [32].

Данные по лазерной КЛТ более противоречивы. Некоторые авторы полагают, что осложнения, обусловленные собственным лазерным воздействием, такие как перфорация мочеточника, возможны, но их частота не превышает 1% [24, 29], а А.Г. Мартов и соавт. (2008) и С.В. Попов и соавт. (2012) вообще не описали ни одного случая перфорации [17, 23]. Суммарно, по данным метаанализов, частота наиболее грозных интраоперационных осложнений не превышает 3,6%: повреждения слизистой — 1,5%, перфорации стенки — 1,7% [45], значительного кровотечения — 0,1%, отрыва мочеточника — 0,11% случаев [52]. И наконец, в литературе имеется описание случая газовой эмболии с летальным исходом во время лазерной литотрипсии [33]. Большинство случаев перфорации могут быть успешно устранены интраоперационно путем стентирования мочеточника на 1-2 недели [11]. Изменение типа вмешательства на открытую литотомию требуется только в 0,11% случаев, когда диагностируют отрыв мочеточника, являющийся обычно следствием неоднократных интраоперационных перфораций [51].

При выполнении электроимпульсной КЛТ у 879

больных с камнями почек и мочеточника перфорация мочеточника возникла у 2,7%, при этом отмечено, что все пациенты с перфорациями имели осложненное течение МКБ (уретерит) за счет длительного нахождения камня в мочеточнике до дробления (6-9 суток) и относительно большими размерами камней (более 8 мм) [8].

Ранние значимые послеоперационные осложнения при КЛТ в мочеточнике выявляют у 6% больных (лихорадка или уросепсис — у 1,1%, при камнях >10 мм до 4,5% [55], стойкая гематурия — у 2%, почечная колика — у 2,2%), поздние — у 0,2-2% (стриктура мочеточника — у 0,1-1%, пузырно-мочеточниковый рефлюкс — у 0,1%) [52]. По данным А.Г. Мартова и соавт. (2008), после лазерной КЛТ в почках и верхней трети мочеточника частота развития острого пиелонефрита достигает 11,5% [17]. На еще более высокую частоту (16,4%) данного осложнения после лазерной КЛТ мочевых камней всех локализаций указывает С.Х. Аль-Шукри и соавт. (2010) [1]. Ранее после ретроградной КЛТ фиксировали высокую частоту развития стриктур мочеточника в отдаленном послеоперационном периоде из-за частого применения электрогидравлической КЛТ. В настоящее время в связи с переходом на современные пневматические, лазерные и электроимпульсные литотриптеры частота формирования стриктур не превышает 1%. Другие осложнения незначительные и не требуют дополнительных вмешательств.

Сравнение двух групп больных (5133 человек) с камнями нижней трети мочеточника (тем, которым операция ретроградной КЛТ была выполнена до 1995 г. и с 1996 по 2005 год) в крупнейшем метаанализе [35] показало, что усовершенствование инструментария и методики дробления в последнее десятилетие привело к значительному повышению эффективности и безопасности метода ретроградной КЛТ. Так, частота полного освобождения от камня возросла с 85,7% (до 1995 года) до 97,3% (1996-2005 годы). При этом произошло снижение частоты перфорации мочеточника (3,3% и 0,5%, до 1995 и 1996-2005 годов, соответственно), отрыва мочеточника (1,3% и 0,1%, соответственно), развития стриктуры (0,7% и 0,1%, соответственно), сократилась общая продолжительность операции (75 и 36,5 мин, соответственно) и период госпитализации (2,5 и 0,5 дней, соответственно).

Таким образом, ретроградная контактная литотрипсия, обеспечивая малоинвазивный, физиологичный доступ к камню, зарекомендовала себя высокоэффективным, низкотравматичным и безопасным методом лечения камней почек и мочеточников. Этому способствует появление все более миниатюрных уретероскопов, одноразовых эндouroлогических инструментов, существенное улучшение качества оптики, переход на цифровой формат изображения и совершенствование литотриптеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Шукри С.Х., Рывкин А.Ю., Селиванов А.Н., Будылев С.А. Контактная лазерная литотрипсия — эффективный малотравматичный метод лечения мочекаменной болезни при камнях почки, мочеточника и мочевого пузыря // Вестник хирургии. — 2010. — Т. 169, № 5. — С. 71-73.
2. Аляев Ю.Г., Мартов А.Г., Винаров А.З. и др. Первый опыт применения нового пневматического литотриптера LMA StoneBreaker™ в лечении мочекаменной болезни // Урология. — 2009. — № 6. — С. 48-52.
3. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Газимиев М.С.-А., Кузьмичева Г.М. Современные аспекты диагностики и лечения мочекаменной болезни // Урология. — 2006. — № 2. — С. 6-11.
4. Аполухин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. — 2010. — № 1. — С. 4-11.
5. Батсько А.Б. Антагонисты кальция и мочекаменная болезнь: новые перспективы // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2010. — № 2. — С. 93-96.
6. Быков И.М. Почечнокаменная болезнь // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 1996. — Т. 6. №1. — С. 49-52.
7. Гудков А.В., Боценко В.С., Афонин В.Я. Контактная электроимпульсная литотрипсия // Урология. — 2009. — № 2. — С. 32-37.
8. Гудков А.В., Боценко В.С., Петлин А.В. и др. Ретроградная контактная электроимпульсная литотрипсия // Экспериментальная и клиническая урология. — 2011. — № 4. — С. 49-53.
9. Джафар-заде М.Ф., Мартов А.Г., Теодорович О.В. Оперативное лечение камней подковообразной почки // Урология. — 2011. — № 4. — С. 82-84.
10. Дзеранов Н.К. Лечение мочекаменной болезни — комплексная медицинская проблема // Качество жизни. Медицина. — 2005. — № 2. — С. 46-51.
11. Дзеранов Н.К., Лопаткин Н.А. Мочекаменная болезнь. Клинические рекомендации. — М.: Оверлей, 2007. — 296 с.
12. Кансаргин Ф.П., Гульман М.И., Неймарк А.И. К вопросу о выборе рационального метода лечения нефролитиаза // Урология. — 2010. — № 3. — С. 26-30.
13. Клинические рекомендации Европейской Ассоциации Урологов. — М.: АБВ-пресс, 2011. — 1458 с.
14. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г. Перкутанная нефролитотрипсия в положении больного на спине // Урология. — 2012. — № 4. — С. 60-64.

15. Лопаткин Н.А., Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Дзеранов Н.К. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия: прошлое, настоящее, будущее // Урология. — 2007. — № 6. — С. 3-13.
16. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Москаленко С.А. и др. Трансуретральная пиелокаликотрипсия и литоэкстракция — новый метод лечения камней почек // Урология. — 2009. — № 1. — С. 16-23.
17. Мартов А.Г., Максимов В.А., Ергаков Д.В. и др. Гольмиевая контактная литотрипсия в трансуретральном лечении камней верхних мочевыводящих путей // Урология. — 2008. — № 5. — С. 24-28.
18. Миньясьянц Э.З., Саханда К.Н., Борисов М.П. Лазерная контактная литотрипсия камней верхних мочевыводящих путей в условиях ургентного урологического отделения // Урология. — 2009. — № 6. — С. 52-56.
19. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2011 году. Статистические материалы. Часть IV. — М., 2012. — 158 с.
20. Оношко В.Ф., Зеленкова С.В., Сысин С.А., Шаров В.Н. К вопросу о коралловидном нефролитиазе. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2013. — Т. 116. №1. — С. 9-12.
21. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2011 году. Сборник статистических и аналитических материалов. Вып. 11 / Под ред. О.В. Стрельченко. — Новосибирск: Альфа Ресурс, 2012. — 444 с.
22. Перлин Д.В., Костромеев С.А. Малоинвазивные методы лечения мочекаменной болезни // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2010. — №4. — С. 112-114.
23. Попов С.В., Новиков А.И., Горгоцкий И.А. и др. Место трансуретральной контактной нефролитотрипсии в лечении больных с камнями почек // Урология. — 2012. — № 5. — С. 81-85.
24. Попов С.В., Новиков А.И., Скрябин О.Н. и др. Морфологические изменения стенки мочеочечника, возникающие при контактной уретеролитотрипсии // Урология. — 2010. — № 5. — С. 14-17.
25. Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Галько А.А. и др. Особенности диагностики и лечения уролитиаза в сочетании с инфравезикальной обструкцией у пациентов пожилого и старческого возраста // Урология. — 2011. — № 1. — С. 3-6.
26. Aboumarzouk O.M., Kata S.G., Keeley F.X., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus ureteroscopic management for ureteric calculi // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2012. — No 5. Art. No.: CD006029. — URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006029.pub4/full>
27. Al-Ghazo M.A., Ghalayini I.F., Al-Azab R.S., et al. Emergency ureteroscopic lithotripsy in acute renal colic caused by ureteral calculi: a retrospective study // Urol. Res. — 2011. — Vol. 39. — P. 497-501.
28. Bader M.J., Gratzke C., Walther S., et al. Efficacy of retrograde ureteropyeloscopic holmium laser lithotripsy for intrarenal calculi >2 cm // Urol. Res. — 2010. — Vol. 38. — P. 397-402.
29. Binbay M., Tepeler A., Singh A., et al. Evaluation of pneumatic versus holmium:YAG laser lithotripsy for impacted ureteral stones // Int. Urol. Nephrol. — 2011. — Vol. 43, N 4. — P. 989-995.
30. Breda A., Ogunyemi O., Leppert J.T., Schulam P.G. Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for multiple unilateral intrarenal stones // Eur. Urol. — 2009. — Vol. 55. — P. 1190-1196.
31. Bryniarski P., Paradysz A., Zyczkowski M., et al. A randomized controlled study to analyze the safety and efficacy of percutaneous nephrolithotripsy and retrograde intrarenal surgery in the management of renal stones more than 2 cm in diameter // J. Endourol. — 2012. — Vol. 26. — P. 52-57.
32. Ceylan K., Sünbül O., Şahin A., Günes M. Ureteroscopic treatment of ureteral lithiasis with pneumatic lithotripsy: analysis of 287 procedures in a public hospital // Urol. Res. — 2005. — Vol. 33. — P. 422-425.
33. Chang C.P., Liou C.C., Yang Y.L., Sun M.S. Fatal gas embolism during ureteroscopic holmium: yttrium-aluminium-garnet laser lithotripsy under spinal anesthesia — a case report // Minim. Invasive Ther. Allied Technol. — 2008. — Vol. 17. — P. 259-261.
34. Damiano R., Autorino R., Esposito C., et al. Stent positioning after ureteroscopy for urinary calculi: the question is still open // Eur. Urol. — 2004. — Vol. 46. — P. 381-387.
35. Elashry O.M., Elgamasy A.K., Saba M.A., et al. Ureteroscopic management of lower ureteric calculi: a 15-year single-centre experience // BJU Int. — 2008. — Vol. 102. — P. 1010-1017.
36. El-Faqih S.R., Shamsuddin A.B., Chakrabarti A., et al. Polyurethane internal ureteral stents in the treatment of stone patients: morbidity related to indwelling times // J. Urol. — 1991. — Vol. 146. — P. 1487-1491.
37. Goktas C., Horuz R., Akca A.C., et al. Fragmentation without extraction in ureteral stones: outcomes of 238 cases // Urol. Res. — 2012. — Vol. 40. — P. 383-387.
38. Gunlusoy B., Degirmenci T., Arslan M., et al. Ureteroscopic pneumatic lithotripsy: is the location of the stone important in decision making? Analysis of 1296 patients // J. Endourol. — 2008. — Vol. 22. — P. 291-294.
39. Haleblan G., Kijvika K., Rosette J., Preminger G. Ureteral stenting and urinary stone management: a systematic review // J. Urol. — 2008. — Vol. 179. — P. 424-430.
40. Hollenbeck B.K., Schuster T.G., Faerber G.J., Wolf J.S. Safety and efficacy of same-session bilateral ureteroscopy // J. Endourol. — 2003. — Vol. 17. — P. 881-885.
41. Hyams E.S., Munver R., Bird G.V., et al. Flexible ureterorenoscopy and holmium laser lithotripsy for the management of renal stone burdens that measure 2 to 3 cm: a multi-institutional experience // J. Endourol. — 2010. — Vol. 24. — P. 1583.
42. Ibrahim H.M., Al-Kandari A.M., Shaaban H.S., et al. Role of ureteral stenting after uncomplicated ureteroscopy for distal ureteral stones: a randomized, controlled trial // J. Urol. — 2008. — Vol. 180. — P. 961-965.
43. Kenan I., Salih B., Saat E., et al. Is routine ureteral stenting necessary after uncomplicated ureteroscopic lithotripsy for lower ureteral stones larger than 1 cm? // Urol. Res. — 2008. — Vol. 36. — P. 115-119.
44. Krambeck A.E., Murat F.J., Gettman M.T., et al. The evolution of ureteroscopy: a modern single-institution series // Mayo Clin. Proc. — 2006. — Vol. 81. — P. 468-473.
45. Kurahashi T., Miyake H., Oka N., et al. Clinical outcome of ureteroscopic lithotripsy for 2,129 patients with ureteral stones // Urol. Res. — 2007. — Vol. 35. — P. 149-153.
46. Lam J.S., Greene T.D., Gupta M. Treatment of proximal ureteral calculi: Holmium: YAG laser ureterolithotripsy versus extracorporeal shock wave lithotripsy // J. Urol. — 2002. Vol. 167. — P. 1972-1976.
47. López M., Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis // Pediatr. Nephrol. — 2010. — Vol. 25. — P. 49-59.
48. Makarov D.V., Trock B.J., Allaf M.E., Matlaga B.R. The effect of ureteral stent placement on post-ureteroscopy complications: a meta-analysis // Urology. — 2008. — Vol. 71. — P. 796-800.
49. Millie P., Brian S.C., Jordan L., et al. Alternative management of complex renal stones // Int. Urol. Nephrol. — 2011. — Vol. 43. — P. 631-638.
50. Perlmutter A.E., Talug C., Tarry W.F., et al. Impact of stone location on success rates of endoscopic lithotripsy for nephrolithiasis // Urology. — 2008. — Vol. 71. — P. 214-217.
51. Preminger G.M., Tiselius H.G., Assimos D.G. Guideline for the management of ureteral calculi // Eur. Urol. — 2007. — Vol. 52. — P. 1610-1631.
52. Preminger G.M., Tiselius H.G., Assimos D.G., et al. EAU/AUA Nephrolithiasis Guideline Panel. 2007 guideline for the management of ureteral calculi // J. Urol. — 2007. — Vol. 178. — P. 2418-2434.
53. Semins M.J., Trock B.J., Matlaga B.R. The safety of ureteroscopy during pregnancy: a systematic review and meta-analysis // J. Urol. — 2009. — Vol. 181. — P. 139-143.
54. Skolarikos A.A., Papatsoris A.G., Mitsogiannis I.C., et al. Current status of ureteroscopic treatment for urolithiasis // Int. J. Urol. — 2009. — Vol. 16. — P. 713-717.
55. Sozen S., Kupeli B., Tunc L., et al. Management of ureteral stones with pneumatic lithotripsy: report of 500 patients // J. Endourol. — 2003. — Vol. 17. — P. 721-724.
56. Tunc L., Kupeli B., Senocak C., et al. Pneumatic lithotripsy for large ureteral stones: is it the first line treatment? // Int. Urol. Nephrol. — 2007. — Vol. 39. — P. 759-764.
57. Turna B., Stein R.J., Smaldone M.C., et al. Safety and efficacy of flexible ureterorenoscopy and holmium: AG lithotripsy for intrarenal stones in anticoagulated cases // J. Urol. — 2008. — Vol. 179. — P. 1415-1419.
58. Zili P., Chuanguo X., Fuqing Z. Ureteroscopic Holmium: YAG Laser Lithotripsy for Managing Ureteral Calculi (A Report of 168 Cases) // Journal of Huazhong University of Science and Technology. — 2004. — Vol. 24. — P. 305-306.

Информация об авторах: Бощенко Вячеслав Семенович — к.м.н., доцент кафедры, 634050, Томск, Московский тракт, 2, e-mail: vsbosh@mail.ru, тел. (3822) 904964; Гудков Александр Владимирович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, e-mail: avgudkov51@yandex.ru, тел./факс (3822) 904961.

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ И МИОКАРДИАЛЬНЫЕ КОНТУРЫ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ АРИТМИЙ СЕРДЦА (СООБЩЕНИЕ 1)

Борис Георгиевич Пушкарев

(Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН,
директор — чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев)

Резюме. Рассмотрены эктопические, миокардиальные механизмы тахикардий, фибрилляций предсердий, желудочков, формирующихся на протяжении продолжительного времени как результат патологических процессов в сердце. Механизмы на органном уровне подтверждены топической диагностикой, картированием и интервенционным лечением путем криорadioчастотной аблации (повреждением) пейсмекерных эктопических очагов. Обобщены наши прошлые экспериментальные исследования. Сформирована концепция центрального механизма аритмий

Ключевые слова: аритмии, фибрилляция желудочков, механизмы формирования аритмий, аритмогенная система, острая ишемия миокарда.

CENTRAL AND MIOCARDIAL CONTOURS OF MECHANISMS OF HEART ARRHYTHMIA FORMATION

B.G. Pushkarev

(Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Russia)

Summary. We observed ectopic and myocardial mechanisms of tachycardias, atrial and ventricles fibrillation that are forming during long period of time as a result of pathological processes in heart. Mechanisms at the level of internals are proved by topical diagnostics, mapping and intervention treatment by cryoradiofrequency ablation (injury) of pace-making ectopic foci. Our previous experimental researches were summarized. The conception of central mechanism of arrhythmia has been formed.

Key words: arrhythmias, fibrillation of ventricles, mechanisms of formation of arrhythmias, arrhythmogenic system, acute myocardial ischemia.

В основе патологии лежит система с отрицательным биологическим результатом [11, 12], сформировавшаяся из функциональной [1] и потерявшая свое физиологическое значение, адаптивную или компенсаторную роль.

Патологический процесс не только первичное повреждение органа, но и нарушение его регуляции со стороны выше лежащих управляющих подсистем. Это положение относится и к сердечно-сосудистой системе. Известно, что при острой ишемии миокарда (ОИМ) реализуется эмоционально болевой стресс, который детерминирует увеличенное выделение и окисление катехоламинов. Сильный адренергический компонент стресс-реакции становится причиной вторичного расширения границ ишемического повреждения миокарда [14].

Изложенное подтверждают многочисленные экспериментальные и клинические исследования об участии структур сердца и головного мозга в патологии сердечно-сосудистой системы, нарушений ритма сердца. Центры регуляции свое влияние на сердце оказывают опосредованно через блуждающий и симпатический нервы [9, 10, 27].

Методологической основой научных разработок может являться концепция Р.М. Баевского [3], основанная на теориях информации, автоматического регулирования, вероятности. Была предложена модель системы управления сердечным ритмом, состоящая из автономного и центрального контуров.

Автономный контур аритмий. При изучении патогенеза аритмий отдается предпочтение автономному (миокардиальному) контуру возникновения аритмогенеза. Такой внутриорганный подход выявляет существование эктопического очага в миокарде с пейсмекерной, триггерной активностью, доминирующей над синусовым сердечным ритмом. Патогенная детерминанта подтверждается эндомиокардиальной биопсией.

Пейсмекер формируется при миокардиальном кардиосклерозе, хроническом и остром миокардите, аритмогенной дисплазии правого желудочка. Процедура гистологического диагноза выполнялась с использованием биотома и достаточным считалось получение 4-7 кусочков-биоптатов [26]. Возможно формирование гомеостата с триггерной активностью в миокарде пациентов, страдающих в отдаленные сроки постинфарктными желудочковыми тахикардиями [24].

К одному из основных механизмов повреждения в миокарде, в условиях ишемии и реперфузии относят угнетения образования энергии в митохондриях [25].

Топическая диагностика обнаружения эктопических очагов проводится электрофизиологическими исследованиями, их картированием. Формирование миокардиального механизма фибрилляций предсердий, тахиаритмий происходит постепенно от 2-х месяцев и далее до оперативного лечения [2, 8].

Успехи в топической диагностике эктопических очагов иницирующей аритмии, с применением неинвазивного поверхностного ЭКГ-картирования позволяет точно верифицировать локализацию аритмогенного очага на дооперационном этапе [24].

В целом изложенное соответствует концепции о миокардиальном органном механизме аритмогенеза, что позволило широко применить в клинике интервенционные разрушения, некроз эктопических очагов аритмогенеза. Успешное внедрение radioчастотной аблации (РЧА) в последнее десятилетие стало обычным безопасным методом выбора лечения без осложнений с высокой эффективностью. Как показывают клинические исследования формирование эктопических очагов идет месяцами и годами до radioчастотной аблации. В основе механизма приступов желудочковой тахикардии может лежать история развития после перенесенного инфаркта миокарда от 5 месяцев до 22 лет. Инициальным фактором аритмий являлся

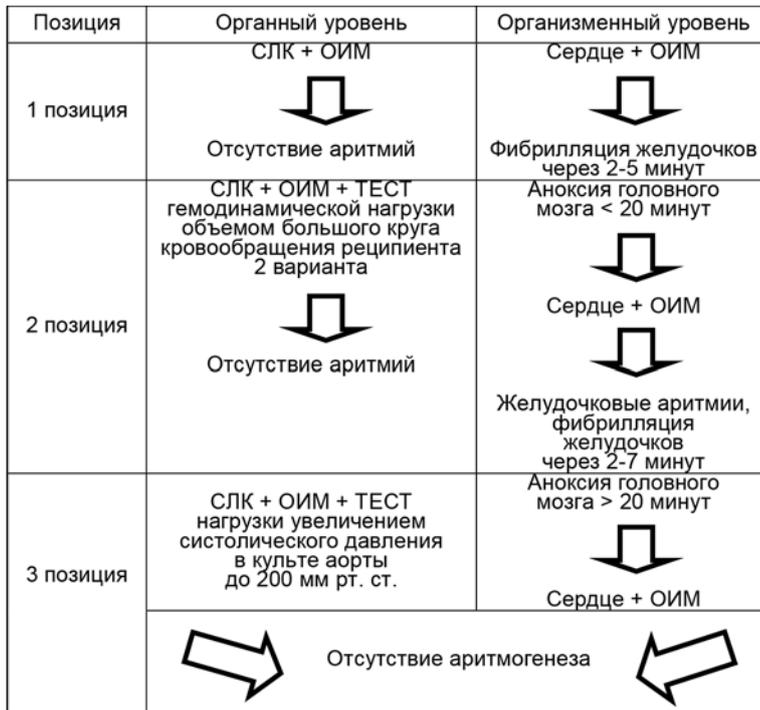


Рис. 1. Алгоритм экспериментальных исследований центрального механизма ишемического аритмогенеза.

миокард желудочка с акинетическими участками с дефектом перфузии от 35 до 40% [2]. РЧА фибрилляций предсердий (ФП) проводится и во время аорто-коронарного шунтирования является эффективным и безопасным методом лечения ФП [8]. Широко внедряется неинвазивное поверхностное ЭКГ-картирование, позволяющее точно верифицировать локализацию эктопического очага на дооперационном этапе для интервенционного лечения [24].

Постепенно стали отказываться от применения многих антиаритмических препаратов, действующих на миокардиальные механизмы развития аритмий, вызывающие или усиливающие возникновение тяжелых, иногда летальных нарушений ритма [5, 15, 16, 29, 34].

Центральный контур аритмий. Иная ситуация возникает при исследовании механизма аритмий в первые минуты и часы острой ишемии миокарда, что соответствует первой фазе желудочковых нарушений. В этот временной интервал возникает и реперфузионная желудочковая тахикардия. При этом отдается предпочтение в возникновении аритмий электрофизиологическим механизмам в ишемизированном миокарде [7].

Неизвестна роль эктопического очага и формирование пейсмекера в миокарде в генезе фибрилляций желудочков в ранний период ОИМ [30, 31]. Не подтвержден механизм триггерной активности (сопряженный с появлением эктопических очагов) в генезе выше перечисленных аритмий [32, 35].

Экспериментальные и клинические исследования по инициации центральных структур головного мозга в развитии нарушений ритма сердца отмечают их значение. Однако не отвечают на вопрос о их доле участия. Изменение вегетативной иннервации иногда предшествует аритмиям в клинике.

В эксперименте получают различного рода аритмии, воздействуя на лимбические структуры, гипоталамус [9, 13, 23]. Участвует

кора мозга и в регуляции ритма сердца [22]. Кортикальная импульсация взаимодействует с афферентными влияниями, исходящими от сердца на уровне гипоталамуса, лимбической системы, продолговатого мозга [6, 28]. Иными словами идет непрерывный процесс слежения и коррекция ритмической деятельности сердца, обеспечивающей потребности организма. Эти исследования сопряжены с клиническими наблюдениями. Состояние тревоги и страха пациентов резко понижает порог чувствительности миокарда к действию катехоламинов. Психологический стресс предшествует развитию 30% тяжелых аритмий [4].

Левый звездчатый узел оказывает выраженное влияние на повышение уязвимости сердца и фибрилляции. Блокада его вызывает антиаритмогенный эффект при ишемии миокарда [33]. Эксперимент подтверждает факт патогенной афферентной импульсации со структур головного мозга на сердце с острой ишемией миокарда.

Из изложенного следует вывод, что представительства управления ритмом сердца заложены природой на разных уровнях ЦНС с иерархическим характером соподчинения. В этих центрах формируются и проводятся как физиологические, так и патологические влияния на деятельность органа.

Чаще всего значение нервной системы в работе сердца исследуется способом денервации. Этот метод в целостном организме полностью не исключает из контура управления сердцем ЦНС.

Однако получить полностью денервированный орган в целостном организме — трудно решаемая задача. Хорошей моделью денервации является трансплантированное сердце. Но на миокард пересаженного органа влияют тепловая ишемия, агрессия и другие условия, делающие сердце неподходящим объектом для воспроизведения на нем острой ишемии миокарда. Отсутствие метода тотальной денервации сердца затрудняет решить задачу долевого участия центров вегетативной нервной системы в формировании аритмий при ОИМ.

Поставлена цель: исследовать центрально-законности возникновения тахикардий, фибрилляций желудочков при острой ишемии миокарда в эксперименте [19]. Разрабатывались два варианта абсолютного исключения центральной нервной системы из управления ритмом сердца с воспроизведением острой ишемии миокарда (ОИМ) путем консервации изолированного функционирующего сердечно-легочного комплекса (*in vitro*) [20, 21] и методом аноксической гибели головного мозга на целостном организме [17].

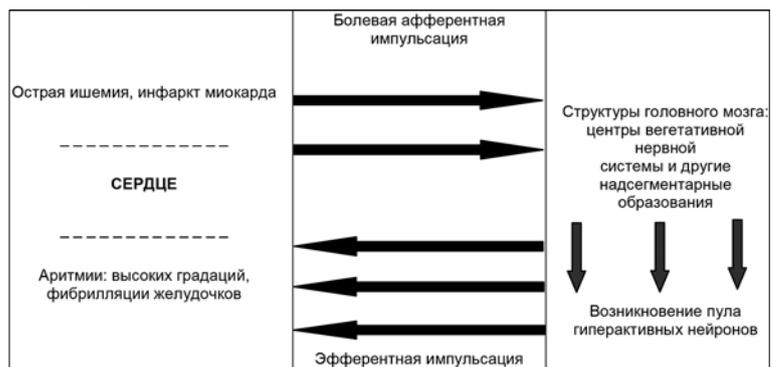


Рис. 2. Элементарная схема формирования аритмогенной системы организма.

Исследования должны ответить на вопросы долевого участия в аритмогенезе центрального и миокардиального контуров сердечно-сосудистой системы при ОИМ.

Моделирование ОИМ на СЛК и на сердце в условиях аноксической гибели структур головного мозга не вызывали аритмии. ЭКГ фиксировала ишемию миокарда. В контроле на животных лигирование нисходящей ветви левой венечной артерии в 95-100% случаев заканчивались тахикардией, фибрилляцией желудочков [18]. Причиной отсутствия аритмий могло быть резкое снижение гемодинамической нагрузки на ишемизированный миокард, из-за отсутствия большого круга кровообращения. Работа ишемизированного миокарда в условиях СЛК направлена на перфузию малого круга кровообращения и коронарного кровотока. Естественно возникает предположение, что ограниченная перфузия не формирует аритмогенез.

С целью провокации аритмий была применена методика увеличения работы сердца в СЛК повышением артериального давления в культе аорты до 200 мм рт.ст. Также был использован ранее разработанный нами способ ориентации донорского сердца в СЛК на перфузию большого и малого круга кровообращения реципиента способом полного сердечно-легочного обхода (рис. 1).

СЛК подключался к реципиенту таким же способом как искусственное «сердце — легкие» в кардиохи-

рургии. Перфузия поддерживала адекватное жизнеобеспечение организма реципиента в течение нескольких часов. Все провокационные тесты нагрузки СЛК не вызывали ожидаемые летальные и высокие градационные аритмий [17]. Однако электрокардиографическая кривая в синусовом ритме верифицировала острое нарушение коронарного кровотока с элевацией ST с появлением зубца Q или инверсией зубца T без Q. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что нагрузочные тесты, увеличивая работу денервированного сердца и повышая энергетические затраты ишемизированного миокарда, не провоцируют развитие аритмий (рис. 2).

Результаты исследований привели к формированию концепции центрального генеза ишемических фибрилляций желудочков и аритмий высоких градаций. Суть ее заключается в том, что ишемия миокарда является следствием нарушения коронарного кровотока со всеми электрокардиографическими манифестациями. Ишемические аритмии — дисфункцией структур головного мозга как результат афферентной импульсации в супрабульбарные центры с формированием в них гиперактивных пулов нейронов распространяемых далее патогенную эфферентную импульсацию на сердце и другие органы мишени. Дополнительную доказательную базу в эксперименте и клинике на основании и в подтверждении концепции предполагается опубликовать позже.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. — М., 1975. — 245 с.
2. Бабочкин В.Е., Шипулин В.М., Ильинов В.Н., Андреев С.Л. и др. Характеристика желудочковой тахикардии у больных с постинфарктной аневризмой сердца // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. — 2012. — Т.13, №6. — С. 74.
3. Бавский Р.М. Кибернетический анализ процессов управления сердечным ритмом // Актуальные проблемы физиологии и патологии кровообращения. — М.: Медицина, 1976. — С.161-175.
4. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. (ред.) Кардиология: национ. руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 1232 с.
5. Бобров В.А., Купновицкая И.Г. Проаритмические эффекты антиаритмических препаратов // Кардиология. — 1991. — Т.31, №10. — С. 82-86.
6. Горожанин С.Л. Анализ влияния сенсомоторной зоны коры головного мозга на развитие ишемических аритмий сердца: автореф дис. ... канд. мед. наук. — М., 1987. — 22 с.
7. Карагезиан Х.С., Мандель В.Дж. Электрофизиологические механизмы ишемических нарушений ритма желудочков: корреляция экспериментальных и клинических данных // Аритмия сердца. Механизмы, диагностика, лечение. / Под ред. В.Д. Манделя. — В 3-х т. 2 т. — М.: Медицина, 1996. — С. 263-304.
8. Карева Ю.Е., Чернявский А.М., Пак И.А. и др. Радиочастотная абляция персистирующей фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца: отдаленные результаты // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева. — 2012. — Т. 13, № 6. — С. 74.
9. Косицкий Г.И., Куяник Ш.А. Влияние раздражения ядер гипоталамуса на процессы десинхронизации возбуждения в миокарде крыс // Сравнительная электрокардиография. — Л.: Наука, 1981. — С. 65.
10. Косицкий Г.И., Михайлова С.Д., Горожанин С.Л., Сумушкин Т.М. Центральный механизм развития ишемических нарушений сердечного ритма // Кардиология. — 1987. — №5. — С. 89.
11. Крыжановский Г.Н. Патологическая система // Патология: курс лекций / Под ред. П.Ф. Литвицкого. — М.: Медицина, 1997. — С. 694-709.
12. Крыжановский Г.Н. Патология регуляторных механизмов // Патологическая физиология. — 1990. — №2. — С.3-8.
13. Крыжановский Г.Н., Пивоваров Ю.И. Изменения ритма сердца при гиперактивации переднего амигдаларного ядра // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. — 1982. — №5. — С.18-21.
14. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 272 с.
15. Метелица В.И. Справочник кардиолога по клинической фармакологии. — М.: Москва, 1987. — 369 с.
16. Попов С.В., Антоненко И.В., Гимрих Э.О. и др. Аритмогенный эффект внутривенного введения этагизина // Кардиология. — 1990. — №5. — С. 75-78.
17. Пушкарев Б.Г. Исследование механизмов ишемических аритмий и фибрилляций желудочков сердца: автореф. дис... д-ра мед. наук. — Иркутск, 1997. — 50 с.
18. Пушкарев Б.Г. Методологические приемы для обоснования механизма аритмий, фибрилляции желудочков при остром инфаркте миокарда // Сб. «Актуальные вопросы общей патологии». — Баку, 1982. — С. 110-113.
19. Пушкарев Б.Г. Методологический подход к изучению механизмов аритмий при остром инфаркте миокарда // Теоретические и клинические аспекты патологии кровообращения. — Иркутск, 1981. — С. 9-12.
20. Пушкарев Б.Г. Способ создания модели органной патологии сердца // Сб. Всерос. конф. рационал. и изобрет. по хирургии сердечно-сосудистой системы — Иркутск, 1980. — С. 28-30.
21. Пушкарев Б.Г. Способ создания модели органной патологии сердца // Матер. совещания изобретателей и рационализаторов по вопросам диагностики, лечения и реанимации в сердечно-сосудистой хирургии. — Иркутск, 1981. — С.81-83.
22. Самонина Г.Е., Александрова Т.Б., Хилтунен Н., Удельнов М.Г. Влияние коры больших полушарий на протекание кардиокардиальных рефлексов // Физиологический журнал. — 1972. — Т.58, №2. — С.40-48.
23. Соболев А.В. Новый подход к оценке индивидуальной суточной вариабельности ритма сердца // Кардиология. — 2003. — №8. — С. 16-21.
24. Сопов О.В., Ревинвили А.Ш., Калинин В.В., Лабарткова Е.З. и др. Не инвазивная топическая диагностика и катетерная РЧА аритмий сердца // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. — 2012. — Т. 13, № 6. — С. 75.
25. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М., Якубов Л.А. и др. Механизмы участия митохондрий в развитии патологических процессов, сопровождающихся ишемией и реперфузией // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — № 5. — С. 332-336.

26. Татарский Р.Б., Гуреев С.В., Митрофанова Л.Б., Лебедев Д.С. Существуют ли идиопатические желудочковые тахикардии // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. — 2009. — Т. 10, №6. — С. 96.

27. Удельнов М.Г. Нервная регуляция сердца. — М.: МГУ, 1961. — 210 с.

28. Удельнов М.Г. Физиология сердца. — М., 1975. — 302 с.

29. Bugger J.T., Sahhar D.I. Clinical types of proarrhythmic response to antiarrhythmic drugs // Amer. J. Cardiol. — 1987. — Vol. 59, N 11. — P. 2E-9E.

30. Fujimoto T., Hamomoto H., Mandel W.F. Electrophysiological observations on ventricular tachyarrhythmias following reperfusion // Am. Heart J. — 1983. — Vol. 105. — P.201-209.

31. Fujimoto T., Peter N., Hamomoto H., Mandel W.S.

Electrophysiological observations during the spontaneous imitiation of ischemia induced ventricular fibrillation // Am. Heart. J. — 1983. — Vol. 105. — P.198-200.

32. Hoffman B.F., Rosen M.R. Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias // Circ. Res. — 1981. — N. 49. — P. 1-15.

33. Schwartz P.J., Stone H.L., Brown A.M. Effects of unilateral stellate ganglion blockage on the arrhythmias associated with the coronary occlusion // Am. Hearrt. J. — 1976. — Vol. 92. — P.589-599.

34. Siepel L. Cardial side effects of antiarrhythmic drugs // Z. Cardiol. — 1988. — Bd.77. — N2. — S. 77-88.

35. Wit A. L. and Crandfield P.L. Triggered activity in cardiac muscle fibers of the simian mitral valve // Circ. Res. — 1976. — N. 38. — P. 85-98.

Информация об авторе: Пушкарев Борис Георгиевич — д. м.н., профессор, старший научный сотрудник.
664003 г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. (3952) 40-78-09 scrrs.irk@gmail.com

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ЧМЕЛЕВСКАЯ Н.В., ИЛЛАРИОНОВА Е. А., АЛФЕРОВА Л.Н. — 2013
УДК 543.544.943.3.068.7:615.07

ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ В АНАЛИЗЕ КОМБИНИРОВАННЫХ СОЧЕТАНИЙ ЦИННАРИЗИНА И ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Наталья Владимировна Чмелевская¹, Елена Анатольевна Илларионова¹, Людмила Николаевна Алферова²
(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, зав. — д.х.н., проф. Е.А. Илларионова; ²Иркутское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, начальник — к.м.н. А.П. Зайцев)

Резюме. Предложены оптимальные условия качественного анализа комбинированных сочетаний циннаризина и психотропных лекарственных средств с использованием метода микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Условия анализа: градиентное элюирование в системе перхлорат лития, хлорная кислота и вода — ацетонитрил (MeCN), градиент линейный 800 мкл от 25 до 40%; 700 мкл 40%; 1500 мкл от 40 до 70% ацетонитрила при скорости потока 150 мкл/мин и температуре 35°C.

Ключевые слова: циннаризин, амитриптилин, аминазин, азалептин, галоперидол, трифтазин, неуплептил метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, градиент, ацетонитрил, лития перхлорат.

HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY ANALYSIS OF THE COMBINED COMBINATION OF CINNARIZINE AND PSYCHOTROPIC DRUGS

N.V. Chmelevskaya¹, E.A. Illarionova¹, L.N. Alferova²
(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk Regional Bureau of forensic-medical examination)

Summary. The optimal conditions for qualitative analysis of the combined combination of cinnarizine and psychotropic drugs using the high-performance liquid chromatography have been proposed. Conditions of analysis: gradient elution system of lithium perchlorate, perchloric acid and water [4 M LiClO₄ - 0.1 M HClO₄] — H₂O — acetonitrile (MeCN), the gradient line in 800 mcl of 25 to 40%, 700 mcl 40%, 1500 mcl of 40 to 70% acetonitrile at a flow rate of 150 ml / min and a temperature of 35°C.

Key words: Cinnarizine, amitriptyline, chlorpromazine, azaleptin, haloperidol triflazin, neuleptil, high-performance liquid chromatography method, gradient, acetonitrile, lithium perchlorate.

Циннаризин включен в «Перечень наименований токсичных веществ, наиболее часто встречающихся при острых отравлениях» — приказ Минздрава РФ от 29.12.2000 г. №460 «Об утверждении учетной документации токсикологического мониторинга». Благодаря ноотропной активности циннаризин широко используют в разных областях медицины, в том числе в психиатрической практике [4]. Он часто применяется в комплексной терапии с антипсихотическими нейролептиками и трициклическими антидепрессантами. Встречаются случаи отравления циннаризином в сочетании с психотропными лекарственными средствами амитриптилином, аминазином, азалептином, галоперидолом, трифтазином, неуплептилом. В литературе имеются сведения о химико-токсикологическом исследовании биологических объектов на наличие психотропных лекарственных веществ [5,6]. Однако в литературных источниках отсутствуют сведения по химико-токсикологическому исследованию циннаризина в сочетании с психотропными лекарственными веществами. Поэтому разработка методик химико-токсикологического анализа циннаризина в сочетании с психотропными лекарственными средствами амитриптилином, аминазином, азалептином, галоперидолом, трифтазином, неуплептилом является актуальной проблемой.

Объектом настоящего исследования являются трех- и четырехкомпонентные сочетания циннаризина и психотропных лекарственных средств.

Целью настоящей работы являлось разработка методики анализа комбинированных сочетаний циннаризина и психотропных лекарственных средств с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Материалы и методы

В работе использовали микроколоночный жидкостный хроматограф «Милихром А-02» (ЗАО «ЭкоНова»,

Новосибирск) с ультрафиолетовым спектрофотометрическим детектором, снабженным стальной колонкой (75x2 мм), заполненной сорбентом ProntoSIL-120-5-C18 AQ («Bischoff Analysentechnik und Gerate GmbH», Германия) с размером частиц 5 мкм. Эффективность колонки — 3500 т.т. Температура колонки 35°C. Также использовали центрифугу «Eppendorf» (Германия), рН метр «Анион 4100» (РФ), ультразвуковую баню RK 100 «Bandelin electronic» (Германия).

В качестве стандартных (контрольных) веществ были использованы фармацевтические субстанции циннаризина, амитриптилина, аминазина, азалептина, галоперидола, трифтазина, неуплептила, содержание основного вещества в которых не ниже 98%. Для приготовления элюентов и растворов образцов использовали: ацетонитрил «особой степени чистоты» (сорт 1) фирмы «Криохром» (Санкт-Петербург); перхлорат лития, хлорная кислота квалификации не ниже «х.ч». Метанол перегоняли перед использованием. Дистиллированную воду дополнительно очищали с помощью системы «Norganic, Millipore Corporation» (США).

При статистической обработке результатов анализа использовали методы Стьюдента и Фишера [3]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Метод ВЭЖХ достаточно широко применяется в фармацевтическом и химико-токсикологическом анализе для идентификации и количественного определения лекарственных и наркотических веществ [2,7,8].

Для ВЭЖХ анализа смесей циннаризина в сочетании с психотропными лекарственными веществами был выбран обращенно-фазный вариант хроматографии. Оптимальными условиями хроматографирования исследуемых смесей являются: обращенная фаза ProntoSIL

Таблица 1
Длины волн максимального и минимального поглощения определяемых соединений. Растворитель: MeCN — 0,2 M LiClO₄ (pH 2,8)

Определяемое соединение	λ_{\max} , нм	λ_{\min} , нм	$\lambda_{\text{дет}}$, нм
Азалептин	202, 242, 290 (плечо)	228	210, 230, 260, 280
Аминазин	200 (плечо), 256, 308	226, 280	210, 230, 260, 280
Амитриптилин	206, 240	200, 230	210, 230, 260, 280
Галоперидол	194, 220 (плечо), 246	232	210, 230, 260, 280
Неулептил	200 (плечо), 232, 270	216, 248	210, 230, 260, 280
Трифтазин	258, 308	224, 282	210, 230, 260, 280
Циннаризин	194 (плечо), 230, 252	222, 236	210, 230, 260, 280

120-5C18AQ («Bischoff», Германия), градиентное элюирование в системе: Элюент А: 0,2 M лития перхлорат — хлорная кислота (pH 2,8); Элюент Б — ацетонитрил. При разделении стандартных смесей, содержащих циннаризин, применяли градиентное элюирование: 800 мкл от 25 до 40% Б; 700 мкл 40% Б; 1500 мкл от 40 до 70% Б. Эти элюенты обладают высокой прозрачностью в коротковолновой области ультрафиолетового (УФ) спектра и не содержат УФ-поглощающие примеси, проявляющиеся в виде «лишних» пиков на хроматограмме. Известно, что присутствие в подвижной фазе кислоты (pH 2,8) и высокое содержание ионов лития улучшает хроматографирование азотсодержащих лекарственных веществ [1]. Таким образом, предложенная хроматографическая система является оптимальной для разделения циннаризина и психотропных лекарственных средств.

Пики циннаризина, амитриптилина, аминазина, азалептина, галоперидола, трифтазина, неулептила в выбранном элюенте симметричны. Величина коэффициентов асимметрии пиков, близка к единице, что свидетельствует об отсутствии значимых ионообменных взаимодействий.

Для записи УФ-спектров готовили стандартные растворы определяемых соединений с концентрацией 0,2 мг/мл. В качестве растворителя для приготовления стандартных растворов использовали метанол. Спектры регистрировали во время хроматографического анализа после остановки потока вблизи максимума пика (интервал для волн 190-360 нм, шаг 2 нм). Для удобства использовали нормирование УФ-спектров, так как нормированный УФ-спектр не зависит от концентрации соединения.

Длины волн максимального и минимального поглощения всех исследуемых соединений приведены в табл. 1.

Дополнительные длины волн используются для расчета спектральных отношений, применение которых для идентификации пиков существенно повышает надежность определения. Спектральные отношения для определяемых соединений, рассчитанные как отношение площадей пиков, зарегистрированных при длинах волн λ_x и λ_{210} , приведены в табл. 2.

Таблица 2
Спектральные отношения для определяемых соединений.
Растворитель: MeCN- 0,2 M LiClO₄, pH 2,8

Определяемое соединение	Спектральное отношение, $R = S_x/S_{210}$		
	230	260	280
Азалептин	0,751	0,674	0,368
Аминазин	0,533	1,128	0,067
Амитриптилин	0,331	0,099	0,016
Галоперидол	0,456	0,332	0,045
Неулептил	1,113	1,124	0,719
Трифтазин	0,591	1,542	0,088
Циннаризин	0,416	0,457	0,051

Проведена валидационная оценка разработанной методики. Результаты хроматографирования считаются правильными, если соблюдаются условия пригодности хроматографической системы. Для проверки пригод-

ности хроматографической системы была проведена апробация выбранных условий хроматографического анализа модельных смесей циннаризина и психотропных лекарственных веществ.

На рисунке 1 приведена хроматограмма на примере раствора модельной смеси циннаризина, азалептина, аминазина, амитриптилина.

Найденные условия использованы для разработки методики анализа комбинированных сочетаний циннаризина и психотропных лекарственных средств в извлечениях из мочи.

Методика качественного определения комбинированных сочетаний циннаризина и психотропных лекарственных веществ методом ВЭЖХ: в колбу вместимостью 100 мл вносят 50 мл мочи, содержащей смесь исследуемых веществ, настаивают в течение 2 часов при комнатной температуре, периодическом перемешивании и обработке на ультразвуковой бане RK 100 «Bandelin electronic» (Германия). Полученный раствор переносят в делительную воронку, добавляют 0,1 M раствор хлористоводородной кислоты до pH=4,0, 20 мл хлороформа и затем проводят экстракцию двукратно в течение 20 минут. Хлороформные извлечения переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и хлороформом доводят объем раствора до метки. Исследуемый раствор вводят в колонку в объеме 2 мкл. Хроматографируют анализируемый раствор в следующих условиях: градиентное элюирование в системе: Элюент А: 0,2 M лития перхлорат — хлорная кислота (pH 2,8); Элюент Б — ацетонитрил. При разделении стандартных смесей, содержащих циннаризин, применяли градиентное элюирование: 800 мкл от 25 до 40% Б; 700 мкл 40% Б; 1500 мкл от 40 до 70% Б. Температура колонки в процессе разделения 35°C. Скорость потока элюента при всех режимах была 150 мкл/мин.

В табл. 3 указаны времена удерживания исследуемых соединений после извлечения их из мочи в предложенных условиях разделения.

Таблица 3
Времена удерживания разделяемых соединений после извлечения их из мочи

Лекарственное вещество	Время удерживания, мин	Метрологические характеристики
Азалептин	6,39; 6,41; 6,40; 6,38; 6,39; 6,41	$\bar{D} = 6,40$; $S \bar{D} = 0,005$; DX= 0,013; E = 0,20%
Аминазин	15,67; 15,66; 15,65; 15,66; 15,67; 15,68	$\bar{D} = 15,67$; $S \bar{D} = 0,0045$; DX= 0,012; E = 0,07%
Амитриптилин	14,35; 14,36; 14,34; 14,35; 14,36; 14,35	$\bar{D} = 14,35$; $S \bar{D} = 0,003$; DX= 0,008; E = 0,05%
Галоперидол	11,22; 11,23; 11,22; 11,23; 11,22; 11,23	$\bar{D} = 11,23$; $S \bar{D} = 0,0032$; DX= 0,008; E = 0,07%
Неулептил	10,42; 10,43; 10,44; 10,42; 10,43; 10,42	$\bar{D} = 10,43$; $S \bar{D} = 0,020$; DX= 0,051; E = 0,48%
Трифтазин	15,41; 15,42; 15,41; 15,41; 15,42; 15,43	$\bar{D} = 15,42$; $S \bar{D} = 0,0036$; DX= 0,094; E = 0,06%
Циннаризин	18,35; 18,35; 18,36; 18,35; 18,34; 18,35	$\bar{D} = 18,35$; $S \bar{D} = 0,0026$; DX= 0,007; E = 0,04%

На рисунке 2 приведена хроматограмма кислых извлечений из мочи азалептина, неулептила, галоперидола, амитриптилина, трифтазина, аминазина и циннаризина.

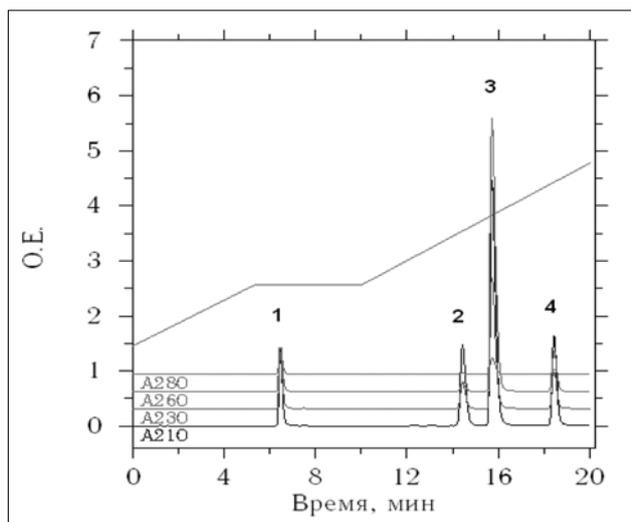


Рис. 1. Хроматограмма стандартного раствора смеси — азалептин (0,25 мг/мл), 2 — аминазин (1,25 мг/мл), 3 — амитриптилин (0,25 мг/мл), 4 — циннаризин (0,63 мг/мл) в метаноле.

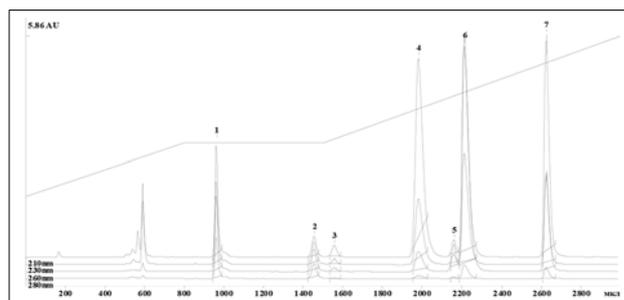


Рис. 2. Хроматограмма кислых извлечений из мочи: 1-азалептин, 2-неулептил, 3-галоперидол, 4-амитриптилин, 5-трифтазин, 6-аминазин, 7- циннаризин.

На основании вышеописанных исследований, можно сделать вывод, что разработанная методика позволяет обнаруживать циннаризин в моче как индивидуально, так и при совместном применении с психотропными лекарственными веществами. Соэкстрактивные компоненты мочи не мешают определению.

Таким образом, разработанная унифицированная методика позволяет использовать метод ВЭЖХ для идентификации циннаризина и психотропных лекарственных веществ в комбинированных сочетаниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барам Г.И., Грачев С.А. Использование перхлората лития при выделении и анализе олиго- и полинуклеотидов. // Биоорганическая химия. — 1985. — Т. 11. №10. — С. 1420-1422.
2. Булатов Р.М., Малкова Т.Л. Разработка методики обнаружения рисперидона, галоперидола и аминазина при совместном присутствии на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии // Актуальные вопросы судебно-химических, химико-токсикологических исследований и фармацевтического анализа: материалы Российской научно-практической конференции. — Пермь, 2009. — С. 65-67.
3. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа. — 11-е. изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 15 изд., перераб., испр. и доп. — М.: Новая Волна, 2005. — 1200 с.
5. Саломатин Е.М., Николаева Э.Г. Судебно-химический анализ трупного материала на наличие лекарственных и наркотических соединений // Судебно-медицинская экспертиза. — 1999. — № 3. — С. 21-22.
6. Томилин В.В., Саломатин Е.М. Современное состояние и перспективы развития химико-токсикологических (судебно-химических) исследований в Российской Федерации // Судебно-медицинская экспертиза. — 2001. — №3. — С. 28-33.
7. Cutroneo P., Santoro M.I. R.M., Kassab N.M., et al. Optimization of the separation of some psychotropic drugs and their respective metabolites by liquid chromatography // J. pharmaceutical and biomedical analysis. — 2006. — Vol. 41, No. 2. — P. 333-340.
8. Esrafilii A., Yamini Y., Shariati S. Hollow fiber-based liquid phase microextraction combined with high-performance liquid chromatography for extraction and determination of some antidepressant drugs in biological fluids // Anal. Chim. Acta. — 2007. — Vol. 604, No. 2. — P. 127-133.

Информация об авторах: Чмелевская Наталья Владимировна — аспирант кафедры; Илларионова Елена Анагольевна — заведующий кафедрой, профессор, д.х.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, тел. (3952) 243447, e-mail: illelena@rambler.ru; Алферова Людмила Николаевна — судебно-химический эксперт.

© ЯКОВЛЕВ В.М., ХАЙТ Г.Я., ФЕТИСОВА Е.С. — 2013
УДК 616.12-008.313.127-073.97

ВИЗУАЛЬНО-ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИИ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ БЛОКАД В СИСТЕМЕ ГИСА-ПУРКИНЬЕ ПРИ ПОСТИНФАРКТНОМ КАРДИОСКЛЕРОЗЕ

Виктор Максимович Яковлев¹, Геннадий Яковлевич Хайт², Елена Сергеевна Фетисова²

¹Ставропольский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. В.Н. Муравьева;

²Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач — д.м.н., проф. Г.Я. Хайт)

Резюме. Аритмии при постинфарктном кардиосклерозе являются одной из ведущих причин развития внезапной сердечной смерти, и формирования механизмов развития фибрилляции желудочков и аритмической смерти. Однако, дополнительные изменения, вызванные желудочковой экстрасистолией, формирующие электромеханическое ремоделирование электродинамического процесса биоэлектрического поля сердца остаются не изученными. Используя электрокардиографическую систему (ЭКГ-12 отведений, ортогональных ЭКГ и ВКГ по МакФи — Парунгао и векторного сканирования сердца), разработана модель методологии дифференцированной визуально-биофизической топической диагностики желудочковой экстрасистолии, электромеханической диссинхронии и дисфункции миокарда при постинфарктном кардиосклерозе.

Ключевые слова: желудочковая экстрасистолия, компьютерная ЭКГ система, топическая диагностика.

SILOGICAL ESTIMATION OF INFLUENCE OF VENTRICULAR EXTRASYSTOLE ON ORIGIN OF FUNCTIONAL BLOCKADES IN HIS-PURKINJE SYSTEM DURING POST-INFARCTION CARDIOSCLEROSIS

V.M. Yakovlev¹, G.Y. Hight², E.S. Fetisova²

(¹ Stavropol State Medical University, ² Stavropol Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center)

Summary. Arrhythmias associated with post-infarction miocard dysfunction are one of the leading causes of lethal outcomes and origination of mechanisms of ventricular fibrillation which lead to deaths caused by arrhythmia. However, all additional changes due to ventricular extrasystole, which form electromechanical remodeling of electrodynamic processes of cardio-bioelectrical field have not been studied. Thus, applying electrocardiographical system (ECG-12 stems, orthogonal cardiograms (OCGs) and McFee Purangao vector cardiograms and heart scanning, the methods of differential visual and biophysical topical diagnostics of ventricular extrasystole associated with electromechanical dissynchronization and miocard dysfunction during post-infarction cardiosclerosis have been developed.

Key words: ventricular extrasystole, compute EKG system, topical diagnostics.

Электрофизиологические механизмы развития желудочковой экстрасистолии и устойчивой пароксизмальной желудочковой тахикардии после перенесенного острого инфаркта миокарда по сей день интересуют исследователей и поэтому постоянно изучаются [1, 6]. Аритмии при постинфарктном кардиосклерозе играют важнейшую роль в развитии внезапной сердечной смерти, и понимание их механизма является важным аспектом в стратегии их лечения для предупреждения развития фибрилляции желудочков и аритмической смерти. Установлено, что возможными механизмами формирования желудочковой экстрасистолии и пароксизмальной желудочковой тахикардии являются: гиперактивация автоматизма, триггерная активность и механизм повторного входа возбуждения (re-entry). Однако точно установлено, что re-entry является основным и самым главным механизмом развития, угрожающих жизни большого желудочковых аритмий, возникающие в области постинфарктного рубца. Общей чертой любого цикла re-entry является наличие региона медленного проведения, который является критическим компонентом цикла re-entry. Регионы медленной проводимости, расположенные собственно в толще постинфарктного рубца или на границе с нормальным миокардом, состоят из участков жизнеспособных кардиомиоцитов, окруженных фиброзными полями. Формирование медленного проведения само по себе обусловлено фактическим уменьшением числа межклеточных синаптических контактов между кардиомиоцитами вследствие перенесенного ишемического повреждения и/или сложностью распространения фронта деполяризации в трехмерной геометрии рубцовых полей, в которых импульс проходит по все еще жизнеспособным кардиомиоцитам, как по лабиринту [1, 7]. Известно, что для формирования и поддержания работы круга re-entry аритмии требуется ряд электрофизиологических условий: это однонаправленный блок, замедление проведения на участке формирования круга повторного входа и участки ткани, которые в состоянии возбудиться в момент прибытия фронта возбуждения, то есть не находящиеся в состоянии рефрактерности. Ключевым моментом для формирования круга риентри является наличие замедленного проведения [3, 4]. Электрофизиологические механизмы формирования и проведения внеочередного возбуждения (экстрасистолии) в сердце определяют степень выраженности количественные и качественные изменения комплекса QRS, т.е. aberrантности — аномалии формы желудочкового комплекса при суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии. Aberrантность — одно из проявлений большой группы зависимых от длительности сердечного цикла нарушений проведения, которая включает в себя такие разновидности, как скрытое проведение, сверхнормальное проведение и связанное с частотой ритма однонаправленный блок и циркуляция возбуждения (re-entry) относятся к этому феномену [2, 3]. Наряду с этим, существует другая сторона проблемы, когда при инфаркте миокарда и постинфарктном кардиосклерозе на фоне фрагментированной активности формиру-

ется желудочковая экстрасистолия, которая оказывает прямое влияние на возникновение функциональных блокад в системе Гиса-Пуркинье. К сегодняшнему дню вопрос нарушения возбуждения и проведения, которые формируют функциональную aberrацию желудочкового комплекса QRS, вызванную желудочковой экстрасистолией при инфаркте миокарда и постинфарктном кардиосклерозе остается малоизученным.

Цель исследования: с помощью электрокардиографической системы (ЭКГ-12 отведений, ортогональной ЭКГ и ВКГ по МакФи-Парунгао и ДЭКАРТО — векторного картирования сердца) провести дифференцированную визуально-электрофизиологическую оценку влияния желудочковой экстрасистолии на возникновение эпизодов острой ишемии миокарда и функциональных блокад в системе Гиса-Пуркинье.

Материалы и методы

В открытое рандомизированное неконтролируемое исследование было включено 35 больных постинфарктным кардиосклерозом с желудочковой экстрасистолией. Среди них: мужчин — 18, женщин — 17, в возрасте от 49 до 73 лет (средний возраст 54 ± 7 лет). Все больные выразили добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Основной рандомизации пациентов по группам являлась максимальная однородность по клиническим, лабораторным и инструментальным критериям проявления постинфарктного кардиосклероза. Для решения дифференцированной оценки aberrации желудочкового комплекса QRS при желудочковой экстрасистолии в привязке к локализации очага гетеротопии при постинфарктном кардиосклерозе использовалась электрокардиографическая компьютерная система, включающая общую ЭКГ — 12 отведений, скалярную ортогональную ЭКГ и ВКГ по МакФи-Парунгао, дипольную электрокардиотопографию — ДЭКАРТО.

Статистическая обработка результатов исследования. Для оценки пространственно-временных характеристик ВКГ по Мак Фи-Парунгао и ДЭКАРТО использовался качественный критерий χ^2 -квадрат, с поправкой на непрерывность, различия считали статистически значимыми при $p > 0,05$.

Результаты и обсуждение

В процессе изучения желудочковой экстрасистолии при постинфарктном кардиосклерозе с помощью компьютерной электрокардиографической системы, включающей ЭКГ-12 отведений, ортогональную ЭКГ и ВКГ по МакФи-Парунгао и ДЭКАРТО (векторное картирование сердца по Титомиру) были выявлены электрофизиологические критерии верификации функциональной блокады в системе Гиса-Пуркинье, которые электрокардиографически визуализируются в экстрасистолическом желудочковом кардиоцикле. Визуальные и электрофизиологические характеристики желудочкового экстрасистолического кардиоцикла позволяют

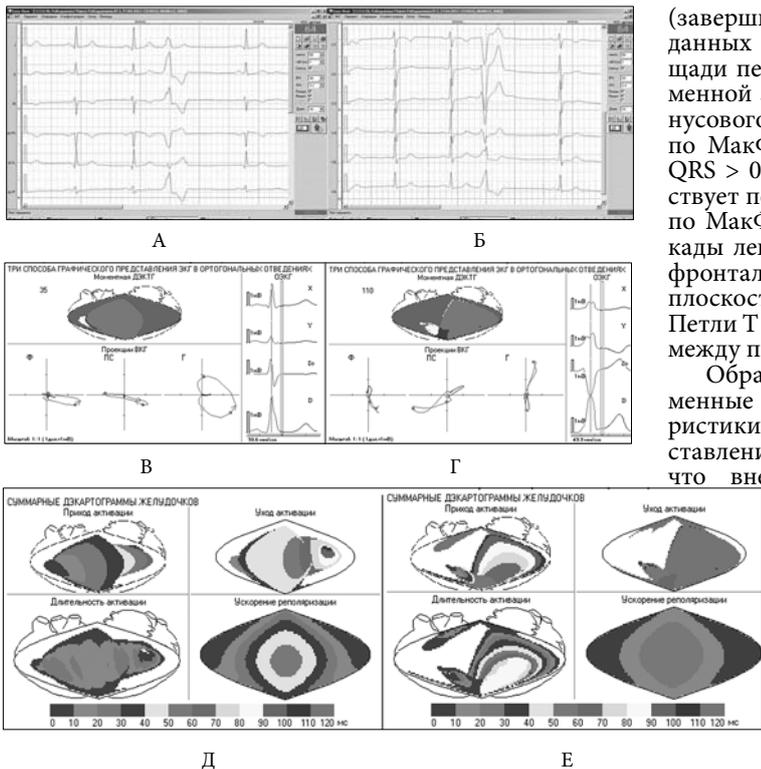


Рис. 1. А, Б. ЭКГ больного Р., 59 лет. Д-з: ИБС. Безболевая ишемия миокарда. Желудочковая экстрасистолия II класса по Лауну и Вольфу. СН — I ст.

В, Г. В) Моментная дэкартограмма, ортогональная ЭКГ и ВКГ по МакФи-Парунгао синусового кардиоцикла, Г) экстрасистолического кардиоцикла больного Р., 59 лет. Д-з: ИБС. Безболевая ишемия миокарда. Желудочковая экстрасистолия II класса по Лауну и Вольфу. СН — I ст.

Д, Е. Д) Суммарные дэкартограммы синусового кардиоцикла, Е) Суммарные дэкартограммы экстрасистолического кардиоцикла больного Р., 59 лет. Д-з: ИБС. Безболевая ишемия миокарда. Желудочковая экстрасистолия II класса по Лауну и Вольфу. СН — I ст.

диагностировать: кратковременную функциональную острую ишемию миокарда и блокаду в системе Гиса-Пуркинье, проявляющаяся аберрацией и увеличением амплитуды комплекса QRS; нарушение возбуждения и максимальной скорости деполяризации [4, 5].

На ЭКГ — 12 отведений (рис. 1А, Б): ритм синусовый. ЧСС = 70 в мин. Одиночная желудочковая экстрасистола с полной компенсаторной паузой. Блокада средней ветви левой ножки пучка Гиса.

На моментной дэкартограмме синусового кардиоцикла (рис. 1 В): первичная активация завершилась на 35 мс, в передней части карты овального формата, что обусловлено блокадой передней и перегородочной ветвью левой ножки пучка Гиса. На ортогональной ЭКГ по МакФи-Парунгао синусового кардиоцикла (рис. 1 В): зубец R z > R y, что характерно для блокады перегородочной ветви левой ножки пучка Гиса. В отведении Y комплекс QRS низкоамплитудный по отношению QRS X, Z. Утрата вольтажа желудочкового комплекса в отведении Y является достоверным признаком наличия очаговых изменений в задненижней стенке левого желудочка. На ВКГ по МакФи-Парунгао синусового кардиоцикла (рис. 1 В): петля QRS в горизонтальной плоскости большей частью расположена в III квадранте, максимальный вектор отклонен влево и вперед. Вектор меньшей части петли QRS расположен по оси Y прямоугольной системы ординат, что типично для блокады передневерхней ветви левой ножки пучка Гиса. Угол расхождения между петлями QRS и T > 70 градусов, признак ишемии миокарда. Площади петель QRS в правой сагиттальной и фронтальной плоскостях резко уменьшены, деформированы — достоверные признаки наличия очаговых изменений миокарда левого желудочка. На моментной дэкартограмме экстрасистолического кардиоцикла в овальном формате (рис. 1 Г): зеркальное образно-графическое отображение первичной активации сердца

(завершилось на 110 мс) по отношению аналогичных данных синусового кардиоцикла. Формирование площади первичной активации протекало с большей временной задержкой (75 мс) по отношению такового синусового кардиоцикла (35 мс). На ортогональной ЭКГ по МакФи-Парунгао (рис. 1 Г): аберрация комплекса QRS > 0,12 с., в X, Y, Z отведениях по форме соответствует полной блокаде левой ножки пучка Гиса. На ВКГ по МакФи-Парунгао (рис. 1 Г): признаки полной блокады левой ножки пучка Гиса — площадь петель QRS фронтальной, горизонтальной и правой сагиттальной плоскости резко уменьшена, сужена, деформирована. Петли T вне петель QRS, незамкнуты. Угол расхождения между петлями QRS и T равен 180°.

Образно-содержательные и пространственно-временные визуально-электрофизиологические характеристики экстрасистолического кардиоцикла в сопоставлении с данными синусового свидетельствуют, что внеочередное возбуждение (левожелудочковая экстрасистолия) вызвало негативные изменения в электродинамическом процессе биоэлектрического поля сердца. В образно-содержательном отображении ортогональной ЭКГ и ВКГ по МакФи-Парунгао и моментной дэкартограмме визуализируется: аберрация комплекса QRS, фрагментация и пространственное извращение потенциала действия и проведения, которое регистрируется в виде функциональной полной блокады левой ножки пучка Гиса. При этом интервал сцепления желудочковой экстрасистолы определяет длительность предэкзотопической диастолы и соответственно степень выраженности замедления проведения и блокады в системе Гиса-Пуркинье.

Визуально-электрофизиологическая сравнительная оценка суммарных дэкартограмм синусового и экстрасистолического кардиоциклов (рис. 1 Д, Е) позволяют дифференцировано интерпретировать образно-содержательную и биофизическую информацию во взаимосвязи со структурно-функциональными изменениями, связанными с постинфарктным кардиосклерозом и кратковременным эпизодом острой ишемии миокарда, возникшего в предэкзотопическом периоде. На суммарных дэкартограммах прихода, ухода и длительности активации синусового кардиоцикла (рис. 1 Д) визуализируются признаки очаговых изменений задненижней стенки левого желудочка; блокада передневерхней и срединной ветви левой ножки пучка Гиса. Длительность активации и деполяризации желудочков равна 50 мс (норма 30 мс); проводимость в миокарде замедлена и фрагментирована, что связано с наличием очагов постинфарктного кардиосклероза в левом желудочке. Изохронные площади на карте ускорения реполяризации сформированы в течение 30 мс (норма 60 мс), контуры их ровные, конечная площадь (30 мс) находится в центре. Контуры суммарных дэкартограмм прихода, ухода и длительности активации экстрасистолического кардиоцикла (рис. 1 Е) по отношению к таковым синусового кардиоцикла изменены за счет замедления и фрагментации процесса активации и деполяризации миокарда: на карте длительности активации экстрасистолического кардиоцикла процесс деполяризации в миокарде желудочков завершен на 90 мс, а на дэкартограмме синусового кардиоцикла на 50 мс, что связано с полной функциональной блокадой левой ножки пучка Гиса, блокадой правой ножки пучка Гиса, т.е. кратковременной функциональной внутрижелудочковой трехпучковой блокадой, являющейся следствием эпизода острой ишемии миокарда. При сравнении визуальных и электрофизиологических характеристик карт ускорения реполяризации выявлено: в два раза возросло время ускорения реполяризации в экстрасистолическом кардиоцикле (30 мс) по отношению времени ускорения синусового кар-

диоцикла (60 мс), что характерно для острой ишемии миокарда желудочков.

Критерий χ^2 с поправкой на непрерывность: $\chi^2 = 11,07$, при $p < 0,05$, полученное значение больше критического, а следовательно различия частот статистически значимы.

Таким образом, оценка прижизненной визуализации влияния желудочковой экстрасистолии на возникновение замедления проведения в миокарде и кратковременной функциональной острой ишемии миокарда и внутрисердечных блокад при инфаркте миокарда и постинфарктном кардиосклерозе, полученных с помощью электрокардиографической системы, дает возможность практически врачу решать вопросы не только профилактического лечения, но и прогнозировать фор-

мирование стабильных блокад в системе Гиса-Пуркинье, а также нарушения внутрисердечной и общей гемодинамики; сердечной недостаточности, пароксизмальной желудочковой тахикардии и желудочковой фибрилляции, внезапной аритмической смерти. Желудочковая экстрасистолия при постинфарктном кардиосклерозе является триггером возникновения нарушения возбуждения и проведения в сердце, которые проявляются абберацией комплекса QRS. В зависимости от локализации желудочковой экстрасистолии при постинфарктном кардиосклерозе, соответственно, формируется кратковременная функциональная блокада правой или левой ножки пучка Гиса — полная или её ветвей, что позволяет, используя закон обратной связи, конкретно определить место возникновения экстрасистолии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Ревинвили А.Ш., Ардашев А.В., Кочович Д.З. Желудочковые аритмии (современные аспекты консервативной терапии и хирургического лечения): Монография. — М.: Медпрактика. — М., 2002. — 272 с.
2. Кушаковский М.С. Аритмии сердца: Рук-во для врачей. — СПб.: Фолиант, 1998. — 637 с.
3. Сингер Д.Х., Коэн Х.К. Абберантность: электрофизиологические механизмы и электрокардиографические проявления. // Аритмии сердца. / Под ред. В.Дж. Мандела. — В 3-х т. Т. 2. — Пер. с англ. — М.: Медицина, 1996. — С. 114-184.
4. Титомир Л.И., Дворников В.Е., Иванов Г.Г. Методы дилпальной электрокардиографии (ДЭКАРТО) в анализе нарушений процесса деполяризации желудочков и прогнози-

- рование электрической нестабильности миокарда. // Вестник Российского университета дружбы народов. Сер. Медицина. — 1998. — № 1. — С. 129-132.
5. Титомир Л.И., Трунов В.Г., Айду Э.А.И. Неинвазивная электрокардиография. — М.: Наука, 2003. — 198 с.
 6. Яковлев В.М., Хайт Г.Я. Компьютерная визуально-электрофизиологическая диагностика аритмий сердца. — Ставрополь: АРГУС, 2011. — 220 с.
 7. de Bakker J.M.T., van Capelle F.J.L., Janse M.J., Tasseron S., Vermeulen J.T., de Jonge N., Jahpor J.R. Stow conduction in the infarcted human heart, «zigzag» course of activation // Circulation. — 1993. — Vol. 88. — P. 915-926.

Информация об авторах: Яковлев Виктор Максимович — заслуженный деятель науки Российской Федерации, почетный кардиолог России, профессор кафедры, заместитель главного врача по науке, д.м.н., 355017, г. Ставрополь, ул. Ленина 304, тел. (8652) 356149, e-mail: klinphisfdo@stigma.ru; Хайт Геннадий Яковлевич — главный врач, д.м.н., профессор, 355017, г. Ставрополь, ул. Ленина 304, тел. (8652) 356149, e-mail: klinphisfdo@stigma.ru; Фетисова Елена Сергеевна — врач функциональной диагностики, тел. (8652) 722728, e-mail: fetisova.elena@mail.ru.

© ГОРДЕЕВА О.Б., БОТВИНЬЕВА В.В., КОРОЛЬКОВА Е.Л., ДЖАГАРКАВА И.З., СОЛОШЕНКО М.А. — 2013
УДК 616-053.2; 616.3

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

Ольга Борисовна Гордеева, Виктория Владимировна Ботвиньева, Екатерина Леонидовна Королькова, Ирина Зурабовна Джагаркава, Маргарита Александровна Солошенко
(Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, директор — акад. РАМН и РАН, д.м.н., проф. А.А. Баранов, лаборатория экспериментальной иммунологии и вирусологии, зав. — д.м.н. Н.А. Маянский)

Резюме. Целью настоящей работы стало изучение периферического кроветворения для оценки функциональных нарушений в эритроцитной массе при хронических воспалительных заболеваниях кишечника у детей в связи с актуальностью данной проблемы в педиатрии. Обследован 71 ребенок с ВЗК находившихся в стационаре (с НЯК-36 детей, с болезнью Крона-35 детей). Всем детям проводили исследование крови для оценки состояния периферического кроветворения и метаболизма железа. Установлено, что эритроцитоз претерпевает изменения, выявляемые с помощью эритроцитарных и ретикулоцитарных индексов, наравне с метаболизмом железа, оценить который помогут новые показатели: р-ТФР, ЭПО и гепцидин в сыворотке. Установлены обратные зависимости между уровнями гепцидина и железа (БК $r = -0,65$; $p = 0,05$; НЯК $r = -0,48$; $p = 0,047$); между уровнем сывороточного железа и количеством тромбоцитов в периферической крови (НЯК $r = -0,39$; $p = 0,09$; БК $r = -0,47$; $p = 0,043$) при отсутствии подобной зависимости в группе здоровых детей. С помощью ROC-анализа выделены наиболее чувствительные к изменениям при ВЗК лабораторные тесты: ЭПО (AUC=0,72; 95%ДИ 0,58-0,86); гепцидин (AUC=0,77; 95%ДИ 0,62-0,92). Таким образом, комплексный подход к оценке показателей периферического кроветворения наряду с параметрами обмена железа играет важную роль в диагностике нарушений в системе кроветворения для своевременной их коррекции.

Ключевые слова: показатели периферической крови, маркеры метаболизма железа, заболевания кишечника, дети.

THE ESTIMATION OF STATUS OF PERIPHERAL HEMATOSIS IN CHRONIC DISEASES OF INTESTINE IN CHILDREN

O.B. Gordeeva, V.V. Botvinyeva, E. L. Korolkova, I.Z. Dzhgarkava, M.A. Soloshenko
(Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre of Children's Health",
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia)

Summary. The study of the peripheral blood was the purpose of the work for a complex evaluation of functional disorders in erythron in chronic bowel disease (IBD) in children. We examined 71 patients with IBD in the hospital (36 children with ulcerative colitis, Crohn's disease — 35 children). We conducted a blood test to assess the state of peripheral blood and metabolism of iron. Erythropoiesis changed, that was revealed with the help of erythrocytes and reticulocytes indices. We investigated the new indicators of iron metabolism in serum: r-TFR, EPO and hepcidin. We established inverse relationship between levels of hepcidin and iron (Crohn's disease $r = -0,65; p = 0,05$; ulcerative colitis $r = -0,48; p = 0,047$); between the level of iron and the platelets in the peripheral blood (ulcerative colitis $r = -0,39; p = 0,09$; Crohn's disease $r = -0,47; p = 0,043$) in the absence of such dependence in healthy children. We have identified the most sensitive laboratory tests with ROC — analysis: EPO (AUC = of 0.72; 95% CI: 0,58-0,86); hepcidin (AUC = 0.77; 95%CI: 0,62-0,92). Thus, complex evaluation of functional disorders in erythron along with the parameters of iron metabolism plays an important role in diagnostics of disturbances in the system of blood for their timely correction in chronic bowel disease.

Key words: indices of peripheral blood, markers of iron metabolism, diseases of intestine, children.

Заболевания желудочно-кишечного тракта, занимают одну из ведущих позиций среди структуры заболеваемости детского возраста. Наиболее тяжелыми являются воспалительные заболевания кишечника (ВЗК): болезнь Крона (БК) и неспецифический язвенный колит (НЯК), так как тяжесть воспаления, вероятно, зависит не только от дисфункции пищеварительной и иммунной систем [4,5], но и системы кроветворения при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). В настоящее время интерес представляют исследования взаимосвязей между реактивными нарушениями в системе кроветворения, проявляющиеся изменениями эритроцитарных, ретикулоцитарных [3] и тромбоцитарных параметров периферической крови и в системе обмена железа.

Цель работы: оценить состояние кроветворения и динамику некоторых показателей обмена железа при ВЗК у детей.

Материалы и методы

Обследован 71 ребенок с ВЗК, в возрасте от 1,5 до 17 лет. Проведение обследования пациентов согласовано с этическим комитетом НЦЗД РАМН, все родители и дети старше 14 лет подписывали добровольное информированное согласие. Среди всех пациентов с ВЗК обследовано 36 детей с НЯК, 35 детей — с БК. Средний возраст пациентов с НЯК составил $11,7 \pm 4,3$ лет; с БК — $12,62 \pm 4,2$ лет. Мальчиков обследовано 37, девочек — 34. Продолжительность заболевания на момент исследования колебалась от 1 до 9 лет. Группу сравнения составили 40 здоровых детей, той же возрастной группы. Всем детям проводили исследование крови, стабилизированной ЭДТА на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex2000I (Япония). В крови определяли показатели периферического кроветворения: количество эритроцитов, индексы крови красной крови: MCV (mean corpuscular volume) — средний объем эритроцита, MCH (mean corpuscular hemoglobin) — среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците, MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах), Ret-He (reticulocyte hemoglobin equivalent) — эквивалент гемоглобина в ретикулоцитах, уровень гемоглобина, количество лейкоцитов, тромбоцитов [7]. Концентрации ферритина, трансферрина и железа [6] определяли на иммунохимическом анализаторе Access 2 и биохимическом анализаторе (BD, США). Методом ИФА определяли количество гепцидина в сыворотке крови (метод ELISA, IBL).

Анализировали полученные данные с помощью статистической программы SPSS 20,0. Статистическая обработка данных проводилась непараметрическим методом вариационной статистики путем определения медианы, 95% ДИ. Для сравнения групп применялся критерий Краскала-Уоллиса; для выявления

корреляционных взаимосвязей — коэффициент ранговой корреляции Спирмана, различия признавались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все пациенты были разделены на 3 группы: первую группу составили дети с БК; вторую — с НЯК; третью — здоровые дети.

При хронических заболеваниях кишечника (таб. 1) наблюдается значительное снижение уровня сывороточного железа, как при БК, так и при НЯК, наравне с изменениями уровня ферритина как в сторону повышения, так и понижения, в отличие от здоровых детей. При БК наблюдалась выраженная тенденция к повышению ферритина, а у больных НЯК чаще наблюдался сниженный уровень ферритина. При ВЗК трансферрин заметно снижался, причем при БК значительно. Следует отметить, что количество лейкоцитов повышалось при НЯК, а при БК медиана лейкоцитов практически не отличалась от медианы лейкоцитов здоровых. Среди показателей, отражающих состояние периферического кроветворения, изменения выражались в снижении уровня гемоглобина, причем более значительно при НЯК, чем при БК (рис. 1), а также эритроцитарных индексов MCH и MCHC практически одинаково в обеих группах, по сравнению со здоровыми детьми. Показатель Ret-He (содержание гемоглобина в ретикулоцитах), отражающий доступность железа [8], также снижался при ВЗК (рис. 2). Количество тромбоцитов увеличивалось как при НЯК, так и при БК. Учитывая изменения со стороны красной крови, мы провели исследования метаболизма железа у пациентов с ВЗК, используя современные лабораторные тесты, такие как: растворимый рецептор трансферрина (р-ТФР), эритропоэтин (ЭПО) и гепцидин. Нами выявлено повышение уровня р-ТФР, более выраженное при НЯК. Уровень сывороточного ЭПО у больных ВЗК намного превышал тако-

Таблица 1

Значения медиан исследуемых показателей крови у больных ВЗК, Ме (95% ДИ)

Лабораторные показатели крови	ВЗК		Здоровые	p
	БК	НЯК		
Ферритин, нг/мл	41,5 (12,7-209,4)	27,9 (7,1-143,0)	23,5 (16,6-33,9)	0,136
Гепцидин, нг/мл	190,9 (60,6-1000,0)	123,4 (54,8-72,3)	36,5 (0,1-76)	0,000
Железо, мкмоль/л	8,9(2,6-27,2)	9,9(3,2-27,1)	13,9(9,2-23,6)	0,012
Трансферрин, нмоль/л	248,5(171-314)	282,0(214-372)	284,0(248-327)	0,005
Лейкоциты, 10^9 /л	7,6(4,1-26,6)	7,75(4,1-19,2)	7,9(6-10,3)	0,852
Тромбоциты, 10^9 /л	339(14-657)	338,5(145-624)	329(158-450)	0,404
Эритроциты, 10^{12} /л	4,5(3,9-5,4)	4,7(3,8-5,8)	4,7(4,1-5,2)	0,512
Гемоглобин, г/л	124(95-154)	127,5(88-152)	132(120-150)	0,031
MCV, фл	84,2(73,4-94,4)	84,9(72,4-97,2)	82,5(78,5-87,3)	0,051
MCH, г/л	27,2(20,6-30,3)	27,3(18,7-31)	28,1(27,2-29,7)	0,071
MCHC, пг	316,5(280-338)	317(281-342)	342(328-352)	0,000
Ret-He, пг	29,9(23,8-34,3)	30,5(20,4-34,3)	32,5(30,9-34,6)	0,009
Р-ТФР, нмоль/л	24,7(14,4-69,8)	25,8(12,4-68,4)	20,8(16,9-26,2)	0,016
ЭПО, мМЕ/мл	11,7(4,9-39,2)	9,6(5,1-41,5)	7,3(3,3-12,7)	0,003

вой у здоровых ($p < 0,05$). Уровень гепцидина был достаточно высоким в обеих группах пациентов, но при БК достигал очень высоких значений. Таким образом, можно предположить, что ответ на хроническое воспаление со стороны кроветворной системы проявился анемическим синдромом, сопровождающимся изменением индексов красной крови, характеризующих функциональное состояние гемопоэза. При этом количество клеток крови (лейкоцитов, эритроцитов) практически не изменялось. Наблюдалось незначительное повышение количества тромбоцитов по сравнению со здоровыми детьми. Как показали проведенные исследования, у детей с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника эритропоэз претерпевает некоторые изменения, выражающиеся в снижении значений эритроцитарных и ретикулоцитарных индексов, изменении уровней р-ТФР и ЭПО в сыворотке. Установлены обратные корреляции умеренной силы между уровнями гепцидина и железа (БК $r = -0,65$; $p = 0,05$; НЯК $r = -0,48$; $p = 0,047$) при отсутствии подобной зависимости в группе здоровых детей; между уровнем сывороточного железа и количеством тромбоцитов в периферической крови (НЯК $r = -0,39$; $p = 0,09$; БК $r = -0,47$; $p = 0,043$). При сравнении больных детей двух групп со здоровыми детьми выявлены значимые различия по показателям обмена железа ($p < 0,05$). Таким образом, среди показателей периферического кроветворения индексы красной крови являются более чувствительными лабораторными тестами к воспалению, особенно МСНС и Ret-He. Эти данные могут способствовать в дальнейшем разработке новых подходов к алгоритмам диагностики анемического синдрома [2] и активности воспаления при ВЗК, исходя из критериев специфичности и чувствительности тестов при сравнении

их между группами и статистической оценки. Нами были проанализированы все тесты и выбраны наиболее чувствительные, которые лучше всего использовать для оценки тяжести нарушения кроветворения при ВЗК. Критериями для отбора служили: площадь под кривой (AUC), чувствительность, специфичность тестов с учетом 95% доверительного интервала (ДИ 95%). Наиболее чувствительные тесты представлены на рисунке 3, из которого видно, что гепцидин является показателем с высоким уровнем специфичности и чувствительности при БК: у гепцидина площадь (AUC) составила 0,77 (95% ДИ 0,62-0,92). Очевидно, это связано с системными внекишечными проявлениями данного заболевания, способными длительно поддерживать активность воспаления. При НЯК наряду с гепцидином подобными характеристиками (высокий уровень значимости, чувствительности и специфичности) обладает показатель — ЭПО: площадь (AUC) составила 0,72 (95% ДИ 0,58-0,86). Возможно, это говорит о более выраженных нарушениях в системе эритропоэза на фоне частых кишечных кровотечений и развитием анемического синдрома. Учитывая, что наблюдался выраженный ответ на системное воспаление со стороны крови у больных БК и нарушения в гемопоэзе у больных НЯК, необходимо проводить комплексную оценку с параметров гемопоэза наряду с динамикой маркеров воспаления [1] при хронических заболеваниях кишечника у детей. Выделенные нами диагностически значимые комплексы лабораторных тестов: гепцидин, индексы красной крови, современные показатели обмена железа (р-ТФР и ЭПО) должны быть включены в план обследования детей для обозначения точных критериев нарушений в системе кроветворения и, возможно, активности воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева А.Н., Одинцова И.Н., Удут В.В. Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия // Анестезиология и реаниматология. — 2007. — № 4. — С. 67-71.
2. Ботвиньева В.В., Гордеева О.Б., Намазова-Баранова Л.С. Перспективы диагностики и лечения различных видов анемии у детей. // Педиатрическая фармакология. — 2012. — Т. 9. №5. — С. 35-40.
3. Гордеева О.Б., Ботвиньева В.В., Намазова-Баранова Л.С. Эритроцитарные и ретикулоцитарные индексы у пациентов с воспалительными заболеваниями различного генеза. // Педиатрическая фармакология. — 2012. — Т. 9. №6. — С. 110-112.
4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. — СПб.: Фолиант, 2008. — 550 с.
5. Соснина О.Б., Балаболкин И.И., Ботвиньева В.В., Филанская Е.Г. Клинические проявления пищевой аллергии у подростков. // Российский педиатрический журнал. — 2008. — №3. — С. 14.
6. Титов В.Н. Теория биологических функций и совершенствование диагностического процесса в клинической биохимии // Клиническая лабораторная диагностика. — 2009. — №4. — С. 3-14.
7. Buttarello M., Temporin V., Ceravolo R. The new reticulocyte parameter (Ret-Y) of the Sysmex XE 2100: its use in the diagnosis and monitoring of posttreatment sideropenic anemia. // Am J Clin Pathol. — 2004. — Vol. 121. — P. 489-495.
8. Mast A.E., Blinder M.A., Dietzen D.J. Reticulocyte hemoglobin content. // Am J Hematol. — 2008. — Vol. 83. — P. 307-310.

Информация об авторах: Гордеева Ольга Борисовна — к.м.н, с.н.с., 119991, г.Москва, Ломоносовский проспект, д.2, стр. 1, тел. (495)7445800, e-mail: obr@yandex.ru; Ботвиньева Виктория Владимировна — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник; Королькова Екатерина Леонидовна — к.м.н., с.н.с.; Джагаркава Ирина Зурабовна — н.с.; Солошенко Маргарита Александровна — ординатор.

© КУВАЧЕВА Н.В., МОРГУН А.В., КОМЛЕВА Ю.К., САЛМИНА А.Б., ХИЛАЖЕВА Е.Д., ОКУНЕВА О.С., ДРОБУШЕВСКАЯ А.И., КУТИЩЕВА И.А. — 2013
УДК 616.896

ВЛИЯНИЕ ОБОГАЩЕННОЙ СРЕДЫ НА РАННИЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ГОЛОВНОГО МОЗГА У МОЛОДЫХ И СТАРЕЮЩИХ КРЫС

Наталья Валерьевна Кувачева, Андрей Васильевич Моргун, Юлия Константиновна Комлева,
Алла Борисовна Салмина, Елена Дмитриевна Хилажева, Олеся Сергеевна Окунева,
Анна Ивановна Дробушевская, Ирина Александровна Кутищева

(Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор — д.м.н. проф. И.П. Аргюхов, кафедра биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, зав. — д.м.н., проф. А.Б. Салмина, НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, руководитель — д.м.н., проф. А.Б. Салмина)

Резюме. В ходе исследования изучалось одно из звеньев нейрогенеза, а именно развитие клеточной популяции прогениторных клеток *in vitro* у молодых и стареющих животных, содержащихся в стандартных условиях и в

условиях так называемой обогащенной среды. Работа проводилась на крысах-самцах линии Wistar в возрасте 7-9 месяцев (молодые особи) и 23-25 месяцев (стареющие особи). Из гиппокампа и боковых стенок желудочков выделяли прогениторные клетки, культивировали в условиях CO₂-инкубатора при 5% CO₂ и 37°C и изучали с помощью прибора системы для проведения клеточного анализа «xCELLigence» (Roche, Швейцария). В ходе исследования установлено, что у молодых животных по сравнению со стареющими, отмечается более динамичное образование нейросфер из прогениторных клеток, большие размеры, они более структурированы и стабильны. Под влиянием обогащенной среды и у молодых, и у стареющих животных наблюдаются существенные изменения ранних этапов развития прогениторных клеток головного мозга *in vitro*.

Ключевые слова: нейрогенез, прогениторные клетки, обогащенная среда, молодые и стареющие крысы.

EFFECT OF ENRICHED ENVIRONMENT ON THE EARLY STAGES OF DEVELOPMENT OF PROGENITOR CELLS OF THE BRAIN IN YOUNG AND AGING RATS

N.V. Kuvacheva, A.V. Morgun, Y.K. Komleva, A.B. Salmina, E.D. Hilazheva, O.S. Okuneva,
A.I. Drobusheskaya, I.A. Kutischeva
(Krasnoyarsk State Medical University, Russia)

Summary. We study one of the link of neurogenesis: development of progenitor cell in young and aged rats. All animals were kept under standard conditions and in enriched environment *in vitro*. The work was carried out using male rats of Wistar. The middle age of «young» group was 7-9 months, «old» group — 23-25 months. The progenitor cells were isolated from the hippocampus and lateral ventricles and cultured in a CO₂-incubator at 5% CO₂ and 37°C. After that the cells were examined by «xCELLigence» system (Roche, Switzerland). The study found that in young rats compared with aged, there is more dynamic formation of neurospheres from progenitor cells, the larger size, they are more structured and stable. Under the influence of the enriched environment in young and old rats, significant changes at the early stages of the development of brain progenitor cells *in vitro* have been noticed.

Key words: neurogenesis, progenitor cells, enriched media, young and aging rats.

Недостаточная изученность клеточно-молекулярных механизмов развития возраст-зависимых заболеваний диктует необходимость изучения особенностей пролиферации, дифференцировки, миграции клеток, синаптогенеза, а также нейрон-глиальных метаболических взаимодействий в различные возрастные периоды. Одними из факторов, влияющих на формирование и функционирование ЦНС, являются среда обитания, социальная активность и наследственность [3, 9].

Особое место в этих исследованиях занимает изучение нейрогенеза, эффективность которого, наряду с глиальной пластичностью, особенно очевидна в мозге животных, находящихся в условиях так называемой обогащенной среды (ОС). Такая среда вызывает значительные нейрохимические, нейроанатомические и поведенческие изменения у животных [10].

В настоящее время основная теория развития центральной нервной системы условно выделяет три этапа: 1) индукция нейроэктодермы, 2) нейруляция, 3) региональная специализация. Особенности эмбрионального нейрогенеза являются высокая пролиферативная и миграционная активность клеток всех регионов развивающегося мозга, формирование нейронов и клеток глии из стволовых клеток [4].

Постнатальный период характеризуется окончанием эмбрионального нейрогенеза, процессов интенсивного синаптогенеза и нейрональной селекции. При дальнейшем развитии организма нейрогенез наблюдается только в отдельных регионах ЦНС (обонятельные луковицы, субгранулярная зона гиппокампа, субвентрикулярная зона боковых желудочков).

На процессы нейрогенеза оказывают влияние эндогенные (нейротрансмиттеры, трофические факторы, гормоны) и экзогенные факторы (биологической, физической, химической и социальной природы) во все периоды развития организма.

Изменения нейрогенеза, нейропластичности, регуляции развития мозга и формирования поведения особенно видны у животных, находящихся в условиях обогащенной (многостимульной) среды. Обогащенная среда в экспериментах моделируется большим количеством контактов с новыми социальными и несоциальными объектами [1], что приводит к значимым клеточным, молекулярным и поведенческим изменениям: увеличивает массу мозга, толщину коры и гиппокампа, разветвления, длину и плотность дендритов, а также размер и количество синапсов, увеличивает уровень от-

дельных нейротрофических факторов, стимулирует обучение и запоминание [7, 9, 11, 12, 15].

Материалы и методы

Исследования проводились на крысах-самцах линии Wistar с исходной массой тела 300-350 г на основе соблюдения принципов гуманности, изложенных в Директиве Европейского сообщества (86/609/ЕС), с одобрением локального этического комитета КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (заключение 35/2011). Возраст животных составил 7-9 месяцев (молодые особи, n=10), что соответствует периоду т.н. социального созревания этих животных и характеризует окончание формирования основных функций головного мозга, и 23-25 месяцев (стареющие особи, n=12), что соответствует началу старения основных систем организма у крыс. Животных содержали в клетках со свободным доступом к воде и корму при постоянной температуре 21±1 °С и регулярном световом цикле — 12 ч день / 12 ч ночь. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рис. 1. Дизайн эксперимента: ВНС — выделение прогениторных клеток и культивирование нейросфер; xCELL — культивирование нейросфер с применением технологии «xCELLigence» (Roche, Германия).

Молодые и стареющие крысы содержались в разных условиях. Для создания обогащенной среды использован стандартный протокол [6], подразумевающий длительное (60 дней) содержание животных в условиях многостимульной среды. Обогащенная среда представляла собой клетку размером 78 × 48 × 39 см, разделенную на два этажа, сообщающихся при помощи лестницы. Клетка была заполнена пластиковыми туннелями, домиками, гамаками, лестницами, коробками, упражняющими «белчьи» колеса. В каждой клетке для социального обогащения размещалось по 12 животных.

Выделение и культивирование прогениторных клеток. Основная культуральная среда NeuroCult[®] NS-A Proliferation Medium производства Stemcell[®] с добавле-

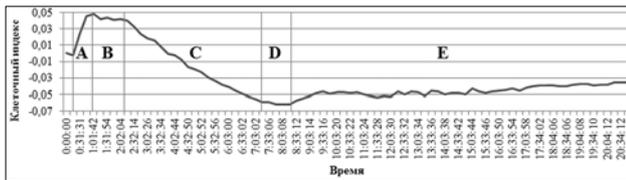


Рис. 2. Фазы развития популяции прогениторных клеток головного мозга контрольных животных (возраст 7-9 мес.) *in vitro*.

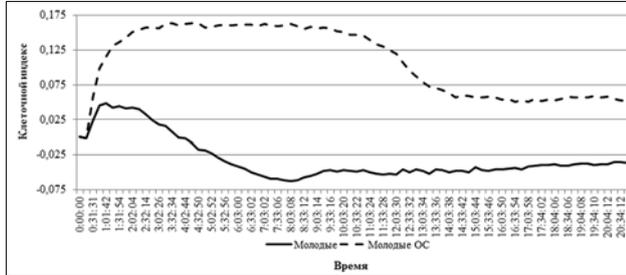


Рис. 3. Развитие популяции прогениторных клеток головного мозга, выделенных от животных (возраст 7-9 мес.), находящихся в обычной и обогащенной среде.

нием гепарина, основного фактора роста фибробластов и эпидермального фактора роста [2].

Животных декапитировали после охлаждения на льду и производили забор головного мозга, который переносится в 35 мм культуральную чашку, содержащую раствор 2% глюкозы в PBS. Отделяли интересные регионы (гиппокамп, стенки боковых желудочков) и переносились в культуральную чашку с раствором 2% глюкозы в PBS (манипуляции проводятся на льду) и иссекали до размеров 1 мм³. После окончания диссекции, кусочки ткани помещались в 14 мл коническую пробирку в свежий раствор 2% глюкозы в PBS на 1 минуту до осаждения кусочков ткани с последующим удалением супернатанта.

Оставшаяся ткань ресуспензировали в 1 мл «конечной» среды NeuroCult NS-A Proliferation путем тритурации ткани стерильным пластиковым наконечником до получения однородной суспензии клеток с последующей добавкой еще 1 мл «конечной» среды NeuroCult NS-A Proliferation к суспензии клеток.

Через 1-2 минуты, после осаждения неразделенных кусочков ткани собирали супернатант и переносили его в новую стерильную 14 мл пробирку. Супернатант центрифугировали при 150 г в течение 5 минут. Удаляли супернатант и добавляли 1 мл «конечной» среды NeuroCult NS-A Proliferation с последующей повторной тритурацией.

Проводили подсчет количества клеток с помощью гематометра и определяли жизнеспособность клеток с трипановым синим в разведении 1/5 или 1/10 в зависимости от количества анализируемой ткани.

Клетки плотностью 1,2-1,5x10⁵ жизнеспособных клеток/мл вносили в культуральные флаконы T-25 cm², куда добавляли 10 мл «конечной» среды NeuroCult NS-A Proliferation. Инкубация клеток проводилась в условиях CO₂-инкубатора при 5% CO₂ и 37°C.

На следующие сутки наблюдали образование нейросфер (клетки пролиферируют как сфероиды, называемые нейросферами, которые обычно отделяют с поверхности культурального флакона или свободно плавают в нем). Жизнеспособные нейросферы на фазовом контрасте представляют собой полупрозрачные скопления множества клеток, несущих на своей поверхности микровишпы. Спустя 3-4 суток с момента посева (в зависимости от плотности и размера сфер) нейросферы готовы к субкультивированию.

Для посева нейросфер культуральную среду с клетками помещали в пробирку и центрифугировали 5 минут при 90 г. Удаляли супернатант, оставляя около 150 мкл среды, мягко тритурировали осадок пластиковым наконечником, определяли клеточность с

помощью гематометра и засеивали клетки в лунки прибора «xCELLigence» с плотностью 1,2-2,5x10⁴ жизнеспособных клеток/мл в 200 мкл «конечной» среды NeuroCult NS-A Proliferation.

Изучение особенностей нейрогенеза крыс проводили с помощью прибора системы для проведения клеточного анализа «xCELLigence» (Roche, Швейцария) [5, 8]. Присутствие клеток на электродах в лунках планшета влияет на локальное состояние ионного окружения, что приводит к изменению сопротивления на электродах и увеличению клеточного индекса, который является расчетным показателем и зависит от количества, размеров клеток и является импедансозависимым.

Результаты и обсуждение

Анализ данных роста культуры прогениторных клеток, выделенных из молодых животных, содержащихся в стандартных условиях, показал, что можно выделить пять основных областей, характеризующих принципиально отличающиеся друг от друга фазы развития клеточной популяции. Область А занимает около часа и сопровождается резким увеличением клеточного индекса (скорость изменений составляет 1,16±0,34 единицы за период времени), что свидетельствует об осаждении клеток, внесенных в ячейки прибора, под действием силы тяжести. Далее в течение следующего часа (область В) клеточный индекс практически не менялся (0,044±0,001), а затем в течение пяти часов (область С) постепенно уменьшался до отрицательных значений (скорость изменений — 0,47±0,03). Это может свидетельствовать о стабилизации клеток в новых условиях и последующем начале пролиферации, что сопровождается образованием нейросфер, флотирующих в растворе. Область D характеризуется стабильностью в ячейках и практически неизменным индексом (-0,060±0,001). В этот период все прогениторные клетки образовали нейросферы, постепенно увеличивающиеся в размерах. По мере увеличения размера нейросфер, они тяжелеют и начинают опускаться на дно лунок, что сопровождается постепенным увеличением клеточного индекса (область Е). Типичные данные, полученные в группе молодых животных, представлены на рисунке 2.

Клетки, выделенные из головного мозга животных, находящихся в условиях ОС, имеют отличающуюся от контроля динамику роста (рис. 3). Область А у таких клеток длиннее и составляет 2 часа 40 минут, причем в ней можно выделить фазу быстрого увеличения клеточного индекса (с получаса до двух часов эксперимента), как у прогениторных клеток от животных из стандартной среды, и фазу более медленного увеличения (со второго до третьего часа культивирования). Скорость изменения клеточного индекса составила 1,42±0,14, что незначительно выше, чем у клеток, полученных от животных из первой группы. Затем наступает фаза стабильного роста (область В), превышающая по длительности аналогичную область клеток животных из необогащенной среды в семь раз. Средние значения клеточного индекса в этот период отличаются в 3,6 раза: у прогениторных клеток, полученных от животных, пре-

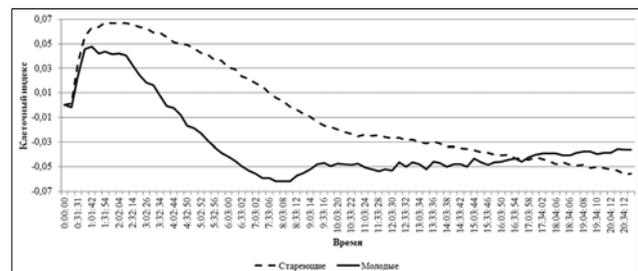


Рис. 4. Сравнительный анализ роста популяции прогениторных клеток головного мозга, полученных от животных разного возраста (7-9 мес., 23-25 мес.).

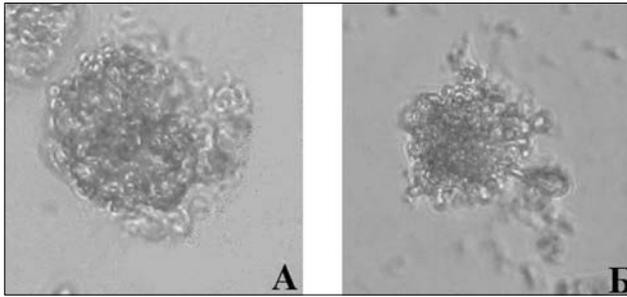


Рис. 5. Нейросферы, полученные из прогениторных клеток головного мозга молодых (А) и старых животных (Б). Увеличение 400х.

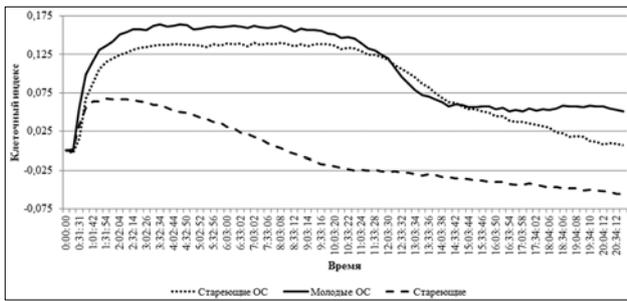


Рис. 6. Сравнительный анализ роста популяции прогениторных клеток головного мозга, полученных от животных, содержащихся в обычной и обогащенной среде.

бывающих в ОС — $0,160 \pm 0,001$, у прогениторных клеток, полученных от животных, находящихся в условиях стандартной среды — $0,044 \pm 0,001$. При этом процесс образования нейросфер проходит за тот же пятичасовой отрезок времени с практически одинаковой скоростью ($0,50 \pm 0,04$ против $0,47 \pm 0,03$ у стандартных животных). Обращает на себя внимание, что при образовании и всплывании нейросфер, клеточный индекс снижается, но не до отрицательных значений, как при стандартных условиях (минимальное значение $0,050 \pm 0,014$). Это может косвенно подтвердить предположение о том, что во второй фазе области А (увеличение индекса) происходит увеличение количества или размера прогениторных клеток без образования нейросфер: известно, что количество образовавшихся нейросфер зависит от соотношения количества клеток и среды, если клеток много, нейросферы образуются только из части клеток, остальные остаются на дне лунки. Дальнейшее поведение клеток в ячейке соответствует клеткам животных из стандартных условий.

Анализ данных, полученных от молодых и старых животных, содержащихся в стандартных условиях (рис. 4), показал, что область А значительно отличается по максимальным значениям ($0,048 \pm 0,015$ и $0,064 \pm 0,030$, соответственно), а, следовательно и скорости изменения клеточного индекса: $1,16 \pm 0,34$ против $1,46 \pm 0,53$, соответственно. Период стабильности (область В) у клеток старых животных в 2 раза длиннее, чем у молодых и имеет несколько большее значение клеточного индекса: $0,065 \pm 0,001$ и $0,044 \pm 0,001$, соответственно. У старых животных образование нейросфер идет медленнее, при этом отличия статистически значимы ($p < 0,05$): область С составляет около 8 часов, что на 3 часа больше, чем у молодых животных, и имеет почти в 2 раза меньшую скорость: $0,26 \pm 0,03$ и $0,47 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), соответственно. Фазы стабилизации нейросфер и увеличения их размеров, сопровождающегося возрастанием клеточного индекса (области D и E) у клеток, выделенных из мозга стареющих животных, практически нет: со временем идет постепенное снижение клеточного индекса, не такое резкое, как в области С. Это может быть связано с медленным ростом нейросфер, что подтверждается визуальной оценкой размера нейросфер, полученных от различных возрастных групп животных, на инвертированном микроскопе (рис. 5).

Под влиянием обогащенной среды прогениторные клетки головного мозга, полученные от стареющих животных, содержащихся в обогащенной среде, показывают поведение, сходное с клетками молодых животных из обогащенной среды: схожие максимальные значения клеточного индекса ($0,134 \pm 0,018$ и $0,159 \pm 0,016$, соответственно) и скорости его изменения в области А, продолжительность стабильной фазы В (почти 7 часов), минимальные значения индекса в области С ($0,054 \pm 0,023$ и $0,057 \pm 0,016$, соответственно). Исключение, как и в случае с животными из стандартных условий, является область Е, в которой не наблюдается роста клеточного индекса. Интересным является тот факт, что скорость образования нейросфер (область С) у старых животных в обогащенной среде и стандартных условиях была практически одинаковой ($0,28 \pm 0,03$ и $0,35 \pm 0,05$).

В ходе исследования выявлено, что у молодых животных по сравнению со стареющими, отмечается более динамичное образование нейросфер, что свидетельствует о большем количестве прогениторных клеток и их выраженном репаративном потенциале. Морфологически образовавшиеся сфериды также отличаются: у стареющих крыс нейросферы меньше по размерам (в диаметре), они менее структурированы и менее стабильны, для их образования требуется больше времени. Это может свидетельствовать о том, что формирование нейросфер у молодых животных обеспечивается, в основном, более пролиферативно активными клетками с коротким клеточным циклом.

Содержание животных в условиях ОС значительно влияет на свойства прогениторных клеток. Мы предполагаем, что в фазу В существует равновесие между количеством оседающих и всплывающих клеток, которые образуют нейросферы. Под влиянием ОС при одинаковом количестве клеток у стареющих животных плато В становится более продолжительным, что связано с увеличением размера клеток, а значит увеличением скорости оседания в среде, что подтверждается более высоким клеточным индексом, по сравнению с клетками стареющих животных, содержащихся в стандартных условиях. Длительность данного периода, по нашему предположению, связана с большей стабильностью клеток, крупными размерами и большим количеством зрелых клеток. Часть их сохраняет способность к образованию нейросфер (присутствие фазы С), но их количество меньше, о чем свидетельствует положительное значение клеточного индекса в периоде D у «обогащенных» клеток в сравнении с отрицательным значением у «стандартных» клеток, при этом наблюдается статистически значимая разница ($p < 0,05$). В тоже время, скорость образования нейросфер (скорость изменения клеточного индекса в фазу С) под влиянием обогащенной среды у старых животных практически не меняется, что говорит об ограниченном положительном влиянии условий содержания на пролиферативную способность прогениторных клеток. Схожие изменения профиля поведения прогениторных клеток наблюдаются в указанные периоды и у молодых животных, содержащихся в ОС.

Известно, что клетки, формирующие нейросферы, весьма гетерогенны по своему пролиферативному потенциалу, способности к самообновлению и дифференцировке: от незрелых мультипотентных стволовых клеток до более зрелых клеток-предшественников [14]. С учетом того, что незрелые стволовые мультипотентные клетки имеют более длительный клеточный цикл по сравнению с клетками-предшественниками, динамика роста популяции, характерная для действия ОС, свидетельствует о том, что в этих условиях пролиферируют преимущественно клетки с длительным клеточным циклом, формирующие меньшие по размеру колонии. Таким образом, ОС вызывает длительную стабилизацию клеточного индекса популяции на высоком уровне, что тормозит образование нейросфер *in vitro*. Это может быть обусловлено изменением локального микроокружения прогениторных клеток в головном мозге жи-

вотных, находящихся в обогащенной среде, например, вследствие преобладающего влияния определенных нейротрофических факторов или особенностей состава внеклеточного матрикса [13].

Под влиянием обогащенной среды и у молодых, и у стареющих животных наблюдаются существенные изменения ранних этапов развития прогениторных кле-

ток головного мозга *in vitro*, проявляющееся доминирующим участием в формировании нейросфер клеток (вероятнее всего, незрелых стволовых мультипотентных) с длительным клеточным циклом.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-4818.2012.7 (2012 г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Комлева Ю.К., Черепанов С.М., Язуина Н.А. и др. Влияние обогащенной среды на поведение зрелых и стареющих крыс // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. — 2012. — Т. 10, вып. 5. — С.57-62.
2. Моргунов А.В., Кувачева Н.В., Комлева Ю.К. и др. Способ выделения и культивирования прогениторных клеток головного мозга крыс // V Международная научно-практическая конференция Тенденции и перспективы развития современного научного знания. — М., 2012. — С.372-374.
3. Салмина А.Б., Комлева Ю.К., Кувачева Н.В. и др. Молекулярные механизмы нарушения развития мозга в пре- и неонатальном периоде // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — Т. 11. №6. — С.14-19.
4. Germain N., Banda E., Grabel L. Embryonic stem cell neurogenesis and neural specification // J Cell Biochem. — 2010. — Vol. 111. №3. — P.535-342.
5. Guan N., Deng J., Li T., Xu X., Irelan J.T., Wang M.W. Label-free monitoring of T cell activation by the impedance-based xCELLigence system // Mol Biosyst. — 2013. — Vol. 9. № 5. — P.1035-1043.
6. Jankowsky J.L., Xu G., Fromholt D., Gonzales V., Borchelt D.R. Environmental Enrichment Exacerbates Amyloid Plaque Formation in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer Disease // J. Neuropathol. Exp. Neurol. — 2003. — Vol. 62. № 12. — P.1220-1227.
7. Johansson B.B., Belichenko P.V. Neuronal plasticity and dendritic spines: effect of environmental enrichment on intact and postischemic rat brain // J Cereb Blood Flow Metab. — 2002. — Vol. 22. №1. — P.89-96.
8. Jonsson M.K., Wang Q.D., Becker B. Impedance-based detection of beating rhythm and proarrhythmic effects of compounds on stem cell-derived cardiomyocytes // Assay Drug Dev Technol. — 2011. — Vol. 9. №6. — P.589-599.
9. Llorens-Martín M., Tejeda G.S., Trejo J.L. Differential regulation of the variations induced by environmental richness in adult neurogenesis as a function of time: a dual birthdating analysis // PLoS One. — 2010. — Vol. 5. №8. — e12188.
10. Salm A.K., Pavelko M., Krouse E.M., et al. Lateral Amygdaloid Nucleus Expansion in Adult Rats Is Associated with Exposure to Prenatal Stress // Brain Res. Dev. Brain Res. — 2004. — Vol. 148. № 2. — P.159-167.
11. Simao F., Porto J.A., Nunes M.L. Effects of enriched environment in spatial learning and memory of immature rats submitted to early undernourish and seizures // Int J Dev Neurosci. — 2012. — Vol. 30. №5. — P.363-367.
12. Spires T.L., Hyman B.T. Transgenic models of Alzheimer's disease: learning from animals // NeuroRx. — 2005. — №3. — P. 423-437.
13. Sun T., Wang X.J., Xie S.S., et al. A comparison of proliferative capacity and passaging potential between neural stem and progenitor cells in adherent and neurosphere cultures // Int J Dev Neurosci. — 2011. — Vol. 29. №7. — P.723-731.
14. Suslov O.N., Kukekov V.G., Ignatova T.N., Steindler D.A. Neural stem cell heterogeneity demonstrated by molecular phenotyping of clonal neurospheres // Proc Natl Acad Sci USA. — 2002. — Vol. 99. №22. — P.14506-14511.
15. van Praag H., Kempermann G., Gage F.H. Neural consequences of environmental enrichment // Nat Rev Neurosci. — 2000. — Vol. 1. №3. — P.191-198.

Информация об авторах: Кувачева Наталья Валерьевна — доцент, к.фарм.н., 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, 1, ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, тел. (391) 2280769 e-mail: natalya.kuvacheva@gmail.com; Моргунов Андрей Васильевич — ассистент, к.м.н., e-mail: 441682@mail.ru; Комлева Юлия Константиновна — аспирант, e-mail: yuliakomleva@mail.ru; Салмина Алла Борисовна — зав. кафедрой, д.м.н., профессор, e-mail: allasalmina@mail.ru; Хилажева Елена Дмитриевна — лаборант, e-mail: elena.hilazheva@mail.ru; Окунева Олеся Сергеевна — научный сотрудник, к.м.н., e-mail: okunevaolesya@gmail.com; Дробушевская Анна Ивановна — аспирант, e-mail: annushkadoc@mail.ru; Кутищева Ирина Александровна — ассистент, к.м.н., e-mail: iria24@mail.ru

© САВЧЕНКО А.А., ГОГОЛАШВИЛИ Н.Г., ЛИТВИНЕНКО М.В. — 2013
УДК 612.12:612.112.94

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЛИМФОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА И ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В АНАМНЕЗЕ

Андрей Анатольевич Савченко^{1,2}, Николай Гамлетович Гоголашвили^{1,2}, Мария Викторовна Литвиненко¹
(¹НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор — член.-корр. РАМН, проф. В.Т. Манчук, клиническое отделение мониторинга соматической патологии и прогнозирования здоровья, зав. — д.м.н., проф. Н.Г. Гоголашвили; ²Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра кардиологии и функциональной диагностики Института последипломного образования, зав. — д.м.н., проф. Г.В. Матюшин)

Резюме. Целью исследования явилась сравнительная оценка активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов у пациентов в течение первого года после перенесенного острого инфаркта миокарда в зависимости от наличия желудочковых нарушений ритма сердца (ЖНРС). Обследовано 98 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) (31 пациент с ПИКС без нарушения ритма сердца и 67 больных с ПИКС и ЖНРС) и 30 практически здоровых людей. Установлено, что метаболизм лимфоцитов у больных ПИКС без ЖНРС характеризуется снижением интенсивности малат-аспартатного шунта митохондрий и повышенным уровнем НАДФ-зависимого оттока субстратов лимонного цикла на реакции аминокислотного обмена. В лимфоцитах больных ПИКС с ЖНРС отмечен высокий уровень пластических и энергетических процессов с высоким уровнем субстратного стимулирования реакций аминокислотного обмена и активацией реакций липидного обмена.

Ключевые слова: постинфарктный кардиосклероз, желудочковая экстрасистолия, метаболизм лимфоцитов, активность дегидрогеназ.

THE FEATURES OF METABOLISM OF LYMPHOCYTES IN THE PATIENTS WITH VENTRICULAR ARRHYTHMIAS AND MYOCARDIAL INFARCTION IN THE ANAMNESIS

Summary. The purpose of the study was comparative evaluation of the NAD(P)-dependent dehydrogenases activity in lymphocytes in patients during the first year after acute myocardial infarction, depending on the presence of ventricular arrhythmias (VA). The study involved 98 patients with postinfarction cardiosclerosis (PICS) (31 patients with PICS without cardiac arrhythmias and 67 patients with PICS and VA) and 30 healthy persons. Found that the metabolism of lymphocytes in patients with PICS and without VA is characterized by reduced intensity of malate-aspartate shunt mitochondria and increased levels of NADP-dependent outflow substrates of citric cycle reactions of amino acid metabolism. In the lymphocytes of patients with PICS and VA there has been shown the high level of plastic and energy processes with a high level of substrate stimulation of reactions of amino acid metabolism and activation of reactions of lipid metabolism.

Key words: postinfarction cardiosclerosis, ventricular extrasystoles, metabolism of lymphocytes.

Желудочковые аритмии являются предвестником неблагоприятного прогноза после инфаркта миокарда (ИМ) [13,16]. В зависимости от времени прошедшего после ИМ, его локализации, принимаемой терапии, а также сопутствующих осложнений и длительности регистрации ЭКГ частота регистрации желудочковых нарушений ритма сердца (ЖНРС) у больных с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) колеблется от 15 до 99%. [2,4]. Ведутся исследования и поиск препаратов, воздействующих на патогенетическую причину ЖНРС [3,8]

В настоящее время известно, что механизмы возникновения нарушений сердечного ритма (НРС) неоднородны. Множество работ и исследований посвящено изучению роли иммуновоспалительных реакций в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Доказано, что различные формы лейкоцитов играют ключевую роль в иммунологических нарушениях при атеросклерозе и ишемических повреждениях миокарда [7,10,15]. Основным структурно-функциональным элементом иммунной системы являются лимфоциты. Метаболические процессы, происходящие в лимфоцитах, отражают их функциональную активность [5,6]. Оценить изменения в энергетическом и пластическом обменах лимфоцита возможно путем определения активности окислительно-восстановительных ферментов, катализирующих ключевые реакции клеточного метаболизма.

Целью исследования явилась сравнительная оценка активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов у пациентов в течение первого года после перенесенного острого ИМ в зависимости от наличия ЖНРС.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе кардиологического отделения и лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН. В исследование включались больные в течение года после острого ИМ. Обязательным являлось наличие документально зафиксированного острого ИМ не более 1 года назад от начала исследования. Сформированы следующие группы больных: основная группа пациентов с ИМ в анамнезе (98 человек) — включает в себя пациентов с ПИКС без НРС (31 человек) и пациентов с ПИКС и ЖНРС (67 человек). Также была набрана контрольная группа исследуемых (30 человек), не отличающаяся по возрасту от основной. В ее состав вошли люди без ИБС и без НРС. Подробная сравнительная характеристика перечисленных групп представлена в таблице 1.

Уровни активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови определяли с помощью биолюминесцентного метода [6]. Биолюминесцентный анализ проводили с использованием биферментного препарата, выделенного из *Photobacteriumleognathi* (получен в Институте биофизики СО РАН, Красноярск), и биохемилюминесцентного анализатора БХЛ-3606М (СКТБ «Наука», Красноярск). Данным методом определялась активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-

3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ), малик-фермента (НАДФМДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ), НАД- и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ и НАДФГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ) и глутатионредуктазы (ГР). Активность оксидоредуктаз выражали в ферментативных единицах (Е) на 10⁴ клеток (1 Е=1 мкмоль/мин) [1].

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C₂₅-C₇₅). Проверку гипотезы о статистической значимости величин исследуемых показателей проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoftInc., 2004). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез р=0,05.

Результаты и обсуждение

При исследовании активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови установлено, что у пациентов с наличием ИБС и ПИКС в анамнезе активность НАДФМДГ относительно контрольных показателей увеличивается в 2,4 раза (рис.1, а). Малик-фермент, осуществляя окислительное декарбоксилирование малата в пируват, является шунтирующим в цикле трикарбоновых кислот и ключевым в липидном анаболизме [9,14]. Другим ферментом, характеризующим наработку субстратов для реакций энергетического обмена является ЛДГ. Обнаружено, что активность аэробной реакции ЛДГ у пациентов, перенесших ИМ в течение последнего года, также увеличена (рис. 1, б). Подобное изменение уровней активности данных ферментов может привести к увеличению интенсивности субстратного потока по циклу Кребса. Действительно, обнаружено, что у больных в лимфоцитах крови повышается активность МДГ — одной из дегидрогеназных реакций лимонного цикла (рис. 1, в). Кроме того, у пациентов с ПИКС повышаются уровни активности НАДН-ГДГ и НАДФН-ГДГ (рис. 1, г и д). Глутаматдегидрогеназы, принимая участие в азотистом обмене, осуществляют взаимодействие между циклом трикарбоновых кислот и реакциями аминокислотного обмена [1]. Повышение НАД(Ф)Н-зависимых реакций глутаматдегидрогеназ в лимфоцитах крови у больных характеризует повышение оттока субстратов с энергетических реакций на аминокислотный обмен.

Исследование состояния метаболизма лимфоцитов у больных с ПИКС в зависимости от наличия ЖНРС позволило обнаружить, что при ЖЭ активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов изменяется более выражено, чем при отсутствии НРС. Так, только при ЖНРС в лимфоцитах крови повышаются уровни активности Г6ФДГ и НАДФМДГ как относительно контрольных значений, так и показателей, выявленных у больных без НРС (рис. 2, а и б). Активность НАДФН-ГДГ повышается относительно контрольного диапазона в обеих группах пациентов с ПИКС, но при наличии ЖНРС

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Признак	Без ИБС	ПИКС	ПИКС без НРС	ПИКС с ЖНР
Количество пациентов	30	98	31	67
Возраст	57 (53-60)	59 (54-67)	57 (52-60)	61 (55-69)***
Мужчины	17 (56,7%)	73 (74,5%)	23 (74,2%)	50 (74,6%)
Женщины	13 (43,3%)	25 (25,5%)	8 (25,8%)	17 (25,4%)
ПИКС	-	+	+	+
ФВ ЛЖ	63,5 (60-67)	56,5 (50,9-63,6)	61 (55-67)	54 (49-62)***
Терапия				
β-блокаторы	20 (66,7%)	78 (79,6%)	24 (77,4%)	54 (80,6%)
Аспирин	4 (13,3%)	79 (80,6%)	28 (90,3%)	51 (76,1%)
иАПФ+АРАII	23 (76,7%)	81 (82,7%)	25 (80,7%)	56 (83,6%)
Статины	8 (26,7%)	56 (57,1%)	21 (67,7%)	35 (52,2%)

Примечание: возраст и фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей, остальные показатели в виде абсолютных значений и процентных соотношений.

интенсивности аэробного дыхания лимфоцитов за счет низкой активности малат-аспартатного шунта митохондрий, тогда как при наличии ЖНРС выявляется активация аэробных реакций.

Цикл трикарбоновых кислот, являясь амфиболическим, тесно взаимосвязан с реакциями аминокислотного обмена [1]. Связующими ферментами являются глутаматдегидрогеназы, которые также участвуют в реакциях азотного обмена. Анализ активности НАД(Ф)Н-зависимых реакций глутаматдегидрогеназ в лимфоцитах крови у больных ПИКС позволяет заключить, что при ПИКС без нарушения ритма сердца наблюдается высокий уровень НАДФ-зависимого оттока субстратов с цикла трикарбоновых кислот, тогда как при наличии НРС — и НАДФ- и НАД-зависимого.

Таким образом, в лимфоцитах крови у больных ПИКС выявляется увеличение активности ферментов, определяющих субстратное стимулирование реакций цикла трикарбоновых кислот, что приводит к увеличению субстратного потока по лимонному циклу и оттоку субстратов на реакции аминокислотного обмена. Однако дальнейший анализ позволил установить, что состояние метаболических процессов в лимфоцитах у больных ПИКС значительно различаются в зависимости от наличия или отсутствия нарушений ритма сердца. У больных ПИКС без нарушений ритма сердца выявляется снижение интенсивности малат-аспартатного шунта митохондрий с возможностью ингибирования аэробного дыхания, но при повышенном уровне НАДФ-зависимого оттока субстратов лимонного цикла на реакции аминокислотного обмена. В лимфоцитах больных ПИКС с нарушениями ритма сердца состояние активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ определяет высокий уровень пластических и энергетических процессов (как анаэробных, так и аэробных) с высоким уровнем субстратного стимулирования реакций аминокислотного обмена и активацией реакций липидного обмена. Полученные данные свидетельствуют о вовлечении иммунных процессов в формирование очага эктопической активности у больных в течение первого года после острого инфаркта миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимия / Под ред. Е.С. Северина. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 784 с.
2. Гоголашвили Н.Г., Литвиненко М.В., Почикаева Т.Н. и др. Возможности препарата омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении больных с желу-

дочковыми нарушениями ритма и инфарктом миокарда в анамнезе // Кардиология. — 2011. — Т. 51, №8. — С. 28-31.

3. Гоголашвили Н.Г., Литвиненко М.В., Почикаева Т.Н. и др. Частота желудочковых аритмий и возможно-

сти их лечения препаратом омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у больных в течение года после инфаркта миокарда // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — Т. 10, № 5. — С. 57-62.

4. Курбанов Р.Д., Муллабаева Г.У., Юлдашев Н.П., Кеворкова Ю.Г. Влияние Вальсартана на динамику постинфарктного ремоделирования и желудочковой аритмии у больных с Q-волновым инфарктом миокарда // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2009. — № 2. — С. 59-63.

5. Куртасова Л.М., Савченко А.А., Шмидт А.Р. и др. Оценка метаболического состояния и функциональной активности иммунокомпетентных клеток у детей с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией // Клиническая лабораторная диагностика. — 2003. — № 2. — С. 16-18.

6. Савченко А.А., Сунцова Л.Н. Высокочувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови человека биолюминесцентным методом // Лабораторное дело. — 1989. — №11. — С. 23-25.

7. Хлопина И.А., Шацова Е.Н., Добродеева Л.К. Характеристика иммунного ответа у больных ишемической болезнью сердца в отдаленные сроки после коронарного шунтирования // Экология человека. — 2006. — № 12. — С. 14-17.

8. Царегородцев Д.А., Гавва Е.М., Сулимов В.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в лечении заболеваний сердечнососудистой системы // Кардиология. — 2010. — Т. 50, № 8. — С. 56-62.

9. Al-Dwairi A., Pabona J.M., Simmen R.C., Simmen F.A. Cytosolic malic enzyme 1 (ME1) mediates high fat diet-induced adiposity, endocrine profile, and gastrointestinal tract proliferation-associated biomarkers in male mice

// PLoS One. — 2012. — Vol. 7, № 10. — P. 46716.

10. Alber H.F., Frick M., Suessenbacher A., et al. Effect of atorvastatin on circulating proinflammatory T-lymphocyte subsets and soluble CD40 ligand in patients with stable coronary artery disease — a randomized, placebo-controlled study // Am. Heart J. — 2006. — Vol. 151, № 1. — P. 139.

11. De la Roche M., Tessier S.N., Storey K.B. Structural and functional properties of glycerol-3-phosphate dehydrogenase from a mammalian hibernator // Protein J. — 2012. — Vol. 31, № 2. — P. 109-119.

12. Ho H.Y., Cheng M.L., Chiu D.T. Glucose-6-phosphate dehydrogenase from oxidative stress to cellular functions and degenerative diseases // Redox Rep. — 2007. — Vol. 12, № 3. — P. 109-118.

13. Hohnloser S.H., Klingenhoben T., Zabel M., et al. Prevalence, characteristics and prognostic value during long-term follow-up of nonsustained ventricular tachycardia after myocardial infarction in the thrombolytic era // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 33. — P. 1895-1902.

14. Murugan S., Hung H.C. Biophysical characterization of the dimer and tetramer interface interactions of the human cytosolic malic enzyme // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, № 12. — P. 50143.

15. Papa A., Emdin M., Passino C., et al. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease // Clin. Chim. Acta. — 2008. — Vol. 395, № 1-2. — P. 27-31.

16. Podrid P.J., Myerburg R.J. Epidemiology and Stratification of Risk for Sudden Cardiac Death // Clin. Cardiol. — 2005. — Vol. 28 (Suppl. I). — P. I3-I11.

17. Stanton R.C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase, NADPH, and cell survival // Life. — 2012. — Vol. 64, № 5. — P. 362-369.

Информация об авторах: Савченко Андрей Анатольевич — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г, тел.: 8(391)2125263; e-mail: aasavchenko@yandex.ru;
Гоголашвили Николай Гамлетович — д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г, тел. (391)2568114, e-mail: gng1963@mail.ru;
Литвиненко Мария Викторовна — аспирант, e-mail liev@mail.ru

© ПОЛУНИНА О.С., АХМИНЕЕВА А.Х., ВОРОНИНА Л.П., СЕВОСТЬЯНОВА И.В. — 2013
УДК 616.24-036.12+616.1-005.4

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ СОЧЕТАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Ольга Сергеевна Полунина, Азиза Халиловна Ахминева,
Людмила Петровна Воронина, Ирина Викторовна Севостьянова
(Астраханская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. Х.М. Галимзянов, кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, зав. — д.м.н., проф. О.С. Полунина)

Резюме. У 35 больных хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), у 35 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и у 40 пациентов с сочетанной патологией (ХОБЛ+ИБС) изучено содержание в плазме крови эндотелина-1 и натрийуретического пептида типа С во взаимосвязи с полиморфизмом гена эндотелиальной синтазы оксида азота. В группе больных с сочетанием ХОБЛ+ИБС наблюдалось статистически значимое преобладание 4a/4b генотипа — 80% пациентов. Установлено, что наличие 4a/4b генотипа обуславливает присоединение ИБС у больных ХОБЛ и создает условия для гиперпродукции эндотелина-1 при сочетании ХОБЛ+ИБС (13,55 пг/мл у пациентов с генотипом 4a/4b против 7,5 пг/мл у пациентов с генотипом 4b/4b, p<0,001), то есть увеличивает выраженность эндотелиальной дисфункции. Выявлено увеличение медианы уровня натрийуретического пептида типа С у пациентов с 4a/4b генотипом во всех исследуемых группах, кроме группы соматически здоровых лиц, где различия были статистически незначимы (p=0,152).

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота, эндотелин-1, натрийуретический пептид типа С.

GENETIC AND BIOCHEMICAL PARALLELS IN COMBINATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ISCHEMIC HEART DISEASE

O.S. Polunina, A.Kh. Akhmineeva, L.P. Voronina, I.V. Sevostyanova
(Astrakhan State Medical Academy, Russia)

Summary. The content of endothelin-1 and C-type natriuretic peptide in the blood plasma in conjunction with the gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase was studied in 35 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 35 patients with ischemic heart disease (IHD) and in 40 patients with the diseases combination (COPD+IHD). In the group of patients with the COPD+IHD combination the statistically significant prevalence of the 4a/4b genotype (80% of patients) was observed. It was found that the 4a/4b genotype presence causes the IHD conjunction in patients with COPD and makes conditions for the endothelin-1 hyperproduction in the COPD+IHD combination (13.55 pg/ml in patients with 4a/4b genotype versus 7.5 pg/ml in patients with 4b/4b genotype, $p < 0.001$), i.e. it increases the endothelial dysfunction evidence. The increase of the C-type natriuretic peptide level median in patients with 4a/4b genotype was found out in all groups except the group of somatically healthy people, where the differences were statistically insignificant ($p = 0.152$).

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase, endothelin-1, C-type natriuretic peptide.

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) достаточно часто являются сопутствующими заболеваниями. В 62% наблюдений среди больных ХОБЛ старших возрастных групп выявлены сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ИБС [2, 5]. Тандем сердечной и лёгочной патологии считается прогностически неблагоприятным вследствие взаимного отягощения течения заболеваний [4].

Актуальность проблемы сочетания ИБС и ХОБЛ указывает на необходимость изучения патогенетических особенностей возникновения и совершенствования диагностических мероприятий, в том числе и на микрососудистом уровне. Представляет интерес целенаправленное исследование влияния генетических детерминант на функциональное состояние сосудистого эндотелия.

Цель исследования: изучить полиморфизм гена eNOS при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких во взаимосвязи с биохимическими маркерами дисфункции эндотелия.

Материалы и методы

Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых-кандидатов наук за проект «Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в развитии респираторно-кардиальной коморбидности» (МК-5572.2013.7). Для выполнения поставленной цели в условиях ГБУЗ АО «ГКБ №4 имени В.И. Ленина» были обследованы пациенты с ХОБЛ 2-3 стадии ($n = 35$), пациенты с ИБС: стенокардией напряжения 2-3 функционального класса ($n = 35$) и пациенты с сочетанием ХОБЛ+ИБС ($n = 40$).

Определение натрийуретического пептида типа С в плазме крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем «NT-proCNP» («Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG», Австрия). Определение эндотелина-1 в образцах плазмы осуществлялось с помощью иммуноферментного набора для количественного определения («Biomedica», Германия). Генотипирование по полиморфному маркеру гена eNOS проводили на геномной ДНК, выделенной из цельной крови пациентов. Полиморфные участки гена eNOS амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции. Аллели полиморфного участка eNOS 4b/4a идентифицировали путем ПДРФ-анализа [1]. Фрагменты ДНК окрашивали бромистым этидием и визуализировали в УФ-свете на приборе UV-VIS IMAGER-II (США).

Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012, протокол №2). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы STATISTICA 7.0, Stat Soft, Inc. Для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных в независимых группах ис-

пользовали критерий Манна-Уитни, при сравнении качественных данных — критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона [3].

Результаты и обсуждение

Нормально функционирующий эндотелий отличается непрерывная базальная выработка оксида азота (NO) с помощью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) из L-аргинина. Это необходимо для поддержания нормального базального тонуса сосудов. На сегодня описан полиморфизм гена eNOS в 11 локусах. Среди исследованных полиморфных участков одним из наиболее значимых факторов риска развития сердечно — сосудистых заболеваний признан минисателлитный повтор в интроне 4 (eNOS 4a/4b полиморфизм). Минисателлит 4a/4b в 4-м интроне гена eNOS насчитывает 2 аллеля, состоящих из 4 или 5 тандемных повторов размером 27 пар нуклеотидов. Нормальный вариант содержит 5 повторов (обозначается как 4b), мутантный вариант содержит 4 повтора (4a). Влияние варианта 4a связано с нарушением экспрессии гена eNOS, что приводит к уменьшению выработки NO [1].

Мы изучили полиморфизм гена eNOS у пациентов с монозаболеванием (ХОБЛ, ИБС) и при сочетанной патологии (ХОБЛ+ИБС). Частота встречаемости 4a/4b генотипа в группе соматически здоровых лиц составила 37%, что было сопоставимо с частотой встречаемости 4b/4b генотипа — 63% ($\chi^2 = 1,22$; $df = 1$; $p = 0,296$). В группе больных ХОБЛ частоты встречаемости 4a/4b и 4b/4b генотипов составили 37% и 63% соответственно ($\chi^2 = 1,55$; $df = 1$; $p = 0,213$), что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($\chi^2 = 0,01$; $df = 1$; $p = 0,995$; $\chi^2 = 0,01$; $df = 1$; $p = 0,967$). В группе больных ИБС было выявлено преобладание 4a/4b генотипа, который выявлялся у 77% пациентов, против 4b/4b генотипа, встречавшегося у 23% пациентов ($\chi^2 = 7,11$; $df = 1$; $p = 0,008$). Также обращала на себя внимание статистически значимо ($\chi^2 = 4,26$; $df = 1$; $p = 0,039$) меньшая частота встречаемости 4b/4b генотипа в группе больных ИБС, по сравнению с группой соматически здоровых лиц, что подтверждает роль VNTR-полиморфизма (variable number of tandem repeats) в патогенезе ИБС.

В группе больных с сочетанием ХОБЛ+ИБС наблюдалось статистически значимое ($\chi^2 = 10,01$; $df = 1$; $p = 0,002$) преобладание 4a/4b генотипа, выявлявшегося у 80% пациентов, против 4b/4b генотипа, выявлявшегося у 20% пациентов данной группы. Кроме того, в группе больных с сочетанием ХОБЛ+ИБС было выявлено статистически значимое ($\chi^2 = 5,61$; $df = 1$; $p_1 = 0,018$) уменьшение частоты встречаемости 4b/4b генотипа по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($\chi^2 = 5,61$; $df = 1$; $p_1 = 0,018$) и с группой больных ХОБЛ ($\chi^2 = 6,14$; $df = 1$; $p_1 = 0,013$). В то же время различия с группой больных ИБС по частоте встречаемости 4b/4b генотипа были статистически незначимы ($\chi^2 = 0,06$; $df = 1$; $p_2 = 0,808$).

При исследовании частоты встречаемости аллелей 4a и 4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота в изучаемых группах было выявлено статистически значимое преобладание 4b аллеля в группе соматически здоровых лиц ($\chi^2 = 14,93$; $df = 1$; $p < 0,001$) и у больных

ХОБЛ ($\chi^2=19,28$; $df=1$; $p<0,001$). В то же время в группе больных ИБС ($\chi^2=2,45$; $df=1$; $p_6=0,117$) и группе больных с сочетанием ХОБЛ+ИБС ($\chi^2=2,14$; $df=1$; $p_6=0,143$) статистически значимого преобладания 4b аллеля получено не было. Увеличение доли 4a аллеля свидетельствует о его роли в патогенезе ИБС как при монозологии, так и при развитии ИБС в качестве коморбидного заболевания при ХОБЛ, на что также указывает статистически значимое увеличение частоты встречаемости 4a аллеля в группе больных с сочетанием ХОБЛ+ИБС по сравнению с группой больных ХОБЛ ($\chi^2=4,48$; $df=1$; $p_4=0,034$).

Далее мы изучили уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) у пациентов исследуемых групп в зависимости от генотипа (4a/4b и 4b/4b) гена эндотелиальной синтазы оксида азота. Во всех исследуемых группах у пациентов с генотипом 4a/4b уровень ЭТ-1 был статистически значимо (Mann-Whitney test) выше относительно пациентов с генотипом 4b/4b, что отражает увеличение продукции ЭТ-1 у лиц с VNTR-полиморфизмом. Так, у соматически здоровых лиц с генотипом 4a/4b уровень ЭТ-1 составил 3,7 [3,4; 5,9] пг/мл и был статистически значимо ($p=0,049$) выше, чем у пациентов с генотипом 4b/4b. В группе больных ХОБЛ у пациентов с генотипом 4a/4b уровень ЭТ-1 составил 8,3 [6,8; 10,4] пг/мл, что было статистически значимо выше относительно пациентов с генотипом 4b/4b ($p=0,011$). При сравнении с группой соматически здоровых лиц уровень ЭТ-1 в группе больных ХОБЛ был статистически значимо выше как у пациентов с генотипом 4a/4b ($p=0,001$), так и у пациентов с генотипом 4b/4b ($p=0,011$). В группе больных ИБС у пациентов с генотипом 4a/4b уровень был статистически значимо выше относительно пациентов с генотипом 4b/4b ЭТ-1, составил 11,7 [5,9; 21,4] пг/мл против 5,8 [5,2; 12,5] пг/мл ($p=0,001$). При сравнении с группой соматически здоровых лиц уровень ЭТ-1 в группе больных ИБС был статистически значимо выше как у пациентов с генотипом 4a/4b ($p=0,005$), так и у пациентов с генотипом 4b/4b ($p=0,012$).

В группе больных с сочетанием ХОБЛ+ИБС у пациентов с генотипом 4a/4b уровень ЭТ-1 составил 13,55 [7,4; 25,7] пг/мл, что было статистически значимо выше, чем у пациентов с генотипом 4b/4b — 7,5 [4,3; 10,1] пг/мл ($p<0,001$). При сравнении с группой соматически здоровых лиц уровень ЭТ-1 в группе больных ИБС был статистически значимо выше как у пациентов с генотипом 4a/4b ($p=0,005$), так и у пациентов с генотипом 4b/4b ($p=0,012$). У пациентов с сочетанием ХОБЛ+ИБС как при генотипе 4a/4b, так и при генотипе 4b/4b уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше по сравнению с группой больных ХОБЛ ($p<0,001$; $p=0,022$ соответственно), но был сопоставим с уровнем ЭТ-1 в группе больных ИБС ($p=0,102$; $p=0,833$).

Таким образом, можно отметить влияние VNTR-полиморфизма на продукцию ЭТ-1 у соматически здоровых лиц, у пациентов с монозологией и при сочетании ХОБЛ+ИБС. Установлено, что наличие 4a/4b генотипа у больных ИБС создает условия для увеличе-

ния продукции ЭТ-1 по сравнению с больными ХОБЛ, чего не наблюдается при 4b/4b генотипе. Кроме того, именно наличие 4a/4b генотипа обуславливает не только присоединение ИБС у больных ХОБЛ, но и создает условия для гиперпродукции ЭТ-1 у пациентов с коморбидным сочетанием ХОБЛ+ИБС, то есть увеличивает выраженность ЭД.

Изучив уровень натрийуретического пептида типа С (НУПС) у больных с респираторно-кардиальной коморбидностью (ХОБЛ+ИБС) в зависимости от генотипов (4a/4b и 4b/4b) гена эндотелиальной синтазы оксида азота, мы выявили статистически значимое (Mann-Whitney test) увеличение медианы уровня НУПС у пациентов с 4a/4b генотипом во всех исследуемых группах, кроме группы соматически здоровых лиц, где различия были статистически незначимы ($p=0,152$), при сохраняющейся тенденции к увеличению уровня НУПС у носителей 4a/4b генотипа. Это свидетельствует о влиянии VNTR-полиморфизма на продукцию НУПС.

При коморбидном сочетании ХОБЛ+ГБ VNTR-полиморфизм статистически значимо повышал выработку НУПС по сравнению с монозологией. В группе больных ИБС у пациентов с генотипом 4a/4b уровень НУПС составил 19,0 [8,5; 44,7] пг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с пациентами с генотипом 4b/4b ($p<0,001$), где уровень НУПС составил 8,3 [7,7; 18,4] пг/мл. При сравнении с группой соматически здоровых лиц уровень НУПС в группе больных ИБС был статистически значимо выше как у пациентов с генотипом 4a/4b ($p<0,001$), так и у пациентов с генотипом 4b/4b ($p=0,001$). В группе больных с сочетанием ХОБЛ+ИБС у пациентов с генотипом 4a/4b уровень НУПС составил 18,4 [11,2; 46,8] пг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с пациентами с генотипом 4b/4b ($p<0,001$), где уровень НУПС составил 10,3 [7,9; 13,5] пг/мл. При сравнении с группой соматически здоровых лиц уровень НУПС в группе больных с сочетанием ХОБЛ+ИБС был статистически значимо выше как у пациентов с генотипом 4a/4b ($p<0,001$), так и у пациентов с генотипом 4b/4b ($p=0,001$). В группе больных ХОБЛ+ИБС с генотипом 4a/4b уровень НУПС был сопоставим с уровнем НУПС в группе больных ИБС ($p=0,557$) и в группе больных ХОБЛ ($p=0,054$). То есть присоединение ИБС у пациентов с ХОБЛ носителей 4a/4b не оказывает значимого влияния на продукцию НУПС, которая остается сопоставимой с монозологией (ХОБЛ, ИБС), что подтверждалось при межгрупповом сравнении данных: Kruskal-Wallis ANOVA test ($df=2$; $n=72$)= $5,92$; $p_8=0,052$).

Резюмируя вышесказанное, хочется подчеркнуть, что сочетание двух нозологических форм (ХОБЛ+ИБС) оказывает негативное влияние на состояние микросудистого эндотелия. Эндотелиальная дисфункция при сочетании ХОБЛ+ИБС выражена в большей степени, чем при монопатологии и, по нашему мнению, может быть не только следствием, но и причиной развития данной коморбидной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. — СПб.: Н-Л, 2009. — 528 с.
2. Калягин А.Н. Медицинская экспертиза больных с хронической обструктивной болезнью лёгких. // Заместитель главного врача. Лечебная работа и медицинская экспертиза. — 2012. — №3. — С. 26-36.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицин-

ских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.

4. Тарасенко О.Ф. ИБС и ХОБЛ, патофизиологические особенности клиники и лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 23 с.

5. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. — 2008. — №2. — С. 5-14.

Информация об авторах: Полунина Ольга Сергеевна — д.м.н., заведующий кафедрой, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 524143; Ахминеева Азиза Халиловна — к.м.н., доцент кафедры; Воронина Людмила Петровна — д.м.н., доцент кафедры; Севостьянова Ирина Викторовна — к.м.н., ассистент кафедры, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

ЧАСТОТА ВЫДЕЛЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ГРИБОВ РОДА *CANDIDA* ОТ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФИЦИЕЙ В ИРКУТСКЕДолаана Александровна Донгак¹, Ольга Геннадьевна Карноухова¹, Галина Юрьевна Коган¹,
Любовь Алексеевна Распопина², Александр Дмитриевич Ботвинкин¹¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов;
²Иркутская областная инфекционная клиническая больница, гл. врач — к.м.н. В.А. Хабудаев)

Резюме. Проведено сравнительное рандомизированное исследование в двух группах пациентов: 104 больных ВИЧ-инфекцией из инфекционного стационара и 205 амбулаторных пациентов с неизвестным ВИЧ-статусом. Изучено 57 изолятов *Candida*, в том числе *C. albicans* — 73,7% и *C. non-albicans* — 22,3% (*C. krusei*, *C. glabrata* и *C. tropicalis*). Частота выделения *Candida* была выше в группе больных ВИЧ-инфекцией, в сравнении с амбулаторными пациентами: 38,5% (29,0÷48,0) против 6,8% (3,2÷10,4). Различия для *C. non-albicans* выражены сильнее. Все изоляты *C. albicans* были чувствительны к нистатину, от 45 до 62 % резистентны к флуконазолу, интраканозолу и кетаканозолу, от 10 до 46% — к амфотерицину В и клотримазолу, без статистически значимых различий между группами (χ^2 от 0,01 до 2,70).

Ключевые слова: *Candida*, лекарственная резистентность, ВИЧ-инфекция, Иркутск.

FREQUENCY OF ISOLATION AND DRUG RESISTANCE OF FUNGI *CANDIDA* GENUS FROM THE PATIENTS WITH HIV-INFECTION IN IRKUTSKD.A. Dongak¹, O.G. Karnoukhova¹, G.U. Kogan¹, L.A. Raspopina², A.D. Botvinkin¹
(¹Irkutsk State Medical University, Russia; ²Irkutsk Regional Infectious Clinic, Russia)

Summary. Two groups of the patients were tested in comparative randomised study: 104 hospital patients with HIV-infection and 205 outpatients with unknown HIV-status. In the study 57 strains of *Candida* were isolated: *C. albicans* — 73,7% и *C. non-albicans* — 22,3% (*C. krusei*, *C. glabrata* и *C. tropicalis*). The frequency of confirmation of *Candida* infection were greater among HIV-patients, in compare with outpatients: 38,5% (29,0÷48,0) against 6,8% (3,2÷10,4). These differences were more obvious for *C. non-albicans*. All the isolates of *C. albicans* demonstrated the sensitivity to Nystatine, 45 — 62 % had resistance to Fluconazole and Ketakanazole, 10-46% — had resistance to Amphotericine B and Clotrimazole, without statistically significant differences between the groups (χ^2 0,01-2,70).

Key words: *Candida*, drug resistance, HIV-infection, Irkutsk-city.

Проблема распространения ВИЧ-инфекции более 25 лет остается актуальной для мирового сообщества. Масштабы распространения вируса иммунодефицита человека приобрели глобальный характер и представляют реальную угрозу социально-экономическому развитию большинства стран мира [3]. Причиной летальных исходов у более 90% больных СПИДом являются вторичные заболевания, в число которых входят как оппортунистические инфекции, так и другие болезни инфекционной и неинфекционной природы, характерные для ВИЧ-инфекции [5]. Кандидоз развивается на ранних стадиях ВИЧ-инфекции (начиная с 2В) и играет значительную роль в формировании клинической картины на поздних стадиях с тяжелыми поражениями бронхов, пищевода и других органов в финале болезни [6]. По распространенности ВИЧ-инфекции Иркутская область занимает одно из первых мест в Российской Федерации. В Иркутске инфицировано ВИЧ более 1% населения. Неуклонно увеличивается число больных ВИЧ-инфекцией с клиническими проявлениями болезни, в том числе, в терминальной стадии [9]. Возросла актуальность диагностики и лечения кандидозов [1,6,7,8, 11].

Цель исследования: характеристика частоты выделения грибов рода *Candida* от больных ВИЧ-инфекцией в стационаре, в сравнении с амбулаторными пациентами с неизвестным ВИЧ-статусом в г. Иркутске, и оценка резистентности выделенных культур к антимикотикам.

Материалы и методы

В 2011г. в бактериологической лаборатории центра лабораторной диагностики «Мечников» (ЦЛД) Иркутского государственного медицинского университета исследована 201 проба биоматериала от 104 ВИЧ-инфицированных больных (от 1 до 3 проб на одного пациента), госпитализированных в областную клиническую инфекционную больницу. Пациенты обследованы по клиническим показаниям. Персональные данные

пациентов были скрыты; пробы регистрировали под условными номерами по мере поступления в лабораторию. Контрольную группу формировали методом случайной выборки (с использованием генератора случайных чисел в программе Excel) из числа 1922 амбулаторных пациентов, обратившихся за медицинской помощью в различные медицинских организаций г. Иркутска и обследованных бактериологически в ЦЛД ИГМУ в 2011 г. ВИЧ-статус пациентов контрольной группы не был известен. Исходя из распространенности ВИЧ-инфекции в Иркутской области, среди амбулаторных пациентов ожидаемая доля ВИЧ-инфицированных не превышала 5%. В контрольную группу вошли 205 пациентов, от каждого из которых исследовано по одной пробе биологического материала. Опытная и контрольная группы обозначены условно в тексте и таблицах как ВИЧ (+) и ВИЧ (-), соответственно.

Всего исследовано 406 проб биологического материала, в том числе: из органов дыхательной системы — мазки из зева и носа; желудочно-кишечного тракта — мазки из глотки, испражнения; мочеполовой системы — моча, соскоб из уретры, соскоб из цервикального канала, секрет предстательной железы, мазки из влагалища, шейки матки, полости матки.

Выделение грибов рода *Candida* проводили на среде Сабуро с антибиотиком цефалол (цефуроксим) методом полуквантитативного посева по Гоулду. Учитывали как положительные только те пробы, в которых КОЕ выде-

Таблица 1
Частота выделения (%) грибов рода *Candida* от пациентов с различным ВИЧ-статусом

	Пациенты разных групп		χ^2
	ВИЧ (+) n=104	ВИЧ (-) n=205	
<i>C. albicans</i>	25,9% (17,3÷34,5)	6,3% (2,9÷9,7)	23,57
<i>C. non-albicans</i>	12,5% (6,1÷18,9)	0,5% (0÷1,5)	23,03
<i>CercroCandida</i>	38,4% (28,9÷48,1)	6,8% (3,2÷10,4)	47,87

Частота выделения (%) грибов рода *Candida* из проб различной локализации при обследовании пациентов с различным ВИЧ-статусом

Пробы различной локализации (по системам)	Результаты исследования проб от пациентов разных групп				χ^2
	ВИЧ (+)		ВИЧ (-)		
	Исследовано проб	Выделено культур	Исследовано проб	Выделено культур	
Дыхательная система	134	26,1% (18,5÷33,7)	66	7,6% (1,0÷14,2)	9,50
Мочеполовая система	63	6,4% (0,2÷12,6)	118	7,6% (6,8÷4,6)	0,10
Пищеварительная система	4	100%	10	0	-
Прочие	0	0	12	0	-
Всего проб	201	21,4% (18,5÷27,2)	205	6,8% (4,2÷9,4)	17,84

ленных грибов составляло 10^4 и более микробных клеток в 1 мл, что говорит об активности инфекционного процесса и позволяет дифференцировать носительство от патологии. Для первичной идентификации использовалась хромогенная среда *CandidaID* («BioMerieux», Франция). Все выделенные культуры разделены на две группы: *C. albicans* и *C. non-albicans*.

Чувствительность к шести антимикотикам: амфотерицину В, нистатину, клотримазолу, флуконазолу, интраконазолу и кетоконазолу определяли диско-диффузионным методом.

Опытную и контрольную группы сравнивали по частоте выделения различных видов грибов, с учетом места выделения, и частоте встречаемости резистентных изолятов. Статистическую значимость различий оценивали по доверительному интервалу для уровня значимости 95% ($\pm 2m$) и критерию χ^2 . Результаты считали достоверными, если вероятность нуль-гипотезы не превышала 0,05 ($p < 0,05$). Статистическая обработка данных проведена с использованием программы *Microsoft Excel*, 2007.

Результаты и обсуждение

Всего выделено 57 культур грибов рода *Candida*, в том числе 42 (73,7%) — *C. albicans* и 15 (22,3%) — *C. non-albicans* (*C. krusei*, *C. glabrata* и *C. tropicalis*). Таким образом, доминирующим является *C. albicans*. От больных ВИЧ-инфекцией выделено 29 культур *C. albicans*, при этом от одного пациента одновременно выделены культуры *C. albicans* и *C. non-albicans* (*C. krusei*); от двух пациентов грибы *Candida* выделены из проб разной локализации (мокрота, моча и кал). В пересчете на число пациентов, доля обследованных с положительным результатом больных в стационаре составила 38,4%. От больных ВИЧ-инфекцией выделено 14 культур *C. non-albicans* двух видов (*C. krusei* и *C. glabrata*). От амбулаторных пациентов с неустановленным ВИЧ-статусом выделено всего 14 культур грибов рода *Candida*, в том числе 13 — *C. albicans* и лишь 1 — *C. non-albicans* (*C. krusei*).

Частота выделения грибов рода *Candida* от больных ВИЧ-инфекцией, как и ожидалось, была значительно выше, чем от амбулаторных пациентов (табл. 1). Группы сравнения отличались по частоте выделения грибов разных видов: если для *C. albicans* число больных ВИЧ-инфекцией, обследованных с положительным результатом, было в 2 раза выше в сравнении с амбулаторными пациентами, тогда как для — *C. non-albicans* — в 13 раз.

Основная часть культур грибов рода *Candida* вы-

Таблица 2

делена из проб с органов дыхательной системы — 70,2%; примерно четверть — 22,8% из проб с органами мочеполовой системы, остальные — из проб из желудочно-кишечного тракта, которые были представлены в небольшом количестве. Частота выделения грибов по отношению к числу исследованных проб составила 20%, 7,2% и 28,6%, соответственно. Как видно из табл. 2, различия между группами ВИЧ-инфицированных и амбулаторных пациентов по частоте лабораторного подтверждения кандидоза были обусловлены, главным образом, различиями в частоте поражения дыхательной системы.

Все изоляты *C. albicans*, независимо от источника выделения, были чувствительны к нистатину. Примерно половина изолятов от пациентов обеих групп была резистентна к флуконазолу, интраконазолу и кетаконазолу.

Таблица 3

Частота встречаемости лекарственной резистентности культур *C. albicans*, выделенных от пациентов с различным ВИЧ-статусом (%)

Препарат	Культуры от пациентов разных групп		χ^2
	ВИЧ (+) n=29	ВИЧ (-) n=13	
Нистатин	0	0	-
Амфотерицин В	10% (0÷21,2)	30,8% (5,3÷56,4)	2,70
Клотримазол	24,1% (8,3÷39,9)	46,2% (18,6÷73,8)	2,04
Флуконазол	44,8% (26,4÷63,2)	46,2% (18,6÷73,8)	0,01
Интраконазол	58,6% (40,4÷76,8)	61,5% (34,5÷88,5)	0,03
Кетаконазол	48,3% (29,7÷66,9)	53,8% (26,2÷81,4)	0,11

нозолу. Более выраженные, но статистически не значимые, различия между изолятами от больных ВИЧ-инфекцией и амбулаторных пациентов отмечены для амфотерицина В и клотримазола (табл. 3).

Известно, что наиболее вирулентным видом дрожжеподобных грибов рода *Candida* является вид *C. albicans*, который может вызывать заболевания у людей с нормальным функционированием иммунной системы [4]. У больных ВИЧ-инфекцией, возрастает частота выделения грибов группы *C. non-albicans*, которые на фоне глубокого иммунодефицита способны к интенсивному размножению. В первую очередь страдают органы дыхательной системы, что подтверждается увеличением частоты выделения со слизистых оболочек носа и зева у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Полученные результаты согласуются с литературными данными [5, 6].

Резистентность к противогрибковым препаратам является одним из факторов патогенности [1, 2, 10, 11]. Для возникновения заболевания необходимы сочетания нескольких факторов, а именно: достаточное количество микробов (КОЕ) и наличие у них факторов агрессии, в том числе резистентности к антимикотикам. Результаты сравнения частоты лекарственной резистентности у изолятов *C. albicans* от ВИЧ-инфицированных и амбулаторных пациентов не выявили существенных различий. Однако тенденция к меньшей частоте резистентности к двум из шести из исследованных антимикотиков заслуживает внимания и дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анкирская А.С., Муравьева В.В., Миронова Т.Г. и др. Генитальный кандидоз в структуре оппортунистических инфекций влагалища. Принципы лабораторной диагностики и значение мониторинга чувствительности грибов к антимикотикам. // Акушерство и гинекология. — 2009. — № 5. — С. 31-37.
2. Веселов А.В., Мултых И.Г., Клясова Г.А. и др. Эпидемиология возбудителей кандидозов и их чувствительность к азо-

лам: результаты исследования ARTEMISDisk в России. // Клиническая микробиол. антимикробн. химиотер. — 2005. — Т. 7. №1. — С. 68-76.

3. Голиусова М.Д. Эпидемия ВИЧ-инфекции в Российской Федерации и ее особенности на современном этапе. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2011. — № 6. — С. 97-100.

4. Годовалов А.П., Быкова Л.П., Ожгибесов Г.П. Значение грибов рода *Candida* при заболеваниях дыхательных путей. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — №7. — С. 10-12.

5. Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Шахгильдян В.И. и др. Анализ причин летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — №3. — С. 19-22.

6. Ермак Т.Н., Перегудов А.В., Груздев Б.М. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных: чудес не бывает. // Терапевтический архив. — 2006. — №11. — С. 80-81.

7. Кулько А.Б. Исследование чувствительности к противомикробным препаратам клинических штаммов *Candida krusei*, выделенных от больного туберкулезом легких. // Антибиотики и химиотерапия. — 2008. — Т. 53. №11-12. — С. 22-24.

8. Кудрина М.И. Вульвовагинальный кандидоз — современ

ный подход к выбору лекарственных препаратов. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2011. — Т. 11. № 6. — С. 89-93.

9. Шарифулина Н.Л., Аитов К.А. Анализ смертности от ВИЧ-инфекции в стадии СПИД в Иркутской области в 2007 г. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — №7. — С. 85-87.

10. Soll D.R. Mating in *Candida albicans* and Related Species. // Biology of the Fungal cell, 2d ed. The MYCOTA VIII. R. J. Howrd and N. A. R. Gow (Eds.). — Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 2007. — P. 195-217.

11. Venkatesh M.P., Pham D., Fein M., et al. Neonatal Coinfection Model of Coagulase-Negative Staphylococcus (*Staphylococcus epidermidis*) and *Candida albicans*: Fluconazole Prophylaxis Enhances Survival and Growth // Antimicrob Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, №4. — P. 1240-1245.

Информация об авторах: Донгак Долаана Александровна — интерн; Карноухова Ольга Геннадьевна — доцент кафедры, к.м.н., e-mail: olga196464@rambler.ru; Коган Галина Юрьевна — заведующая центром лабораторной диагностики; Распопина Любовь Алексеевна — заведующая лабораторией; Ботвинкин Александр Дмитриевич — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952) 240841, e-mail: botvinkin_ismu@mail.ru

© САМОЙЛЕНКО И.Е., ШПЫНОВ С.Н., ЯКИМЕНКО В.В., РУДАКОВ Н.В. — 2013
УДК 616:579.61

ИЗУЧЕНИЕ АДАПТАЦИИ *RICKETTSIA RAOULTII* К ОСНОВНЫМ ПЕРЕНОСЧИКАМ — КЛЕЩАМ РОДА *DERMACENTOR* С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ

Ирина Евгеньевна Самойленко¹, Станислав Николаевич Шпынов^{1,2},
Валерий Викторович Якименко¹, Николай Викторович Рудаков^{1,2}

(¹Омский НИИ природно-очаговых инфекций Роспотребнадзора, директор — д.м.н., проф. Н.В. Рудаков, лаборатория зоонозных инфекций, зав. — к.м.н. Г.В. Березкина; ²Омская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.И. Новиков)

Резюме. Три генотипа недавно описанного нового вида *Rickettsia raoultii* выявлены в России в нескольких видах клещей рода *Dermacentor*. Проведено изучение экологической специфичности четырех видов клещей рода *Dermacentor*: *D. nuttallii*, *D. marginatus*, *D. reticulatus*, *D. silvarum* в качестве вектора *R. raoultii* с использованием экспериментальных методов. Наши данные показывают, что все четыре изучаемые виды клещей *Dermacentor* являются эффективными векторами *R. raoultii*.

Ключевые слова: *R. raoultii*, векторы, экологическая специфичность.

THE STUDY OF ADAPTATION OF *RICKETTSIA RAOULTII* TO MAJOR VECTORS — TICKS OF THE GENUS *DERMACENTOR* USING EXPERIMENTAL METHODS

I.E. Samoylenko¹, S.N. Shpynov^{1,2}, V.V. Yakimenko¹, N.V. Rudakov^{1,2}

(¹Omsk Research Institute of Natural Foci Infections, Russia; ²Omsk State Medical Academy, Russia)

Summary. Three genotypes of the recently described species *Rickettsia raoultii* have been identified in several *Dermacentor* species in Russia. The ecological specificity of four *Dermacentor* species: *D. nuttallii*, *D. marginatus*, *D. reticulatus*, *D. silvarum* as vectors *R. raoultii* was studied with use of experimental methods. Our data shows that all four studied species of *Dermacentor* ticks are efficient vectors of *R. raoultii*.

Key words: *R. raoultii*, vectors, the ecological specificity.

В 1999 г. в клещах, собранных на территории России, с использованием амплификации и секвенирования *rrs* (16S rRNA), *gltA* и *ompA* генов были идентифицированы три новых генотипа риккетсий: RpA4, DnS14 и DnS28 [9]. *Rickettsia sp.* генотипы DnS14 и DnS28 были выявлены в клещах *Dermacentor nuttalli*, собранных в Сибири, в то время как генотип RpA4 был обнаружен в клещах *Rhipicephalus pumilio*, из Астраханской области. Эти риккетсиальные агенты формируют достоверный кластер внутри группы *Rickettsia massiliae* [10]. Данная группа имеет определенные генотипические и фенотипические характеристики [4,8,9] и включает *R. massiliae*, *R. rhipicephali*, *R. aeschlimannii* и *R. montanensis*, которые отличаются от остальных представителей рода *Rickettsia* своей устойчивостью к рифампицину, обусловленной мутацией в гене *groB* [4,8]. В связи с филогенетической однородностью *Rickettsia sp.* генотипов RpA4, DnS14 и DnS28 было высказано предположение, что эти три генотипа принадлежат к

новому виду [10]. В 2008 г. эти генотипы описаны как принадлежащие к новому виду риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки *Rickettsia raoultii sp. nov.* (вид назван в честь руководителя лаборатории риккетсиозов Средиземноморского университета профессора Didier Raoult [6]).

Вероятно, географическое распространение *R. raoultii* соответствует распространению клещей рода *Dermacentor* [7], ареал этого вида риккетсий занимает обширные территории от азиатской части России [13] до Северной Африки. Патогенность для человека окончательно не установлена, но часть случаев синдрома TIBOLA связывают с *R. raoultii* [5, 7].

Экологические особенности риккетсий обусловлены их облигатным внутриклеточным паразитизмом с широким кругом хозяев — кровососущих членистоногих и их теплокровных прокормителей. Высокая адаптация к организму членистоногих большинства видов риккетсий, в том числе патогенных для позвоночных живот-

Эффективность трансвариальной (ТОП), трансфазовой (ТФП) передачи и уровень накопления (количество риккетсий в поле зрения) различных штаммов *R.raoultii*

Название штамма	Генотип	Вид клещей	Регион	ТОП, %	ТФП, %	Накопление риккетсий в личинках до/после кормления	Накопление риккетсий в нимфах до/после кормления
«Еланда 23/95» F1	DnS28	<i>D.nuttalli</i>	Алтай	86,0±4,9	Н.и.	5,7/23	9,2/48,5
«Еланда 23/95» F3	DnS28	<i>D.nuttalli</i>	Алтай	99,5±0,5	98,3±2,2	6/24	10/50
«Еланда 29/96» F1	DnS28	<i>D.nuttalli</i>	Алтай	43,0±4,9	86,4±7,3	6,1/33,2	31/51
«Еланда 29/96» F3	DnS28	<i>D.nuttalli</i>	Алтай	90,0±2,1	100%	6/36	39/54
«Караганда-7/98»	RpA4	<i>D.marginatus</i>	Казахстан	99,0±1,0	100%	7/49	46/53
«Караганда-8/98»	RpA4	<i>D.marginatus</i>	Казахстан	100%	100%	8/60	43/56
«Караганда-3/98»	RpA4	<i>D.marginatus</i>	Казахстан	100%	100%	9/37	36,5/29,6
«Караганда-5/98»	RpA4	<i>D.marginatus</i>	Казахстан	90,8±2,6	100%	7/45	15/54
«Бурятия-5/2000»	DnS28	<i>D.silvarum</i>	Бурятия	94,0±3,3	82,0±5,4	4,2/43,4	3,6/21,9
«Шайман»	DnS14	<i>D.silvarum</i>	Бурятия	98,0±1,4	100%	8/50	10/55
«Доберман»	RpA4	<i>D.reticulatus</i>	Омск	80,0±5,6	98,0±1,9	3,4/29,6	7,7/35,9

ных, позволяет рассматривать их в качестве основных хозяев риккетсий. Одними из важнейших количественных показателей экологической специфичности вектора для инфекционного агента являются эффективность трансвариальной передачи и интенсивность размножения агента в организме вектора. Различные генотипы нового вида *R.raoultii* выявлены в природе в следующих видах клещей: *Rhipicephalus pumilio*, *Dermacentor nuttalli*, *D.marginatus*, *D.reticulatus*, *D.silvarum*, *Haemaphysalis concinna* и *Ixodes persulcatus* [3, 5, 6, 10, 12, 13].

Целью работы являлось определение экологической специфичности различных видов клещей рода *Dermacentor* в качестве вектора *R.raoultii* с использованием экспериментальных методов.

Материалы и методы

Культивирование клещей в лабораторных условиях, изучение уровней трансвариальной и трансфазовой передачи риккетсий в переносчиках, а также определение накопления риккетсий в преимагинальных фазах переносчиков были выполнены, как описано ранее [1, 2, 11]. В работе использованы клещи, естественно инфицированные *R.raoultii* (генотипы RpA4, DnS14, DnS28). Кормление пар клещей (самка и самец) проводили на взрослых лабораторных животных (белые мыши и морские свинки). Появившееся потомство содержали в серийных кормлениях — личинка — нимфа — имаго. Для кормления личинок и нимф использовали сосунков белых мышей.

Для определения наличия риккетсий в последующих поколениях появившиеся личинки (100-150 экз.) и нимфы (20-50 экз.) исследовали индивидуально в МФА с поликлональными антителами как в голодном состоянии (для оценки уровня трансвариальной и трансфазовой передачи), так и после кровопитания (для оценки возможного накопления риккетсий).

С целью молекулярно-генетической идентификации изучаемых штаммов были амплифицированы, секвенированы и идентифицированы в режиме прямого доступа с GenBank фрагмент гена *ompA* — 590 пар оснований и ген цитратсинтазы — 1234 пары оснований. Молекулярно-генетическая идентификация проведена на базе Universite de la Mediterranee (Marseille, France) д.м.н. С.Н. Шпыновым. Для амплификации фрагментов гена *ompA* использовали праймеры 190.70 (ATG-GCG-AAT-ATT-TCT-CCA-AAA), 190.180 (GCA-GCG-ATA-ATG-CTG-AGT-A) и 190.701 (GTT-CCG-TTA-ATG-GCA-GCA-TCT); фрагментов гена *gltA* — праймеры Cs409d (5' CCT-ATG-GCT-ATT-ATG-CTT-GC-3') и Cs.1258n (5' -ATT-GCA-AAA-AGT-ACA-GTG-AAC-A-3'). По-

Таблица 1

лученные ампликоны были секвенированы и идентифицированы в режиме прямого доступа с GenBank.

Проведено сравнение эффективности вертикальной передачи и накопления *R.raoultii* (генотипы RpA4, DnS14, DnS28) в преимагинальных фазах четырех видов клещей рода *Dermacentor*: *D.nuttalli*, *D.silvarum*, *D.marginatus* и *D.reticulatus* (табл. 1). Методом иммунофлюоресценции исследовано индивидуально 2070 экземпляров личинок и 885 экземпляров нимф. Нам удалось проследить вертикальную передачу *R.raoultii* на протяжении 5-7 генераций клещей в лабораторных условиях.

Изучение распределения риккетсий *R.raoultii* (R.sp. RpA4 и R.sp.DnS28) в организме переносчиков проводили исследованием в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) мазков из органов клещей. С этой целью препарировали напивавшихся самок *D.reticulatus* и *D.silvarum*, естественно инфицированных *R.raoultii*. Вскрытие и препарирование отдельных органов проводили под бинокулярной лупой. Вскрывали в чашке Петри, в которую предварительно наливали расплавленный парафин. После застывания парафина фиксировали клеща: в центре парафинового слоя пинцетом, подогретым в пламени спиртовки, делали небольшое углубление, куда клали клеща спинной поверхностью кверху. После этого наливали физиологический раствор, который должен полностью покрывать клеща, и приступали к вскрытию. Бритвой надрезали хитин по наружному краю тела, начиная с правой стороны от гнатосомы вниз, обходя несколько выше перитремы, и заканчивая у гнатосомы левой стороны. Надрезанную верхнюю поверхность хитина удаляли. Плотный клубок внутренних органов разрыхляли струей физиологического раствора из пипетки, приподнимая органы иглами. Для исследования на наличие риккетсий иссекали фрагменты слюнных желез, мальпигиевых сосудов, яичников и кишечника.

Результаты и обсуждение

Риккетсии, культивируемые нами в лабораторных линиях клещей, были идентифицированы как относящиеся к различным генотипам вида *R.raoultii* (четыре лабораторные линии *D.marginatus*, инфицированные RpA4; одна линия *D.reticulatus*, инфицированная RpA4; одна линия *D.silvarum*, инфицированная DnS14; две линии *D.nuttalli*, инфицированные DnS28 и одна линия *D.silvarum*, инфицированная DnS28). Минимальный уровень трансвариальной передачи *R.raoultii* отмечен у *D.nuttalli*, инфицированного генотипом DnS28 (43% в первом поколении и возрастание этого показателя до 89% во втором поколении клещей), максимальный — 100% у *D.marginatus*, инфицированного генотипом RpA4. Уровень трансфазовой передачи во всех случаях был высоким: от 82% до 100%. Средний уровень аккумуляции риккетсий в голодных личинках по результатам МФА варьировал незначительно: от 3,4 экземпляра в поле зрения (*D.reticulatus*, генотип RpA4) до 10 экземпляров в поле зрения (*D.silvarum*, генотип DnS14). Более значительна разница в среднем уровне аккумуляции риккетсий в голодных нимфах: от 3,6 экземпляра в поле

зрения (*D. silvarum*, генотип DnS28) до 49 экземпляров в поле зрения (*D. marginatus*, генотип RpA4). Отмеченное повышение концентрации риккетсий после кормления преимагинальных фаз свидетельствует об устойчивой адаптации *R. raoultii* к исследуемым переносчикам.

При исследовании в РНИФ с поликлональными сыворотками мазков-отпечатков из гемолимфы, слюнных желез, мальпигиевых сосудов и яичников напитавшихся самок *D. reticulatus* и *D. silvarum*, естественно инфицированных *R. raoultii* (генотипы RpA4 и DnS28), риккетсии обнаружены во всех исследованных органах, но в различной концентрации: максимальное количество риккетсий выявлено в яичниках, что способствует эффек-

тивной вертикальной передаче риккетсий данного вида.

Полученные нами данные (высокий уровень вертикальной передачи, повышение уровня накопления риккетсий в преимагинальных стадиях клещей после кровопитания) позволяют утверждать, что представители *R. raoultii* хорошо адаптированы к четырем основным видам клещей рода *Dermacentor*: *D. nuttalli*, *D. silvarum*, *D. marginatus* и *D. reticulatus*, распространенным на территории РФ. На основании результатов полевых и экспериментальных исследований можно предполагать, что иксодовые клещи рода *Dermacentor* являются не только экологически специфичным вектором, но и основным резервуаром *R. raoultii*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самойленко И.Е., Шпынов С.Н., Рудаков Н.В. Оптимизация метода экспериментального моделирования естественного цикла метаморфоза переносчиков для изоляции, культивирования и изучения риккетсий новых генотипов // Омский научный вестник. — 2006. — №1(35), прил. — С. 93-95.
2. Тагильцев А.А., Тарасевич Л.Н., Богданов И.И., Якименко В.В. Изучение членистоногих убежищного комплекса в природных очагах трансмиссивных вирусных инфекций: Руководство по работе в полевых и лабораторных условиях. — Томск, 1990. — 106 с.
3. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Танкибаев М.А. и др. Новые данные о распространении риккетсий RpA4 и R.aeschlimannii в Северной Азии // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2002. — Т. 2. №4. — С. 136-138.
4. Drancourt M., Raoult D. Characterization of mutations in the *rpoB* gene in naturally rifampin-resistant *Rickettsia* species // Antimicrob Agents Chemother. — 1999. — V. 43. — P. 2400-2403.
5. Ibarra V., Blanco J.R., Portillo A., et al. Rickettsia slovaca infection. DEBOTE/TIBOLA. // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2006. — Vol. 1087. — P. 206-214.
6. Mediannikov O., Matsumoto K., Samoylenko I., et al. Rickettsia raoultii sp. nov., a spotted fever group rickettsia associated with *Dermacentor* ticks in Europe and Russia // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. — 2008. — №58. — P. 1635-1639.
7. Parola Ph., Rovey C., Rolain J. M., et al. Rickettsia slovaca and R. raoultii in Tick-borne Rickettsioses. // Emerging Infectious Diseases. — 2009. — Vol. 15, №7. — P. 1105-1108.
8. Rolain J.M., Maurin M., Vestris G., Raoult D. In vitro susceptibilities of 27 rickettsiae to 13 antimicrobials. // Antimicrob Agents Chemother. — 1998. — Vol. 42. — P. 1537-1541.
9. Roux V., Fournier P.-E., Rydkina E., Raoult D. Phylogenetic study of the rickettsiae. // Rickettsiae and Rickettsial Diseases. / Ed. J. Kazar, R. Toman. — Bratislava: Veda, 1996. — P. 34-42.
10. Rydkina E., Roux V., Fetisova N., Rudakov N., et al. New rickettsiae in ticks collected in territories of the former Soviet Union // Emerg. Infect. Dis. — 1999. — V.5. — P. 811-814.
11. Samoylenko I.E., Rudakov N.V., Shpynov S.N., et al. Study of biological characteristics of spotted fever group rickettsial genotypes RpA4, DnS14 and DnS28 // Ann. NY Acad. Sci. — 2003. — Vol.990. — P. 612-616.
12. Shpynov S., Parola P., Rudakov N., et al. Detection and Identification of Spotted Fever Group Rickettsiae in Dermacentor ticks from Russia and Central Kasahstan // Eur.J.Clin. Microbiol. Inf. Dis. — 2001. — V.20(12). — P. 903-905.
13. Shpynov S., Fournier P.-E., Rudakov N., et al. Detection of Members of the Genera Rickettsia, Anaplasma and Rhrlichia in Ticks Collected in the Asiatic Part of Russia // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2006. — Vol. 1087. — P. 378-383.

Информация об авторах: Самойленко Ирина Евгеньевна — к.м.н., ведущий научный сотрудник, 644080, г. Омск, проспект Мира, 7, Омский НИИ природно-очаговых инфекций Роспотребнадзора, тел. (3812) 651633, e-mail: mail@oniiri.org; Шпынов Станислав Николаевич — д.м.н., ученый секретарь; Якименко Валерий Викторович — д.б.н., заведующий лабораторией; Рудаков Николай Викторович — д.м.н., проф., директор, заведующий кафедрой.

© АНЦИФЕРОВА О.В., РЕШЕТНИК Л.А., ГОЛУБЕВ С.С. — 2013

УДК: 616.3 — 008.1: 611.342 — 053.2/71

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗИСТОЙ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ ПРИ ЦЕЛИАКИИ

Оксана Викторовна Анциферова¹, Любовь Александровна Решетник², Сергей Степанович Голубев¹
¹Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач — к.м.н. И.В. Ушаков;
²Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра детских болезней, зав. — д.м.н., проф. Л.А. Решетник)

Резюме. В течение 10 лет проведено целенаправленное клинко- лабораторное обследование 1775 детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет. У всех больных определены антитела к глиадину и к тканевой транслугтаминазе. 494 (27,83%) ребенка с положительными серологическими маркерами направлены на эндоскопию с последующим морфологическим исследованием биоптата. В селективной выборке детей морфологически подтвержденная целиакия встречается с частотой 1 к 40. Морфометрические показатели слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки характеризуются уменьшением толщины слизистой, высоты ворсин, соотношения высоты ворсин к глубине крипт. Компенсаторно увеличивается глубина крипт и число межэпителиальных лимфоцитов. Наибольшие изменения соответствуют манифестной форме целиакии, атипичные и латентные проявления целиакии имеют однонаправленную, но менее выраженную характеристику. Вероятность морфологического подтверждения диагноза целиакии более высока у детей до 7 лет.

Ключевые слова: дети, целиакия, морфометрия, двенадцатиперстная кишка.

MORPHOMETRIC CHARACTERISTIC OF MUCOUS MEMBRANE OF DISTAL PART OF DUODENUM IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE

O.V. Antsiferova¹, L.A. Reshetnik², S.S. Golubev¹

(1Irkutsk Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center; 2Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. During 10 years there has been conducted the purposeful clinical and laboratory investigation of 1775 children aged from 6 months to 18 years. In all patients antibodies to gliadin and tissue transglutaminase have been defined. In 494 (27.83%) children with positive serological markers endoscopic investigation with subsequent morphological investigation of biopsy material has been conducted. In selective sampling of children the morphologically confirmed celiac disease is occurred with the frequency 1 to 40. Morphometric indices of duodenum mucous membrane are characterized with decrease of mucous membrane thickness, height of villi, ratio of villi height to depth of crypts. As a compensation crypts depth and a number of interepithelial lymphocytes are increased. The maximal changes correspond to manifest form of celiac disease, atypical and latent manifestation of celiac disease have unidirectional, but less expressed characteristic. Probability of morphological confirmation of celiac disease diagnosis is higher in children to 7 years old.

Key words: children, celiac disease, morphometry, duodenum.

Целиакия — это генетически детерминированное заболевание, связанное с непереносимостью белков клейковины (глютена) пшеницы, ржи и ячменя у лиц с DQ2/8 по системе HLA. Поступление глютена в кишечник провоцирует у них иммунное воспаление и формирование атрофии слизистой оболочки (СО) двенадцатиперстной и тонкой кишки с синдромом мальабсорбции. Симптоматика целиакии многолика и ее маски встречаются при многих заболеваниях таких как: пищевая аллергия, бронхиальная астма, герпетический и буллезный дерматиты, артропатии и псориатический артрит, недостаточность поджелудочной железы и диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит, миелопатии и судорожный синдром, эпилепсия, бесплодие, аутоиммунный гепатит и билиарный цирроз, хроническая диарея и лактазная недостаточность, нарушения фосфорно-кальциевого обмена с остеопорозом и остеомалацией, гипоплазия зубной эмали, множественный кариес и рецидивирующие стоматиты, анемии, витаминная недостаточность, отставание в физическом и психомоторном развитии и др. [4].

Многообразие клинических проявлений целиакии и трудности диагностического процесса при ее латентном и атипичном течении приводят к поздней постановке диагноза, либо с масками целиакии больные наблюдаются у разных специалистов до конца дней. В то время как безглютеновая диета через полгода-год устраняет симптомы болезни [6].

Возможности обнаружения специфических антител позволили оптимизировать диагностику заболевания, но «золотым» стандартом диагноза является морфологическая характеристика биоптата тощей кишки [8, 9]. Основные морфологические критерии глютенной энтеропатии: уплощение клеток восстановительного эпителия, атрофия слизистой оболочки с ее истончени-

ем и укорочением ворсин, углубление крипт, изменение соотношения «длина ворсинок/глубина крипт», увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов [1, 2, 3, 6]. M.N. Marsh в 1992 г. предложил классификацию стадийности энтеропатий [12]. В более поздних исследованиях эти критерии признаны субъективными [3].

Условиями морфологической диагностики целиакии являются: качественный забор материала при эндоскопии, правильная ориентация биоптата при фиксации материала, обязательное проведение морфометрии. В отдельных ситуациях гистологическую картину трудно дифференцировать с аутоиммунным энтеритом; хеликобактерным гастродуоденитом, при воздействии лекарственных препаратов [3,7].

ESPGAN (Европейское педиатрическое общество гастроэнтерологов и нутрициологов) в 1970 г. установило диагностические морфологические критерии целиакии: атрофия слизистой оболочки тонкой кишки, которая восстанавливается при исключении глютена из питания, а введение в диету глютеносодержащих продуктов вновь приводит к укорочению ворсинок [12]. В 1990 г. это положение было пересмотрено и оставлено только два основных критерия: атрофия слизистой оболочки и клиническая ремиссия на безглютеновой диете [14]. В апреле 2012 г. ESPGHAN опубликовало новые рекомендации. В них оно советует, в частности, не прибегать к биопсии у детей с симптомами целиакии, у которых уровень содержания антител IgA к тканевой трансглутаминазе (IgA-tTG) более чем в 10 раз выше, чем нормальный, при положительных антителах к эндомизию (EMA) и положительных результатах исследования DQ2/8 по системе HLA [10].

Цель исследования: определить частоту морфологического подтверждения целиакии в селективной выборке детей, и дать морфометрическую характеристику биоптатов СО дистального отдела двенадцатиперстной и тощей кишки у детей с целиакией в зависимости от вариантов ее клинического течения.

Таблица 1

Морфометрические показатели слизистой оболочки дистального отдела двенадцатиперстной кишки в зависимости от вариантов клинического течения целиакии

Показатель	I (n=26) Me (Q25-Q75)	I (n=13) Me (Q25-Q75)	I (n=5) Me (Q25-Q75)	p
Толщина СО, мкм	593,6 (581,3-600,3)	558,6 (550,8-561,8)	492,5 (487,6-499,3)	I-II, I-III, II-III ***
Высота ворсинок, мкм	459,7 (449,6-463,2)	404,2 (400,9-410,3)	240,2 (239,6-240,8)	I-II, I-III, II-III ***
Глубина крипт, мкм	218,9 (213,4-220,5)	279,5 (269,3-280,6)	287,6 (287,3-291,5)	I-III, I-II ***, II-III **
Высота ворсинок/ глубина крипт	2,06 (2,03-21,6)	1,47 (1,43-1,5)	0,82 (0,8-0,83)	I-II, II-III, I-III **
МЭЛ/100 энтероцитов	45 (41-49)	58 (55-60)	63 (62-67)	I-III ***, I-II, II-III **

Примечание: p — статистическая значимость различий по критерию Манна-Уитни (*p<0,05, **p<0,01, *** p<0,001).

Материалы и методы

В течение 10 лет проведено целенаправленное клинико-лабораторное обследование 1775 детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет (922 мальчика и 853 девочки) с различными клиническими симптомами схожими с целиакией. У всех больных определены антитела к глиадину и к тканевой трансглутаминазе, с помощью тест-систем германского производства. 494 (27,8%) ребенка с положительными серологическими маркерами направлены на эндоскопию с последующим морфологическим исследованием биоптата. Морфологическое описание биоптатов проведено традиционными ме-

тодами, с морфометрией в Областном диагностическом центре. Часть биоптатов поступила из Ивано-Матрёнинской детской клинической больницы г. Иркутска.

Знакомые представители участников исследования и участники исследования в возрасте старше 14 лет подписывали формы добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета прикладных программ «MS Excel for Windows», Statistica 6.0. Использовались критерий z для сравнения относительных величин и критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Следуя рекомендациям ESPGHAN при подозрении на целиакию необходимо эндоскопическое исследование со взятием биопсии из дистального отдела двенадцатиперстной кишки, а лучше начального отдела тощей кишки. Важным условием морфологической диагностики является проведение ее не ранее 2-3 месяцев от введения глютеносодержащих продуктов в диетический рацион ребенка или начала безглютеновой диеты [6]. В процессе эндоскопического описания дистального отдела двенадцатиперстной или тощей кишки при целиакии можно заподозрить ее по таким признакам изменения как: отек и поперечная исчерченность, ячеистый рисунок СО, уплотнение складок, тонкий белый налет (симптом «иней»), подчеркнутая лимфофоликулярная гиперплазия, бледно-серая окраска [5,10].

Из 494 детей, направленных на эндоскопическое исследование с биопсией, только в 3 случаях эндоскопистом было сделано предположение о возможной целиакии на основании описанных характеристик СО. Из-за ограниченного числа случаев описания картины СО невозможно было сопоставить их с клиническими симптомами заболевания, результатами определения антител и морфологии для расчета статистической значимости этих признаков. У 44 детей (8,9% от числа детей с положительными антителами) диагноз подтвержден морфологически. Наибольшее число детей с морфологическим подтверждением целиакии относилось к возрастной группе от 8 месяцев до 3 лет 28 (63,6%), к дошкольникам — 7 (15,%) детей, к младшим школьникам 6 (13,4%), к подросткам 3 (6,8%). Одному ребенку диагноз выставлен в возрасте 15 лет. Таким образом, до 7 лет диагноз морфологически подтвержден у 35 детей (79,5%), а в более старшем возрасте у 9 детей (20,5%), $Z=3,9$, ($p<0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что вероятность морфологического подтверждения целиакии более высока до 7 лет и уменьшается с возрастом.

Структура СО двенадцатиперстной и тощей кишки при целиакии быстро меняется в зависимости от стадии заболевания, существует множество типов строения, индивидуальные особенности, поэтому морфологическое подтверждение диагноза непростая задача [2,3,11]. Мы предприняли попытку сопоставления морфометрических показателей дистального отдела СО двенадцатиперстной кишки в зависимости от степени морфологической и клинической тяжести целиакии. К первой группе отнесли детей с минимальными клиническими и морфологическими проявлениями и обозначили группу как латентную целиакию. Ко 2 группе отнесли детей с более выраженными морфологическими изменениями СО и клиническими проявлениями, не относящимися к желудочно-кишечному тракту и именовали ее как атипичную. К 3 группе отнесли детей с манифестными клиническими формами с тяжелым синдромом нарушенного кишечного всасывания. Полученные показатели

морфометрии сравнивали с морфометрическими показателями неизмененной СО по литературным источникам [1,2,3,5,6]. Результаты представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, средние значения толщины СО 12-перстной кишки при I степени составляют 593,6 мкм., что выше толщины СО у больных целиакией II степени — 558,6 мкм ($p<0,01$) и III степени — 492,5 мкм ($p<0,001$). Однако фактически уменьшается не вся толщина СО, а лишь ее всасывательная поверхность, за счет атрофии ворсинок. Высота ворсинок при латентной целиакии составляла 459,7 мкм в I группе, что значительно больше, чем во II группе 404,2 мкм и в III группе 240,2 мкм ($p<0,001$). Вследствие увеличения глубины крипт суммарная толщина СО тонкой кишки изменялась незначительно, что позволило морфологам ввести термин «гиперрегенераторная атрофия».

Показатель глубины крипт, как и ожидалось, был значительно выше у детей с тяжелым течением заболевания и составлял в III группе 287,6 мкм, во II группе — 279,5 мкм по сравнению с I группой — 218,9 мкм ($p<0,001$).

Важным показателем повреждения СО является соотношение высоты ворсинки к глубине крипты: у детей I группы этот показатель составил 2,06, у детей II группы — 1,5, а у пациентов III группы — 0,82, то есть длина ворсинки была равна глубине крипты. При сравнительном анализе было показано, что разница между значениями в группах статистически значима ($p<0,001$).

Морфометрическое исследование биоптатов СО дистального отдела 12-перстной кишки у здоровых по данным Л.И. Аруина (1998) выявило: высоту ворсинки — $426,6\pm 3,2\mu$, глубину крипт — $162,0\pm 14,3\mu$, соотношение ворсинка/крипта — 2,85, как видно из результатов это отличается от наших данных.

Количество межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) на 100 энтероцитов по нашим результатам выше у пациентов с манифестной целиакией 63 на 100 энтероцитов, отражая большую степень воспаления по сравнению с латентной (45) и атипичной формами (58) ($p<0,001$).

Увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) в расчете на 100 энтероцитов отражают иммунный характер воспаления в СО кишечника и является дебютом морфологических изменений при целиакии [11]. У здорового человека количество их не должно превышать 30-40 на 100 энтероцитов [1,3,11].

Таким образом, частота морфологически подтвержденной целиакии в селективной выборке детей, направленных с различными симптомами, сходными с целиакией встречается в соотношении 1:40. Морфометрические изменения СО дистального отдела двенадцатиперстной кишки наиболее демонстративны при манифестном течении целиакии и они характеризуются уменьшением толщины СО, высоты ворсин, соотношения высоты ворсин/ глубины крипт. Вместе с тем компенсаторно увеличивается глубина крипт, а также число межэпителиальных лимфоцитов. Показатели морфометрии отчетливо отражают гиперрегенераторную атрофию СО кишки.

При отсутствии типичных клинических проявлений целиакии возможно морфологически поставить ее диагноз и интерпретировать ее как латентную или атипичную форму. Морфометрические показатели СО в таких случаях имеют однонаправленное с манифестными формами заболевания изменения, но выражены в меньшей степени.

Важно провести морфометрию биоптата СО кишки при подозрении на целиакию до 7-летнего возраста, т.к. вероятность обнаружения изменений с возрастом снижается. Диагностика целиакии является трудной задачей и результатом кропотливого сотрудничества клинициста, эндоскописта и морфолога. В каждом конкретном случае требуется скрупулезный анализ и дифференциальная диагностика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Три-ада X, 1998. — 480 с.
2. Изачек Ю.А. Синдром мальабсорбции у детей. — М.: Корона-принт, 1991. — 302 с.
3. Лысиков Ю.А. Морфометрические критерии целиакии у детей. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2004. — №1. — С.100-101.
4. Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника: Рук-во для врачей. — М.: Медицина, 2009. — 631с.
5. Мухина Ю.Г., Ужевко С.А., Котлукова Н.П. и др. Крите-рии остроты патологического процесса при целиакии у детей. // Педиатрия. — 1990. — №7. — С. 23-26.
6. Ревнова М.О. Целиакия у детей: клинические прояв-ления, диагностика, эффективность безглютеновой диеты: авто-реф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2005. — 39 с.
7. Хомерики С.Г. Патогенетические особенности и морфо-логические проявления целиакии // Consilium medicum. При-ложение «Гастроэнтерология». — 2007. — Т. 9. №1. http://old.consilium-medicum.com/media/gastro/07_01/34.shtml.
8. Fasano A., Catassis C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. // Gastroenterology. — 2001. — Vol.120. — P.636- 651.
9. Freeman H.J. Biopsy — defined adult celiac desiasis in Asian — Canadians. // Can. J Gastroenterol. — 2003. — Vol.17. — P.433-436.
10. Gidrewicz D., Lyon M.E., Trevenen C., Decker Butzner J. Evaluation of the 2012 ESPGHAN Coeliac Disease Guidelines in a North American Cohort. // 4th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2012, November, 14-18. — Taipei, Taiwan, 2012. — P. 71.
11. Green P.H. Endoscopic markers in the diagnosis of celiac disease; what is specific? // Coeliac disease. Proceedings of the 10th International Symposium on Coeliac Disease. — Paris, 2002. — P. 40-41.
12. Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex and small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 102. — P. 330-354.
13. Meeuwisse G.W. Diagnostic criteria in celiac disease // Acta. Paediatr. Scand. — 1970. — Vol. 59. — P. 461-463.
14. Walker-Smith J.A., Guandalini S., Schmitz J., et al. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. // Arch. Dis. Child. — 1990. — Vol. 65. — P. 909-911.

Информация об авторах: Анциферова Оксана Викторовна — врач-педиатр, 664047, г. Иркутск, ул. Байкальская, 109, тел. (3952) 211230; Решетник Любовь Александровна — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; Голубев Сергей Степанович — к.м.н., заведующий отделением.

© УСОВ К.И., ЮШКОВ Г.Г., БАДЕНИКОВА К.А. — 2013
УДК 615.9

УСТАНОВЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ КОМБИНАЦИИ ЦИКЛОСЕРИНА И ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИДА В СОСТАВЕ ЕДИНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ (ПРЕПАРАТ «КОКСЕРИН ПЛЮС»)

Константин Ильич Усов, Геннадий Григорьевич Юшков, Ксения Артемовна Баденикова
(Ангарская государственная техническая академия, ректор — к.т.н. А.В. Бадеников, НИИ биофизики, отдел токсикологии, руководитель — к.б.н. К.И. Усов, кафедра экологии и безопасности жизнедеятельности человека, зав. — к.х.н. Т.М. Филиппова)

Резюме. В рамках доклинического исследования комбинации циклосерина (250 мг) и пиридоксина гидрохлорида (25 мг) в составе единой лекарственной формы (препарат «Коксерин плюс») установлены параметры острой токсичности препарата. Исследование проведено с использованием в качестве экспериментально-биологических моделей белых нелинейных мышей (n=168) и крыс (n=168). Препарат «Коксерин плюс», по параметрам острой токсичности может быть отнесен к практически нетоксичным по Hodge и Sterner, а по классификации опасности — к IV классу (малоопасные).

Ключевые слова: токсичность, LD_{50} , параметры токсичности, класс опасности, циклосерин, пиридоксина гидрохлорид, витамин B₆, противотуберкулезный препарат.

ESTABLISHMENT OF PARAMETERS OF ACUTE TOXICITY OF THE COMBINATION OF TSIKLOSERIN AND PIRIDOKISIN OF THE HYDROCHLORIDE AS A PART OF THE UNIFORM MEDICINAL FORM (PREPARATION «COXERIN PLUS»)

K.I. Usov, G.G. Yushkov, K.A. Badenikova
(Angarsk State Technical Academy, Russia)

Summary. Within preclinical research of a combination cycloserine (250 mg) and a hydrochloride pyridoxine (25 mg) as a part of a uniform medicinal form (preparation «Coxerin Plus») the parameters of acute toxicity of a preparation have been established. The research has been conducted with the use of experimental and biological models of white nonlinear mice (n=168) and rats (n=168). The preparation «Coxerin Plus», on the parameters of acute toxicity can be referred to almost nontoxic on Hodge and Sterner, and on danger classification — to the IV class (low-dangerous).

Key words: toxicity, DL_{50} , toxicity parameters, danger class, cycloserine, pyridoxine hydrochloride, B₆ vitamin, antitubercular preparation.

Эпидемиологическая ситуация с лёгочным туберкулезом в стране остается сложной. Относительная стабилизация стандартизованных показателей регистрируется на высоких уровнях. Среди причин специалисты указывают на формирование множественной лекарственной устойчивости микобактерий, приводящей к рецидивам — скрытым резервам эпидемии. Отсюда возникает необходимость в обеспечении специализированных лечебных учреждений эффективными лекарственными средствами, преодолевающими барьер

устойчивости. В этом смысле становится привлекательным использование таких препаратов, как «Коксерин плюс», особенно после неудачного лечения основными противотуберкулезными препаратами и при сочетании туберкулеза с острыми инфекциями мочевыводящих путей, вызванными чувствительными штаммами грамположительных и грамотрицательных бактерий. Особо значимым является факт включения в комбинацию пиридоксина гидрохлорида, предположительно могущего снизить побочные эффекты циклосерина. К сожалению

нию, большая часть имеющейся информации по токсикологии «Циклосерина» приходится на середину прошлого века, т.е. время активного внедрения препарата в практику лечения туберкулеза [5,11]. Данная работа является попыткой восполнения некоего информационного дефицита через инструктивный объем доклинического изучения.

Циклосерин характеризуется различной степенью токсичности для человека и лабораторных животных. Вводимый даже в высоких дозах (50-100-200 мг/кг) в течение длительного срока (до 1 года) он мало влиял на состояние организма животных, вызывая кратковременное снижение артериального давления и температуры тела, снижение содержания в крови гемоглобина и эритроцитов (и ретикулоцитов), учащение дыхания и тахикардию. Лишь в дозе 500 мг/кг Циклосерин вызывал выраженные патоморфологические изменения токсического генеза. Установлена ЛД₅₀ для мышей при внутрижелудочном введении: 5,29-8,6 г/кг, для крыс — более 5 г/кг [7, 11].

В химиотерапевтической практике Циклосерин назначают взрослым перед едой в дозе 250 мг 2-3 раза в день из расчета 12,5 мг/кг сут, но не более 1 г/сут до достижения лечебного эффекта [5]. Циклосерин подавляет большинство существующих пиридоксаль-5-фосфат — зависимых ферментов, о чем свидетельствует работы [10].

Согласно данным [4], витамин В₆ относится к малотоксичным веществам и широко используется как терапевтическое средство при различных заболеваниях, причем иногда в высоких дозах (50-200 мг) и длительное время без проявления признаков интоксикации. В то же время заслуживают внимания сведения, полученные в экспериментах на собаках, когда животным давали пиридоксина гидрохлорид в дозах 100 и 200 мг/кг в течение двух месяцев, что вызвало значительные изменения гематологических, биохимических и гистохимических показателей.

Цель работы: установить ЛД₅₀, степень токсичности, класс опасности комбинации циклосерина и пиридоксина гидрохлорида в составе единой лекарственной формы (препарат «Коксерин плюс», производства Индия). Выявить вклад пиридоксина гидрохлорида в составе препарата «Коксерин плюс» по факту летальности подопытных животных.

Материалы и методы

Препарат «Коксерин плюс» это современный комбинированный противотуберкулезный препарат, предназначенный для проведения химиотерапии туберкулеза, а также для лечения инфекций мочевыводящих путей не установленной локализации. Состав препарата отражен в таблице 1.

Таблица 1

Состав препарата «Коксерин плюс»

1.	Активные вещества ядра — фармакологическая группа	Количество, мг
1.1	Циклосерин — антибиотик, противотуберкулезное средство	250,00
1.2	Пиридоксина гидрохлорид — витамины и витаминоподобные средства	25,00
2.	Вспомогательные вещества ядра	
	Метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер 1:2, магния оксид, кросповидон, гипромеллоза, магния трисиликат, тальк очищенный, магния стеарат.	
3.	Вещества оболочки	
	Этилцеллюлоза, титана диоксид, тальк очищенный, диэтилфталат, пропиленгликоль, гипромеллоза.	

Острую токсичность препарата «Коксерин плюс» устанавливали по Керберу, на белых нелинейных мышках массой тела 18-20 г, белых нелинейных крысах, мас-

сой тела 180-200 г, подобранных по принципу аналогов и полученных из специализированного вивария (ветеринарное удостоверение 238 №0019480).

Исследование проведено в соответствии с этическими требованиями, изложенными в «Правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу Минздрава СССР №755 от 12.08.1977 г.). Содержание животных соответствовало СанПиН 2.1.2.12-18-2006 «Санитарные правила по обустройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)». Исследования выполнялись согласно Правилам лабораторной практики (приказ Минздравсоцразвития России №708н от 23.08.2010 г.).

Было сформировано по 7 групп животных по 12 особей в каждой (n=6 М, n=6 F). Работы выполнялись в соответствии с руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств А.Н. Миронова [2]. Препарат «Коксерин плюс» испытывали в дозах 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500 мг/кг с шагом дозы 500 мг/кг для мышей, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500 мг/кг, с шагом дозы 500 мг для крыс получавших, при однократном введении в желудок в виде водной взвеси с помощью металлического атравматичного зонда через рот. Однократный объем вводимой суспензии не превышал для белых мышей — 0,5 мл, белых крыс — 5 мл [3]. Для достижения больших доз препараты вводили дискретно в 2-3 приема на протяжении 6 часов [2]. Контрольная группа животных получала соответствующий объем прокипяченной охлажденной дистиллированной воды. Расчет вводимой дозы (дозирование) комбинированных препаратов проводилось на сумму активных компонентов таблеток. Период наблюдения за подопытными животными составлял 14 суток [2].

Регистрируемые показатели: смертность, срок наступления гибели, клиника отравления, ежедневное наблюдение за общим состоянием и поведением, вскрытие всех погибших животных, а в конце периода наблюдения — всех выживших.

Данные исследования обработаны математически с использованием описательной статистики.

Результаты и обсуждения

Клиническая картина острого отравления как у мышей, так и у крыс проявлялась в беспокойстве сразу после введения, но через 15-30 мин у некоторых животных отмечено снижение двигательной активности, шаткая походка, но через 30-40 мин все животные становились малоподвижными, впадали в сон, не реагировали на звук (дозы — в диапазоне 5000-6000 мг/кг). Такое состояние продолжалось 4-5 часов, после чего животные постепенно приходили в исходное состояние (через 8-10 часов).

Поздней гибели не отмечено. На вскрытии погибших животных — гемодинамические расстройства с отчетливым кровенаполнением внутренних органов. Выжившие животные через 2-3 суток от момента введения по состоянию приближались к контрольным. В течение последующих 14 суток наблюдения отличий от контроля не установлено, в т.ч. и по результатам вскрытия.

В результате проведенного эксперимента были установлены среднесмертельные дозы препарата «Коксерин плюс»:

ЛД₅₀ = 6925±188 мг/кг (мышь-самец);

ЛД₅₀ = 6925±188 мг/кг (мышь-самка);

ЛД₅₀ = 7333±188 мг/кг (крысы-самцы);

ЛД₅₀ = 7417±188 мг/кг (крысы-самки).

Следует отметить и тот факт, что включение в состав препарата пиридоксина гидрохлорида мало повлияло на параметры острой токсичности и клинику острого отравления. Заметным оказалось лишь сужение зоны смертельного действия в сторону больших доз, что можно расценить как явление, положительно характеризующее препарат «Коксерин плюс».

Проведенные экспериментальные исследования препарата «Коксерин плюс», содержащего 250 мг циклосерина + 25 мг пиридоксина гидрохлорида, по параметрам

острой токсичности по Hodge и Sterner [8, 9] может быть отнесен к практически нетоксичным, а по классификации опасности [1] — к IV классу (малоопасные).

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ 12.1.007-76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
3. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е. Проблема нормы в токсикологии. — М.: Медицина, 1991. — 208 с.
4. Усов К.И., Юшков Г.Г., Шульгина Н.А. К изучению формирования физиологического отклика животного на однократное воздействие мегадозы витамина B₆ в условиях эксперимента // Медицинский академический журнал. — 2010. — № 5. — С. 36-37.
5. Bykova M.A., Storozhev I.A., Berezina E.K. Pharmacology of d-cycloserine // Antibiotiki — 1965. — Vol. 10 № 7. — P. 626-629.
6. David S. Synergic activity of D-cycloserine and beta-chloro-D-alanine against Mycobacterium tuberculosis // J. Antimicrob Chemother — 2001. — Vol. 47. № 2. — P. 203-206.
7. Gomazkow O. The effect of l- and d- cycloserine on hydrazine toxicity // Acta Biol Med Ger. — 1966. — Vol. 17. № 4. — P. 544-546.
8. Hodge H.C., Sterner J.H. Tabulation of toxicity classes. — Am Ind Hyg Assoc Q. 1949. — P. 93-96.
9. Hodge H., et al. Clinical toxicology of commercial products. Acute poisoning. / Ed. IV. — Baltimor, 1975. — 427 p.
10. Jonathan L., Beverley A.Y., Kenneth A.J., et al. Inhibition of the PLP-dependent enzyme serine palmitoyltransferase by cycloserine: evidence for a novel decarboxylative mechanism of inactivation // Mol Biosyst. — 2010. — Vol. 6. № 9. — P. 1682-1693.
11. Smirnov G.A., Utkin V.V., Kriuchkova M.N. Toxicity of D- and DL-cycloserine in clinical trials // Antibiotiki. — 1965. — Vol. 10. № 12. — P. 1127-1134.

Информация об авторах: Усов Константин Ильич — к.б.н., руководитель отдела, 665830, Иркутская область, г. Ангарск, ул. Партизанская, д. 2, а/я 4380, тел. (3955) 957068, e-mail: konstausov@ya.ru;
Юшков Геннадий Георгиевич — к.м.н., профессор кафедры, 665835, Иркутская область, г. Ангарск, ул. Чайковского, д. 60, а/я 2061, тел. (3955) 678329, e-mail: yushkov@agta.ru; Баденикава Ксения Артемовна — аспирант кафедры, e-mail: osya_88@mail.ru.

© КУДРЯВЦЕВА Ю.А., НАСОНОВА М.В., ГЛУШКОВА Т.В., АКЕНТЬЕВА Т.Н., БУРАГО А.Ю. — 2013
УДК: 616.126.32-089.819.843-092.9:599.323.4

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БИОМАТЕРИАЛА, ПОТЕНЦИАЛЬНО ПРИГОДНОГО ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПРОТЕЗА АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА СЕРДЦА ДЛЯ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

Юлия Александровна Кудрявцева, Марина Владимировна Насонова, Татьяна Владимировна Глушкова, Татьяна Николаевна Акентьева, Андрей Юрьевич Бураго
(Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, г. Кемерово, директор — д.м.н., проф. О.Л. Барбараш)

Резюме. В настоящей работе исследовано влияние состава консервирующего раствора на физико-механические и биосовместимые свойства биоматериала различной видовой принадлежности, потенциально пригодного для использования в составе протезов клапана сердца для транскатетерной имплантации. Для приготовления консервирующего раствора использовали три вида буферного раствора различного состава и осмолярности. Оценивали физико-механические свойства и устойчивость к кальцификации *in vivo*. Показано, что для изготовления створчатой части протезов клапанов сердца для транскатетерной имплантации оптимальными упруго-деформативными свойствами, толщиной и устойчивостью к кальцификации обладает перикард свиньи, консервированный в растворе диглицидилового эфира этиленгликоля, приготовленного на фосфатном буфере, осмолярность которого близка к осмолярности плазмы крови.

Ключевые слова: биопротезы клапана сердца, транскатетерная имплантация, биоматериал, осмолярность, консервирующий раствор.

COMAPRISON OF BIOMATERIALS POTENTIALLY SUITABLE FOR TRANSCATHETER AORTIC VALVE MANUFACTURING

Y.A. Kudryavtseva, M.V. Nasonova, T.V. Glushkova, T.N. Akentjeva, A.Y. Burago
(Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia)

Summary. This paper examines the impact of the preservative solution composition on physical and mechanical properties as well as biocompatibility of different types of material for transcatheter aortic valve manufacturing. Three types of buffer solution of different content and osmotic concentration were used in order to prepare the preservative solution. Physical and mechanical properties as well as the resistance to calcification were assessed *in vivo*. It was demonstrated that porcine pericardium, preserved in the diglycidyl ether of ethylene glycol prepared in a phosphate buffer with the osmotic concentration similar to that of the blood, had optimal strength, elasticity, thickness and calcification resistance for transcatheter aortic valve leaflets manufacturing.

Key words: bioprosthetic heart valves, transcatheter implantation, osmotic concentration, preservative solution.

С каждым годом в России увеличивается количество вмешательств на аортальном клапане [2]. Среди сердечно-сосудистых заболеваний распространенность поражений аортального клапана занимает 3-е место,

уступая лишь распространенности ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии [2, 6, 7]. Кроме того, происходит рост численности категории пациентов, которой в силу тех либо иных причин противопо-

казано открытое хирургическое вмешательство (пожилой возраст, резко ослабленный иммунитет, заведомо отрицательный прогноз исхода операции на открытом сердце) [7,9,11]. Эти предпосылки ведут к отказу от активной хирургической тактики лечения в пользу метода транскатетерной имплантации аортального протеза — Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) [7, 11]. В Европе накоплен значительный клинический опыт — десятки тысяч имплантаций протезов клапана аорты Sapien (Edwards Lifesciences) и CoreValve system (Medtronic Inc.), которые представляют собой трёхстворчатый биологический протез клапана, изготовленный из бычьего либо свиного перикарда, закреплённого на металлическом каркасе [15]. Для консервации биоматериала применяется глутаровый альдегид.

На качество консервации биологических протезов клапанов сердца, и как следствие, на отдаленные результаты имплантации, значительное влияние оказывает состав раствора, используемого для консервации биоматериала [3, 12, 13, 14]. В качестве консерванта при изготовлении биопротезов в основном применяют глутаровый альдегид (ГА) и диглицидиловый эфир этиленгликоля (ДЭЭ) [1, 14]. Рядом исследователей доказано, что по сравнению с ГА, ДЭЭ значительно повышает устойчивость биологической ткани к кальцификации, однако не придает ей абсолютной резистентности [3, 14]. Учитывая, что подавляющее большинство оперативных вмешательств на аортальном клапане осуществляется по поводу кальцинированного аортального стеноза, то при разработке технологии консервации створчатой части протеза аортального клапана необходимо добиваться максимальной устойчивости биоткани к кальцификации.

Помимо этого, успех хирургического вмешательства при транскатетерной имплантации протеза зависит также и от толщины системы доставки — чем она меньше, тем меньше риск повреждения структур сердечно-сосудистой системы. Уменьшить размеры протеза можно путем выбора биоматериала. Наиболее тонким является перикард человека — по гемодинамическим свойствам он наиболее подходит для создания протезов [6]. Однако данный материал не используется для изготовления протезов. Перикард крупного рогатого скота наиболее толстый и грубый, промежуточное положение занимает перикард свиньи. Однако работ, посвященных изучению свойств эпоксиобработанного перикарда свиньи в доступной литературе нет. Таким образом, целью нашего исследования явилось исследовать биосовместимые свойства перикарда свиньи, обработанного различными консервирующими растворами и оценить его пригодность в плане использования в составе протеза аортального клапана для транскатетерной имплантации.

Материалы и методы

В настоящем исследовании использовали ксеноперикард свиньи (опыт) и крупного рогатого скота (КРС) (контроль). Биоматериал подвергали консервации в 0,625% растворе глутарового альдегида (ГА) и диглицидилового эфира этиленгликоля (ДЭЭ) [1]. Для консервации перикарда свиньи использовали три вида буферного раствора: классический 0,05М фосфатный буфер pH=7,4 (ФБ), 0,1 М фосфатный буфер, приготовленный на физиологическом растворе pH=7,4 (ФБNaCl) и фосфат-тетраборатный буфер pH=7,8 (ФТББ). Концентрация ДЭЭ во всех растворах составила 5%. Осмолярность консервирующего раствора измеряли при помощи осмометра Model 3320 Micro-Sample (Advanced Instruments, USA).

Биоматериал, применяемый при изготовлении изделий медицинского назначения, должен обладать биосовместимыми свойствами. В частности, биопротезы клапанов сердца должны обладать высокой устойчивостью к кальцификации и достаточными упруго-деформативными свойствами, чтобы выдер-

живать многократные циклические механические нагрузки. Оценку физико-механических свойств проводили при помощи универсальной испытательной машины Zwick/Roell Z2.5 («Zwick GmbH & Co.KG», Германия) путем продольного одноосного растяжения образцов в соответствии с ГОСТ 270-75. Оценивали: прочность (по максимальному напряжению при растяжении), эластичность (по относительному удлинению) и модуль упругости. Структуру биоматериала изучали методом световой микроскопии с окраской препаратов гематоксилин-эозином и по Ван-Гизон. Приготовление гистологических препаратов осуществляли по стандартной методике. Гистологические препараты исследовали при помощи микроскопа МИК-МЕД-2 («ЛОМО», Санкт-Петербург).

Кальций-связывающую активность исследовали *in vivo*, путем подкожной имплантации образцов биоматериала крысам-самцам линии Wistar весом 55-70 грамм сроком на 60 суток. Все манипуляции лабораторным животным проводили под ингаляционным эфирным наркозом в условиях чистой операционной с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Правил по обращению, содержанию, обезболиванию и утилизации экспериментальных животных», утвержденными Минздрава СССР (1977) и Минздрава РСФСР (1977) и в соответствии с требованиями приказов №1179 Минздрава СССР от 10.10.1983 г., №267 Минздрава России от 19.06.2003 г. По окончании эксперимента удаленные образцы отмывали в 0,9% растворе натрия хлорида, после чего высушивали до постоянной массы. Гидролиз образцов проводили на песочной бане в растворе 50% хлорной кислоты. Количество кальция определяли на атомно-абсорбционном спектрофотометре («Perkin Elmer, 5100», USA) и рассчитывали на 1 мг сухой ткани.

Обработку полученных результатов проводили общепринятыми методами статистики при помощи программы «STATISTICA 6.0» (StatSoft, Inc., USA). Рассчитывали медиану и квартили (Me (25%;75%)). Для проверки гипотезы о равенстве законов распределений использовали критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Известно, что состав консервирующего раствора может оказывать влияние на свойства биоматериала [13]. Растворы для консервации биоткани состоят из непосредственно самого консерванта и растворителя, как правило, буферного раствора, состав которого играет немаловажную роль. При приготовлении консервирующего раствора для консервации биоматериала используют различные буферные растворы [1, 8, 13], при этом pH, температура раствора и его буферная емкость оказывают значительное влияние на свойства биопротезов [8, 13].

Тканевая жидкость, кровь и другие биологические жидкости являются буферными растворами. Благодаря действию буферных систем поддерживается относительно постоянное водородное показателя внутренней среды, обеспечивающее полноценность метаболических процессов. Таким образом, для консервации биоматериала оптимально использовать буферный раствор, который имеет характеристики, аналогичные плазме крови. В связи с этим, одной из важных характеристик консервирующего раствора является его осмолярность. В идеале, осмолярность консервирующего раствора должна быть на уровне осмолярности плазмы крови, которая составляет 280-300 мОсм/л. В физиологических условиях при изменениях осмолярности плазмы происходит патологическое перемещение воды с возможным развитием внутриклеточной дегидратации (при повышении осмолярности) или гипергидратации (при снижении осмолярности) [5]. Если эту зависимость рассматривать относительно взаимодействия

Таблица 1

Влияние состава консервирующего раствора на упруго-деформативные свойства биоткани

	Перикард КРС, ДЭЭ (контроль)	Перикард свиньи, ГА (ФБ)	Перикард свиньи, ДЭЭ (ФБ)	Перикард свиньи, ДЭЭ (ФБNaCl)	Перикард свиньи, ДЭЭ (ФТББ)
Толщина, мм	0,95 (0,90-1,00)	0,25 (0,20-0,30)	0,30 (0,25-0,30)	0,32 (0,30-0,35)	0,30 (0,30-0,35)
Прочность, МПа	5,08 (3,65-7,71)	9,64 (7,73-13,96)	4,56 (3,53-6,14)	5,53 (3,57-7,16)	6,46 (4,31-7,51)
Относительное удлинение, %	54,41 (47,54-58,87)	85,06 (75,41-96,87)	55,50 (43,89-63,67)	82,34 (68,86-100,14)	80,05 (70,87-86,10)
Модуль упругости,	0,34 (0,28-0,40)	0,28 (0,21-0,33)	0,34 (0,30-0,46)	0,16 (0,15-0,20)	0,20 (0,18-0,22)

консервант-биоматериал, то высокая осмолярность консервирующего раствора может приводить к дегидратации биоткани, а низкая, напротив, к излишней гипергидратации, т.е. отеку.

Осмолярность изучаемых буферных растворов составила: 114 мОсм/л для 0,05М ФБ, 464 мОсм/л для 0,1М ФБNaCl, приготовленного на физ. растворе и 1192 мОсм/л — 0,1 М ФТББ. Таким образом, наиболее близким к осмолярности крови является фосфатный буфер, приготовленный на физиологическом растворе. Оставшиеся два буферных раствора можно отнести к гипер — и гипоосмолярным растворам. При этом необходимо отметить, что добавление консерванта, в частности 5% ДЭЭ, незначительно увеличивает осмолярность раствора — в среднем на 10-15 мОсм/л.

Косвенно влияние осмолярности буферного раствора на биоматериал можно оценить гистологически, по плотности расположения коллагеновых волокон. Гистологическая оценка структуры биоматериала показала, что осмолярность консервирующего раствора не оказывает значительного влияния на плотность расположения коллагеновых волокон (рис. 1). Тем не менее, можно отметить тенденцию к более плотному расположению коллагеновых волокон в биоматериале, консервированном на ФТББ (рис. 1в) и менее плотную — при консервации 0,05М ФБ (рис. 1а). Хотя необходимо учитывать, что гистологический метод является качественным.

Количественно влияние осмолярности консервирующего раствора на свойства биоткани можно оценить по физико-механическим показателям. Показатели упруго-деформативных свойств биоматериала представлены в таблице 1.

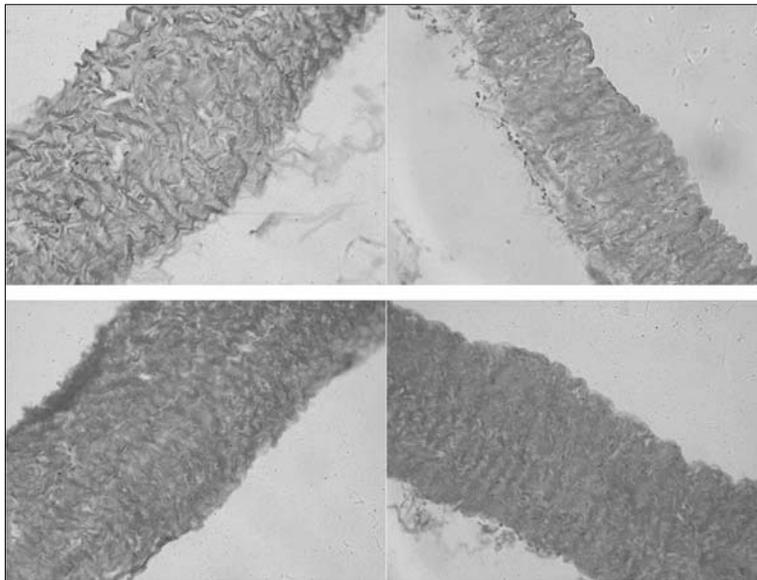


Рис. 1. Гистологические препараты срезов перикарда свиньи, консервантами различного состава: а) ДЭЭ на ФБ; б) ДЭЭ на ФБ на NaCl; в) ДЭЭ на ФТБ; г) ГА. Окраска по Ван-Гизон, ув. х 400.

Толщина перикарда свиньи в среднем в три раза меньше, чем толщина перикарда крупного рогатого скота. Технология консервации не оказывает влияния на толщину свиного перикарда. Можно отметить статистически незначимое снижение толщины ГА-обработанных образцов ($p=0,42$), однако полученные данные еще раз подтверждают, что глутаровый альдегид оказывает на биоткань дубящий эффект и способствует уменьшению толщины биоматериала, одновременно увеличивая его прочность. Оказываемый эффект обусловлен тем, что являясь бифункциональным альдегидом,

глутаровый альдегид образует прочные межструктурные мостики в месте расположения основных и гидроксильных групп коллагена. Так, прочность перикарда свиньи, консервированного глутаровым альдегидом, консервированных на 0,05М ФБ была более чем в 2 раза выше ($p=0,001$), чем консервированного ДЭЭ на том же буфере — 9,64 (7,73-13,96) МПа и 4,56 (3,53-6,14) МПа соответственно. Прочность ДЭЭ-обработанного перикарда свиньи также несколько уступала контрольным образцам (ДЭЭ-консервированный перикард КРС) ($p=0,43$). Среди образцов свиного перикарда наибольшая прочность отмечена у образцов, консервированных ФТББ. Полученный результат может быть обусловлен двумя факторами: достаточно высокой осмолярностью консервирующего раствора и сдвигом рН раствора в щелочную сторону — до 7,8, поскольку известно увеличение плотности поперечных сшивок коллагена эпоксидами в щелочной среде [13].

Оценивая относительное удлинение образцов биоматериала, было выявлено, что образцы, консервированные ГА, ДЭЭ ФБNaCl и ДЭЭ ФТББ продемонстрировали наибольшие показатели. Статистически значимых различий между данными группами не выявлено. Однако, образцы перикарда свиньи, консервированные ДЭЭ на водном ФБ имели статистически значимые низкие показатели относительного удлинения по сравнению с аналогичными образцами, консервированными как ДЭЭ ФБNaCl ($p=0,0004$), так и ДЭЭ ФТББ ($p=0,0005$).

Таким образом, среди образцов свиного перикарда, наибольшие показатели прочности и эластичности продемонстрировали образцы, консервированные ГА. Однако необходимо отметить, что ГА-обработанный материал имеет высокую кальций-связывающую активность, что исключает использование данного материала для изготовления аортального биопротеза клапана сердца. Среди образцов свиного перикарда, консервированных ДЭЭ, наилучшие упруго-деформативные свойства продемонстрировали образцы, консервированные на ФБNaCl и ФТББ.

Устойчивость к кальцификации является одним из наиболее важных качеств биоматериала учитываемых при разработке биологических протезов клапанов сердца. При имплантации изучаемых образцов биоматериала подкожно лабораторным крысам наблюдали существенные различия в количестве кальция, обнаруженного в удаленном биоматериале. Образцы свиного перикарда, консервированные ГА, через два месяца после имплантации, при визуальном осмотре представляли сплошной кальциевый конгломерат. Количественно содержание кальция в данной группе образцов составило 93,29 (86,11-105,88) мг/г сухой ткани, что согласуется с результатами, полученными другими исследователями [8, 12]. В тоже время, и об-

разцы перикарда свиньи, консервированные ДЭЭ на ФБ, продемонстрировали высокую кальций связывающую активность. Уровень кальция в данной группе составил 75,39 мг/г (40,91-111,0). Несмотря на то, что количество кальция в среднем было меньше, чем в группе ГА-обработанных образцов, различия между группами статистически незначимы ($p=0,31$). При этом в группе образцов перикарда крупного рогатого скота, консервированных ДЭЭ на ФБ (контроль) количество кальция не превышало 0,86 (0,63-1,87) мг/г сухой ткани ($p<0,001$).

В образцах, консервированных ДЭЭ на ФБNaCl и ФТББ, уровень кальция составил 0,51 (0,43-1,30) мг/г и 20,99 (0,92-104,13) мг/г сухой ткани соответственно. Необходимо отметить, что в группе ФТББ высокое количество кальция было только в 4-х образцах, возможно, это связано с нарушением кальциевого метаболизма у самих животных. В тоже время, даже единичные случаи

кальцификации биоматериала в эксперименте могут являться противопоказанием для его использования в клинической практике.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что состав буферного раствора, и как следствие его осмолярность, оказывает влияние на качество биоматериала. Для консервации перикарда свиньи, применительно к изготовлению протеза аортального клапана сердца предпочтительно применять консервирующий раствор с осмолярностью, максимально приближенной к физиологической, что позволяет получить биоматериал с оптимальными упруго-деформативными свойствами. Учитывая кальций связывающую активность исследуемых образцов, для изготовления биопротезов аортального клапана сердца наиболее пригоден перикард свиньи, консервированный ДЭЭ на ФБNaCl.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барбараш Л.С., Новикова С.П., Журавлева И.Ю. и др. Способ консервирования биоткани для протезирования клапанов сердца и сосудов Пат. РФ № 2008767, опубл. 1994, бюл. — №5.
2. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2011 (болезни и врожденные аномалии системы кровообращения). — М., 2012. — 196 с.
3. Журавлева И.Ю., Глушкова Т.В., Веремеев А.В. и др. Применение аминодифосфоната для профилактики кальцификации эпоксиобработанных биопротезов // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2010. — №2. — С. 18-21.
4. Кульчицкий К.И., Соколов В.В., Марущенко Г.Н. Клапаны сердца. — Киев: Здоровья, 1990. — 184 с.
5. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований // М., «Медицина». 2000. — 544 с.
6. Шостак Н.А., Карпова Н.Ю., Рашид М.А. и др. Кальцинированный аортальный стеноз дегенеративного генеза — клинико-инструментальные показатели // Российский кардиологический журнал. — 2006. — Т. 61. — №5. — С. 40-44.
7. Bleiziffer S., Mazzitelli D., Opitz A., et al. Beyond the short-term: clinical outcome and valve performance 2 years after transcatheter aortic valve implantation in 227 patients // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2012. — №143. — P.310-317.
8. Connolly J.M., Bakay M.A., Alferiev I.S., et al. Triglycidyl Amine Crosslinking Combined With Ethanol Inhibits Bioprosthetic Heart Valve Calcification // Ann. Thorac. Surg. — 2011. — Vol.92. — № 3. — P.858-865.
9. Iung B., Cachier A., Baron G., et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? // Eur. Heart J. — 2005. — №26. — P.2714-2720.
10. Lung B., Gohlke-Barwolf C., Tornos P. Working Group Report. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease // Eur. Heart J. — 2002. — №23. — P.1253-1266.
11. Pasic M., Unbehaun A., Dreyse S., et al. Transapical aortic valve implantation in 175 consecutive patients, excellent outcome in very high-risk patients J Am Coll Cardiol. — 2010. — №56. — P.813-820.
12. Schoen F.J., Levy R.J. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention // Ann. Thorac. Surg. — 2005. — №79. — P.1072-1080.
13. Sung H.W., Hsu C.S., Lee Y.S., Lin D.S. Crosslinking characteristics of an epoxy-fixed porcine tendon: effects of pH, temperature, and fixative concentration. // J Biomed Mater Res. 1996. — Vol.31. — № 4. — P.511-518.
14. Sung H.W., Shen SH., Tu R., et al. Comparison of the cross-linking characteristics of porcine heart valves fixed with glutaraldehyde or epoxy compounds. // ASAIO J. 1993a. — Vol. 39. — № 3. — P.532-536.
15. Webb J.G., Binder R.K. Transcatheter aortic valve implantation: The evolution of prostheses, delivery systems and approaches // Archives of Cardiovascular Diseases. — 2012. — Vol. 105. — №3. — P.153-159.

Информация об авторах: Кудрявцева Юлия Александровна — заведующий лабораторией, д.б.н., e-mail: yukemcard@mail.ru; Насонова Марина Владимировна — научный сотрудник, 650002 г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, e-mail: mv-nas@mail.ru; Глушкова Татьяна Владимировна — научный сотрудник, e-mail:glushtv@cardio.kem.ru; Акентьева Татьяна Николаевна — младший научный сотрудник, e-mail:akentn@cardio.kem.ru; Бураго Андрей Юрьевич — ведущий научный сотрудник.

© АХМИНЕЕВА А.Х., ПОЛУНИНА О.С., ВОРОНИНА Л.П. — 2013
УДК 616.12-008.331.1:611.13

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИКРОСОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Азиза Халиловна Ахминеева, Ольга Сергеевна Полунина,
Людмила Петровна Воронина, Ирина Викторовна Севостьянова
(Астраханская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. Х.М. Галимзянов,
кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, зав. — д.м.н., проф. О.С. Полунина)

Резюме. В данной работе было обследовано 30 пациентов с гипертонической болезнью и 50 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве контрольной группы. Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии. Выявлено, что у всех больных с гипертонической болезнью наблюдалось развитие эндотелиальной дисфункции разной степени выраженности (умеренная дисфункция — у 69%, выраженная дисфункция — у 31% пациентов). Особенностью реагирования микрососудистого эндотелия при гипертонической болезни является преобладание гиперреактивности эндотелиальных рецепторов (69%) в сочетании с уменьшением продолжительности продукции и выделения вазодилататоров (100%).

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, гипертоническая болезнь, лазерная доплеровская флоуметрия.

THE FEATURES OF FUNCTIONAL CONDITION OF MICROVASCULAR ENDOTHELIUM IN HYPERTENSIVE DISEASE

A.Kh. Akhmineeva, O.S. Polunina, L.P. Voronina, I.V. Sevostyanova
(Astrakhan State Medical Academy, Russia)

Summary. In the course of the research work we examined 30 patients with hypertensive disease and 50 somatically healthy persons of the Astrakhan region as a control group. The study of the functional state of vascular endothelium was conducted by the method of laser doppler flowmetry. It was revealed, that all patients with hypertensive disease demonstrated the development of endothelial dysfunction of different degrees of severity (dysfunction of medium degree — in 69%, significant dysfunction — in 31% patients). The feature of the reactivity of microvascular endothelium in hypertensive disease is the predominance of hyperreactivity of endothelial receptors (69%) combined with the decreased period of production and secretion of vasodilators (100%).

Key words: endothelial dysfunction, hypertensive disease, laser doppler flowmetry.

В последние десятилетия истекшего века смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации существенно превысила аналогичный показатель в западных странах и привела к сокращению продолжительности жизни населения. Артериальная гипертензия в настоящее время является одним из самых распространённых заболеваний. Становление артериальной гипертензии, перевод нормальной регуляции артериального давления в сторону прогрессирующей болезни осуществляет не центральный — нервный механизм, а изменения, происходящие в периферическом сосудистом русле [2]. Именно в связи с этим изучение функции эндотелия сосудов последнее время представляет такой большой интерес.

Очевидно, что эндотелий регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, адгезии, миграции клеток крови в сосудистую стенку, и наконец, сосудистый тонус. Сформировалось представление об эндотелиальной дисфункции (ЭД), под которой понимают дисбаланс между факторами, обеспечивающими все эти процессы. Понимание важности ЭД в прогрессировании патологических процессов делает эндотелий важной мишенью для раннего вмешательства в патогенез заболевания [1].

Изучение функционального состояния микрососудистого эндотелия, отвечающего за баланс сосудистых реакций, представляет собой принципиально новый подход к патогенезу первичной артериальной гипертензии.

Цель исследования: оценить функциональное состояние микрососудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью с использованием метода лазерной доплеровской флоуметрии.

Материалы и методы

Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых-кандидатов наук за проект «Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в развитии респираторно-кардиальной коморбидности» (МК-5572.2013.7).

Для выполнения поставленной цели в общей сложности обследовано 30 больных ГБ и 50 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве контрольной группы. Наблюдение и комплексное лабораторно-инструментальное обследование пациентов осуществлялось в условиях терапевтического отделения ГБУЗ АО «ГКБ №4 имени В.И. Ленина».

Обследование больных гипертонической болезнью (ГБ) проводилось на основании национальных рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (2001, 2005, 2008 гг.). Диагноз ГБ, определение стадии, расчет риска развития осложнений определялись на основании данных анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований согласно принятой стратификации риска. При сборе анамнеза анализировались степень и давность артериальной

гипертензии, уточнялись факторы риска: отягощенная наследственность, курение.

Суточное мониторирование артериального давления проводилось с помощью монитора VPone (Cardiette, Италия). ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях. Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью аппарата — лазерного анализатора микроциркуляции крови «ЛАКК-02» в одноканальной модификации (ТУ 9442-002-13232373-2003, лазерное изделие класса 1, заводской номер 345), изготавливаемого научно-производственным предприятием «Лазма». ЛДФ-оценка состояния сосудистого эндотелия в нашей работе была основана на сравнении сосудистых реакций в ответ на ионофоретическое введение эндотелий — зависимого и эндотелий — независимого вазодилаторов. Реакция

Таблица 1

Состояние сосудистого эндотелия по данным ионофоретических проб у больных гипертонической болезнью

Группа сравнения	Медиана	Квартили (нижний; верхний)	Процентили (5; 95)	Критерий сравнения и уровень статистической значимости p
Соматически здоровые лица	1,53	1,25; 1,72	1,14; 1,89	p=0,00001 Mann-Whitney test
Больные ГБ n=35	0,87	0,78; 0,96	0,74; 0,99	

Примечание: p — уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц.

на нитропруссид натрия отражает релаксацию сосудов, вызванную непосредственным действием оксида азота на гладкую мускулатуру. Ацетилхолин используется, чтобы продемонстрировать вазодилатацию, опосредованную эндотелием, что позволяет использовать этот тест для оценки функционального состояния эндотелия (конкретно — способности синтезировать факторы релаксации) [4,5]. Эндотелиальная дисфункция проявляется в снижении выраженности реакции на ацетилхолин: максимальное значение показателя микроциркуляции в этом случае меньше, чем в случае реакции на нитропруссид натрия, что пропорционально степени дисфункции. Для осуществления сравнительного анализа эндотелий — зависимой и эндотелий — независимой вазодилатации нами вычислялся коэффициент эндотелиальной функции — КЭФ, как отношение степени прироста показателя микроциркуляции при ионофорезе ацетилхолина к степени увеличения показателя микроциркуляции при ионофорезе нитропрussaда натрия [6].

Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012, протокол №2). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы STATISTICA 7.0, Stat Soft, Inc. Для проверки статистических гипотез при

сравнении числовых данных в независимых группах использовали критерий Манна-Уитни, при сравнении качественных данных — критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона [7].

Результаты и обсуждение

В зависимости от значения коэффициента эндотелиальной функции, нами выделялись пациенты с нормальным функциональным состоянием сосудистого эндотелия, имевшие значение КЭФ=1 и более, пациенты с умеренной дисфункцией сосудистого эндотелия — КЭФ<1, но $\geq 0,8$ и пациенты с выраженной дисфункцией сосудистого эндотелия — КЭФ<0,8.

Значение медианы КЭФ в группе больных ГБ составило 0,87, что было не только статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц, но и ниже 1, как и значения интерквартильных и интерперцентильных размахов, составивших при ГБ [0,78; 0,96] и [0,74; 0,99] соответственно. То есть у больных ГБ наблюдалось развитие ЭД, преимущественно умеренно выраженной.

Таблица 2

Частота встречаемости дисфункции эндотелия различной выраженности при гипертонической болезни

Нет ЭД (КЭФ= и >1)	Умеренная ЭД (1>КЭФ>0,8)	Выраженная ЭД (КЭФ<0,08)
-	24 (69)	11 (31) $\chi^2=3,27; df=1; p=0,071$

Примечание: p — уровень статистической значимости различий с группой больных с умеренной ЭД.

У больных ГБ пациенты без нарушений функционального состояния микрососудистого эндотелия выявлены не были. Умеренная ЭД была выявлена у 69% пациентов данной группы, выраженная ЭД — у 31% пациентов, однако различия были статистически незначимы ($\chi^2=3,27; df=1; p=0,071$).

Следующим этапом работы была оценка особенности реагирования микрососудов на ионофорез эндотелий — зависимость вазодилататора, с выделением типов реагирования, выражающихся в различном времени подъема и спада доплерограммы. Мы провели оценку

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца — эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // Украинский терапевтический журнал. — 2004. — №1. — С.14-22.
2. Васькина Е.А. Артериальная гипертензия: окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 2004. — 38 с.
3. Воронина Л.П., Полунина Е.А., Нуржанова И.В. и др. Пат. 2449282 Рос. Федерация, МПК G01N 33/483 Способ диагностики эндотелиальной дисфункции по типам реагирования микрососудистого эндотелия // Бюллетень «Изобретения. Полезные модели». — 2012. — №12.
4. Крупаткин А.И., Сидоров В.В., Черемис Н.К. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови

/ Под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. — М.: Медицина, 2005. — 256 с.

5. Нуржанова И.В., Воронина Л.П., Полунина Е.А., Гринберг Н.Б. Состояние вазорегулирующей функции эндотелия кожных микрососудов у больных бронхиальной астмой в различные периоды заболевания // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — №1. — С. 35-36.

6. Нуржанова И.В., Полунина О.С., Воронина Л.П., Полунина Е.А. Пат. 2436091 Рос. Федерация, МПК G01N 33/483 Способ оценки функционального состояния микрососудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой // Бюллетень «Изобретения. Полезные модели». — 2011. — №34.

7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.

Таблица 3

Типы реагирования микрососудистого эндотелия в исследуемых группах

Тип реагирования микрососудистого эндотелия	Кол-во пациентов чел./%	Уровень статистической значимости, p
Нормореактивно-декрементный	11 (31)	$\chi^2=0,67; p=0,413$
Гиперреактивно-декрементный	24 (69)	

Примечание: p — уровень статистической значимости различий с частотой встречаемости нормореактивно — декрементного типа.

частоты встречаемости различных типов реагирования микрососудистого эндотелия у пациентов с гипертонической болезнью [3].

При ГБ у 31% пациентов был выявлен нормореактивно — декрементный тип реагирования микрососудистого эндотелия, характеризующийся сохранной чувствительностью эндотелиальных рецепторов и уменьшением продолжительности вазодилатации. Гиперреактивно — декрементный тип реагирования микрососудистого эндотелия, характеризующийся повышенной чувствительностью рецепторов микрососудистого эндотелия в сочетании с более быстрым истощением эндотелиальных ферментных систем и меньшей продолжительностью вазодилатации, выявлялся у 69% пациентов данной группы.

Таким образом, у пациентов с гипертонической болезнью наблюдалось развитие дисфункции микрососудистого эндотелия, преимущественно умеренно выраженной. Характерной особенностью реагирования микрососудистого эндотелия при гипертонической болезни являлась повышенная чувствительность эндотелиальных рецепторов с развитием микрососудистой гиперреактивности (69%) в сочетании с уменьшением продолжительности выделения и действия эндогенных вазодилататоров (100%).

Информация об авторах: Полунина Ольга Сергеевна — д.м.н., заведующий кафедрой, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 524143; Ахминеева Азиза Халиловна — к.м.н., доцент кафедры; Воронина Людмила Петровна — д.м.н., доцент кафедры; Севостьянова Ирина Викторовна — к.м.н., ассистент кафедры, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

ЦИРКАДНЫЕ ПРОФИЛИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Элла Михайловна Веркошанская, Дарья Константиновна Лысенко, Ольга Михайловна Поликутина
(Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского
отделения РАМН, Кемерово, директор — д.м.н., проф. О.Л. Барбараш, лаборатория ультразвуковых и электро-
физиологических методов исследования, зав. — к.м.н. О.М. Поликутина)

Резюме. Выполнено обследование 37 пациентов с ишемической болезнью сердца. Перед операцией коронарного шунтирования и на 8 сутки послеоперационного периода проведено суточное мониторирование ЭКГ с построением циркадных профилей показателей спектрального анализа вариабельности ритма сердца (ВРС). В раннем послеоперационном периоде наблюдалось не только резкое снижение общей мощности спектра, значений низкочастотных и высокочастотной составляющих ВРС за сутки, отдельно днем и ночью, но и искажение циркадных профилей этих параметров.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, ранний послеоперационный период, вариабельность ритма сердца, спектральный анализ, циркадный профиль.

CIRCADIAN PROFILES OF HEART RATE VARIABILITY EARLY AFTER CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY

E.M. Verkoshanskaya, D.K. Lysenko, O.M. Polikutina
(Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch
of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia)

Summary. 37 patients with ischemic heart disease (IHD) were examined. Holter ECG monitoring with circadian profiles of heart rate variability was done before the surgery and at day 8 after the surgery. Early after the surgery not only a sharp decrease in total spectrum power, low-frequency and high-frequency parameters of the heart rate variability during the day, and separately at night, but also distorted circadian cycles of these parameters were observed.

Key words: coronary artery bypass surgery, early postoperative period, heart rate variability, spectral analysis, circadian cycle.

В настоящее время исследование вариабельности ритма сердца (ВРС) при суточном мониторировании ЭКГ позволяет не только получить более статистически значимые и повторяемые результаты [1,15], чем при оценке коротких пятиминутных отрезков ЭКГ, но и оценить временные и спектральные характеристики ВРС отдельно в дневные и в ночные часы. Стало возможным построение циркадных профилей исследуемых показателей.

В работах последних лет обсуждается гипотеза, что изменению средних величин суточных показателей ВРС предшествует изменение их циркадной динамики [4]. В публикациях представлены циркадные профили показателей ВРС как практически здоровых людей разных возрастных групп [1, 3], так и пациентов с некоторыми заболеваниями [6, 7]. Установлено, что для больных стабильной стенокардией характерно сглаживание и искажение циркадных профилей показателей ВРС при сохранении средних суточных значений параметров [2].

Известно, что в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ) показатели ВРС значительно снижаются [11, 12, 13]. Однако остается мало изученным вопрос о циркадной динамике показателей спектрального анализа ВРС у данной категории пациентов.

Целью проведенного исследования явилось определение особенностей суточной динамики показателей спектрального анализа ВРС у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в предоперационном и раннем послеоперационном периодах коронарного шунтирования.

Материалы и методы

Обследовано 37 пациентов (4 женщины и 33 мужчины) в возрасте от 47 до 71 года (средний возраст 60,6±6,7 лет) с ИБС. Клинические признаки стенокардии были у всех обследованных пациентов, инфаркт миокарда в анамнезе — у 23 (62%) человек. По данным коронароангиографии у всех больных обнаружено значимое поражение двух и более коронарных артерий.

В исследование не включались лица с сахарным диабетом, тиреотоксикозом, с патологией желудочно-кишечного тракта в стадии обострения и другими сопутствующими заболеваниями, при которых имеет место дисфункция вегетативной нервной системы. В соответствии с требованиями к анализу ВРС из исследования исключались также больные с нарушениями атриовентрикулярного проведения, с дисфункцией синусового узла, с любыми формами фибрилляции предсердий и наджелудочковой тахикардией.

Исследования с участием пациентов отвечали стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Каждый обследуемый подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам выполнено КШ (аортокоронарное и маммарокоронарное шунтирование в условиях нормотермического искусственного кровообращения). Ранний послеоперационный период протекал без осложнений.

На момент исследования ВРС пациенты получали сопоставимую лекарственную терапию. В течение времени наблюдения все обследуемые принимали β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины. В предоперационном периоде 14 пациентам был назначен амлодипин, 6 пациентам — спиронолактон, 9 пациентам — нитраты пролонгированного действия, 4 пациентам — амиодарон. В послеоперационном периоде спиронолактон и кетаролак назначались всем пациентам, амиодарон только 8 больным.

ВРС оценивалась по результатам 24-часового мониторирования ЭКГ, проведенного в условиях кардиологического стационара при низком уровне физической активности больных, в предоперационном периоде и на 8 сутки послеоперационного периода. Использовались мониторы «Кардиотехника-04-3» ЗАО «Инкарт», Санкт-Петербург. Время ночного сна определялось по дневнику пациента с учетом тренда частоты сердечных сокращений (ЧСС) за сутки и показаний канала «дви-

жение». Кроме оценки показателей спектрального анализа ВРС за сутки, отдельно в периоды бодрствования и сна, вычисляли почасовые значения параметров с построением циркадных профилей для VLF, LF, HF.

Количественные показатели представлены в виде «медиана (25 перцентиль; 75 перцентиль)». Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных переменных с нормальным использовали Lilliefors test. Так как распределение исследуемых числовых показателей отличалось от нормального, статистическую значимость различий определяли при помощи Wilcoxon test. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценка результатов спектрального анализа ВРС у пациентов перед оперативным вмешательством показала: значения общей мощности спектра, мощности спектральных составляющих за сутки, отдельно в периоды бодрствования и сна находились в пределах нормативных величин, определенных у здоровых лиц соответствующего возраста в работах М.М. Демидовой, С.А. Бойцова [1, 3]. Следует дополнительно отметить, что суточное мониторирование ЭКГ у здоровых людей авторами проводилось так же с использованием аппаратуры фирмы «Инкарт», Санкт-Петербург.

Таблица 1

Показатели спектрального анализа ВРС за сутки

Показатель	Перед КШ	После КШ	p
Общая мощность, мс ²	2375 (1542; 3373)	535 (334; 783)	0,000021
VLF, мс ²	1578,5 (1177; 2193)	175 (0; 403)	0,000018
LF, мс ²	571 (246; 859)	46 (0; 114)	0,000018
HF, мс ²	104 (62; 175)	13 (0; 32)	0,000021
LF/HF	4,31 (3,03; 5,51)	3,58 (1,88; 5,46)	0,253099

Таблица 2

Показатели спектрального анализа ВРС в дневные и ночные часы

Показатель		Перед КШ	После КШ	p
Общая мощность, мс ²	день	1806 (1272; 2900)	319 (225; 567)	0,000021
	ночь	2848 (1662; 4344)	726 (323; 1033)	0,000024
	p	0,000189	0,000286	
VLF, мс ²	день	1322 (944; 2009)	140 (0; 283)	0,000018
	ночь	1889 (1312; 2830)	250 (0; 580)	0,000018
	p	0,000453	0,000643	
LF, мс ²	день	403 (231; 697)	28 (0; 68)	0,000018
	ночь	517,5 (346; 993)	52 (0; 166)	0,000021
	p	0,001114	0,001184	
HF, мс ²	день	81 (42; 142)	11 (0; 26)	0,000018
	ночь	136 (67; 260)	18 (0; 55)	0,000027
	p	0,000101	0,005223	
LF/HF	день	4,41 (3,55; 6,56)	2,34 (1,93; 5,55)	0,055585
	ночь	3,84 (2,97; 6,07)	3,24 (1,84; 6,67)	0,731706
	p	0,349346	0,414015	

На восьмые сутки послеоперационного периода (табл. 1, 2) наблюдалось как резкое снижение общей мощности спектра, значений низкочастотных и высокочастотной составляющих ВРС за сутки, отдельно днем и ночью, так и не происходило увеличения значений показателей, характеризующих вагусную активность во время сна, или степень этого увеличения была очень слабо выраженной.

Нами было отмечено отсутствие статистически значимых изменений показателя LF/HF в раннем послеоперационном периоде. Согласно преобладающей в настоящее время точке зрения, этот параметр трактуется как

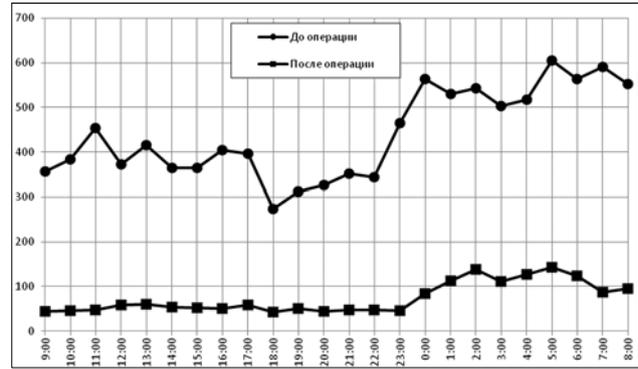


Рис. 1. Циркадный профиль почасовых значений LF в группе больных ИБС.

возможный маркер баланса двух звеньев вегетативной нервной системы. Однако ряд исследователей отмечает, что соотношение LF/HF при применении различных методик построения спектра дает наибольший процент ошибок [5]. Это может давать основания для сомнения в информативности величины LF/HF.

Общепринято считать, что возрастание мощности высокочастотных колебаний свидетельствует об увеличении вагусных влияний на сердце [15]. Выраженность колебаний низкочастотной части спектра часть авторов склонны оценивать как маркер активности симпатической нервной системы [14], другие признают равное участие в его формировании как симпатической, так и парасимпатической нервной системы [8]. Физиологическая интерпретация колебаний в диапазоне VLF до конца не изучена. Считается, что в большей мере они отражают активность симпатической нервной системы [9, 14], но могут характеризовать и уровень нейрогуморальной активности [9].

Известно, что у здоровых лиц в дневное время суток колебания сердечного ритма в диапазоне HF существенно ниже, чем в вечернее и ночное время. Это согласуется с общепризнанными представлениями о повышении ночью тонуса *p. vagus*. Так же описывается, что в ночные часы усиливаются колебания сердечного ритма в области LF. Учитывая точку зрения многих исследователей о барорефлекторной природе низкочастотных колебаний, некоторые авторы предполагают, что этот рост обусловлен усилением барорефлекторной модуляции сердечного ритма вследствие снижения ночью артериального давления [6].

В литературе описаны наблюдения, что ночной подъем колебаний в диапазоне HF сохранен и у больных стабильной стенокардией, однако слабее выражен [4].

Для уточнения особенностей циркадной динамики показателей спектрального анализа ВРС у больных ИБС в раннем послеоперационном периоде КШ на основании среднечасовых значений параметров нами были построены циркадные профили VLF, LF, HF.

На рисунках 1, 2 и 3 представлены циркадные профили низко- и высокочастотных компонентов спектра. Форма циркадных профилей показателей VLF, LF и

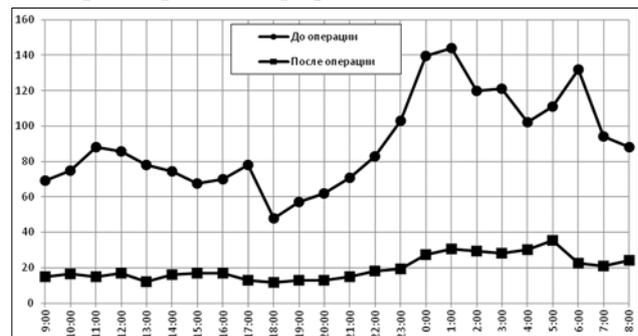


Рис. 2. Циркадный профиль почасовых значений HF в группе больных ИБС.

HF у группы обследованных нами пациентов в предоперационном периоде оказалась характерна и для здоровых лиц, но сами профили выглядели более сглаженными. Так, у больных ИБС нами зафиксировано снижение всех почасовых величин мощности колебаний в области низких и высоких частот в дневное и ночное время. Подобные изменения отмечают и другие исследователи [2, 6], так же указывая на искажения циркадного профиля.

У практически здоровых людей всех возрастных групп при анализе суточных профилей спектральных составляющих описывается предутренний пик низкочастотного и высокочастотного компонентов спектра, во время которого увеличивается артериальное давление, а ЧСС достигает минимальных значений за сутки [2, 3].

В нашем исследовании так же обратил на себя внимание утренний подъем значений (в 6-8 ч), что можно трактовать как одновременное увеличение симпатических и парасимпатических влияний на миокард. Ряд исследователей [3] склонны расценивать этот факт как состояние повышенной напряженности регуляторных механизмов, имеющее значение для объяснения частоты кардиоваскулярных событий в ранние утренние часы. Последующее снижение почасовых величин высоко- и низкочастотных колебаний в 9-10 ч утра, вероятно, можно объяснить утренним приемом пациентами лекарственных препаратов (β -блокаторов).

Некоторое уменьшение мощности общего спектра, VLF, LF и HF в 21-22 ч может быть обусловлено моментом засыпания пациентов, что согласуется с данными, полученными в работах Baharav при обследовании здоровых лиц [10].

При анализе ВРС в раннем послеоперационном периоде определялось резкое снижение почасовых значений всех спектральных показателей (рисунки 1, 2, 3). В этот период у обследованных пациентов была минимальная циркадная динамика и спектральных составляющих, и общей мощности спектра («сглаживание» профилей). В группе больных ИБС в послеоперационном периоде ночной подъем низко- и высокочастотных колебаний был очень слабо выражен.

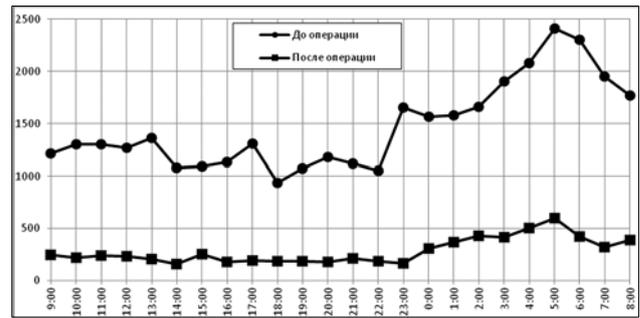


Рис. 3. Циркадный профиль почасовых значений VLF в группе больных ИБС.

В настоящее время кардиологам хорошо известен факт появления пароксизмов фибрилляции предсердий у больных ИБС в раннем послеоперационном периоде КШ. Полученные нами данные о резком снижении показателей ВРС с «монотонностью» циркадных профилей общей мощности спектра, его высокочастотных и низкочастотных составляющих у этой категории пациентов согласуются с опубликованными наблюдениями ряда авторов, которые регистрировали ригидный ритм сердца с резким снижением всех временных и спектральных показателей и отсутствием их циркадной динамики у больных ИБС с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий [4].

Таким образом, наши исследования показали, что в предоперационном периоде у обследованных больных ИБС суточные, средние дневные и средние ночные величины показателей спектрального анализа вариабельности сердечного ритма не отличались от значений у здоровых лиц, однако циркадные профили спектральных составляющих были изменены. В раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования наблюдалось снижение всех спектральных характеристик вариабельности ритма сердца с формированием «монотонных» циркадных профилей VLF, LF и HF, что в ряду других факторов может иметь значение для объяснения частоты возникновения нарушений ритма в этот период.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Белозерцева И.В., Кучмин А.Н. и др. Возрастные особенности изменения показателей вариабельности сердечного ритма у практически здоровых лиц. // Вестник аритмологии. — 2002. — №26. — С. 57.
2. Демидова М.М. Циркадные изменения параметров вариабельности ритма сердца у больных ИБС: Автореферат дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 2005. — 42 с.
3. Демидова М.М., Тихоненко В.М. Циркадная ритмика показателей вариабельности сердечного ритма у здоровых обследуемых. // Вестник аритмологии. — 2001. — №23. — С. 61-66.
4. Демидова М. М., Тихоненко В. М. Циркадная динамика показателей вариабельности ритма сердца у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. // Кардиология. — 2005. — №3. — С. 24-30.
5. Иванов А.П., Эльгардт И.А., Сдобнякова Н.С. Некоторые аспекты оценки вегетативного баланса при спектральном анализе вариабельности сердечного ритма. // Вестник аритмологии. — 2001. — №22. — С. 45-48.
6. Коркушко О.В., Писарук А.В., Лишневская В.Ю. Возрастные и патологические изменения суточной вариабельности сердечного ритма. // Вестник аритмологии. — 1999. — №14. — С. 30-33.
7. Лышова О.В., Проворотов В.М. Циркадная динамика показателей вариабельности сердечного ритма у больных obstructивными заболеваниями легких в различных возрастных группах. // Вестник аритмологии. — 2004. — №36. — С. 31-36.
8. Степура О.Б., Остроумова О.Д., Курильченко И.Т., Панагирева О.В. Оценка автономной регуляции сердечного рит-

- ма методом анализа вариабельности интервалов RR (по материалам XVII-XVIII конгрессов Европейского общества кардиологов). // Клиническая медицина. — 1997. — №4. — С. 57-59.
9. Akselrod S. Components of heart rate variability. Basis studies. In: Heart Rate Variability. / Eds M.Malik, A.J. Camm.-Armonk. — N.-Y.: Futura Pablishty. Comp.Inc., 1995. — P. 147-163.
10. Baharav A., Shinar Z., Sivan Y, et al. Autonomic changes associated with sleep onset investigated by time-frequency decomposition of heart rate variability. // Sleep. — 1998. — Vol. 21. Suppl. — P. 208.
11. Birand A., Kudaiberdieva G.Z., Topcuoglu M.S., et al. Serial changes of heart rate variability after coronary artery bypass surgery. // J Clin Basic Cardiol. — 1999. — Vol. 2. — P.69.
12. Brown C.A., Wolfe L.A., Hains S., Ropchan G., Parlow J. Heart rate variability following coronary artery bypass graft surgery as a function of recovery time, posture, and exercise. // Can J Physiol Pharmacol. — 2004. — Vol. 82(7). — P.457-464.
13. Hogue C.W. Jr., Stein P.K., Apostolidou I, et al. Alterations in temporal patterns of heart rate variability after coronary artery bypass graft surgery. // Anesthesiology. — 1994. — Vol. 81(6). — P.1356-1364.
14. Malik M. Analysis of clinical follow-up databases: risk stratification sudden and prospective trial desingn. // PACE. — 1997. — Vol. 20. — P. 2533-2544.
15. Task force of the European of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability. Standarts of measurements, physiological interpretation, and clinical use. // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P.1043-1065.

Информация об авторах: Веркошанская Элла Михайловна — ст. научный сотрудник, к.м.н., 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН, лаборатория ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования, тел. (3842) 643308, e-mail: verkem@yandex.ru; Лысенко Дарья Константиновна — мл. научный сотрудник; Поликутина Ольга Михайловна — заведующая лабораторией, к.м.н.

ОСОБЕННОСТИ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В СОЧЕТАНИИ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙГалина Викторовна Максименко¹, Галина Михайловна Чернявская², Эльвира Ивановна Белобородова²,
Татьяна Петровна Калачева², Наталья Анатольевна Ли³¹Медицинское объединение «Здоровье», гл. врач — Т.В. Соломатина, ²Сибирский государственный медицинский университет, Томск, ректор — д.м.н., проф., акад. РАМН В.В. Новицкий, ³Томский областной онкологический диспансер, гл. врач — Л.А. Кудряков)

Резюме. В статье представлены результаты изучения гистологической картины у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в сочетании с бронхиальной астмой. Выявлена выраженная клеточная инфильтрация слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, обусловленная лимфоплазмочитарным компонентом, перераспределение соотношения эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов, а также особенности протекания патоморфологических процессов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у больных с сочетанной патологией. Контаминация в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки *Helicobacter pylori* обнаружена в 43%, что характеризует активное иммунное воспаление, механизм которого отличается от *Helicobacter pylori*-ассоциированного воспаления в антральном отделе желудка.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, инфекция *Helicobacter pylori*; бронхиальная астма.

PATHMORPHOLOGY OF DUODENAL MUCOSA IN PATIENTS WITH PEPTIC DUODENAL ULCER COMBINED WITH ASTHMAG. V. Maksimenko¹, G. M. Chernyavskaya², E. I. Beloborodova², T. P. Kalacheva², N. A. Li¹Medical association «Health»; ²Siberian State Medical University, Tomsk; ³Tomsk Regional Cancer Center, Russia)

Summary. The paper presents the results of histological study in patients with duodenal ulcer in combination with bronchial asthma. There has been revealed marked cellular infiltration of the mucous membrane PDK (the duodenum), due to lymphoplasmacytic component, redistribution of ratio of eosinophilic and neutrophilic leukocytes, as well as features of the occurrence of pathological processes in the duodenum of patients with comorbidity. Contamination of the duodenum with *Helicobacter pylori* detected in 43%, which is characterized by an active immune inflammation, the mechanism of which is different from *Helicobacter pylori*-associated inflammation in the antrum of the stomach.

Key words: duodenal ulcer, *Helicobacter pylori*, bronchial asthma.

На возможность одновременного течения заболеваний органов дыхания и пищеварительной системы более века назад обращали внимание Voas, Henoeh и Traube [1]. Несомненный интерес представляет характер воспалительных изменений в слизистой оболочке (СО) гастродуоденальной зоны (ГДЗ) при бронхиальной астме (БА). В большинстве работ приводятся данные преимущественно о воспалительном характере изменений и редкости атрофических поражений слизистой [2,4,11,19,13,16,17]. Некоторые исследователи указывают, что при атопических заболеваниях, в том числе при БА, в СО различных отделах пищеварительного тракта выявляются изменения, характерные для аллергического воспаления [10,19,10,24]. На сегодняшний день нет четких представлений о первичности происхождения гастродуоденальной патологии при БА. Общепринятая на сегодняшний день концепция предполагает, что патология ГДЗ при БА является результатом неспецифического поражения [2,4,11,13]. Единство эмбрионального происхождения, тесная анатомическая взаимосвязь бронхиального дерева и органов пищеварения (общность иннервации и кровоснабжения) в определенной мере обуславливает вероятность возникновения функциональных изменений в одной из указанных систем при патологии в другой [7]. Многие исследователи отводят основную роль в формировании изменений в СО ГДЗ при БА персистенции в ней *Helicobacter pylori* [19,16,18]. Таким образом, особенности формирования и протекания патоморфологических процессов в ГДЗ у больных БА и роль *Helicobacter pylori* инфекции является актуальной проблемой у больных с сочетанной патологией.

Цель работы — исследовать морфологическое состояние СО ДПК у больных БА при *Helicobacter pylori*-ассоциированной ЯБ ДПК.

Материалы и методы

Проведено одномоментное проспективное обследование 118 пациентов в возрасте от 18 до 64 лет. Все боль-

ные были поделены на 4 группы: 1 группу (основную) составили 58 больных с БА разной степени тяжести в сочетании с ЯБ ДПК; 2 группу — больные с БА без ЯБ (n=35); 3 группу — больные с ЯБ ДПК изолированного течения (n=25), 4 (контрольную) группу составили *Helicobacter pylori*-негативных пациента, не имеющие гастродуоденальной патологии.

Всем пациентам проведено клинко-эндоскопическое исследование гастродуоденальной зоны с оценкой клинической гастроэнтерологической симптоматики и морфологическим анализом биоптатов СО ДПК (с использованием гистологических, гистохимических и морфометрических методов). Исследование одобрено Локальным Этическим комитетом ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, г.Томска (решение № 858 от 29.09. 2008г.). Все участники подписывали добровольное информированное согласие на участие в нём.

Для статистического анализа использовались непараметрические методы: описательная статистика в случае с негауссовским распределением представлена как медиана, 25 и 75 квартиль, независимые группы сравнивались тестами Манна-Уитни, статистические данные вида $X \pm m$ представлены в виде ошибки среднего. Проверка на нормальность проводилась по методу Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Корреляционные связи между переменными оценивались методом Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Гистологическое исследование выявило у 43% больных ЯБ ДПК в сочетании с БА *Helicobacter pylori* — контаминацию СО ДПК, в то время как у больных «чистой» ЯБ ДПК *Helicobacter pylori* в исследуемом материале отсутствовали ($p_{1-3} = 0,0004$). При этом *Helicobacter pylori*-инфицирование СО ДПК у больных с сочетанной патологией сопровождалось частым (50%) развитием активного дуоденита (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости патоморфологических изменений СО ДПК у больных БА в сочетании с ЯБ ДПК (%)

Патоморфологические изменения СО ДПК	1 группа БА+ЯБ	2 группа БА	3 группа ЯБ	4 группа	p-level
Активный дуоденит	50	27	14,2	0	$p_{1-2}=0,05$ $p_{1-4}=0,007$ $p_{1-3}=0,07$
Дисрегенераторная гиперплазия	86	80	57,1	66	-
Дисплазия	0	0	14	0	-
Лимфатические фолликулы	30	36	0	0	$p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,004$
Фиброз	0	18	0	0	-
Бокаловидные клетки	100	100	100	100	-
Желудочная метаплазия	38	36	14,2	20	$p_{1-3}=0,03$
<i>Helicobacter pylori</i>	43	45	0	0	$p_{1-3}=0,0004$

Таким образом, изучение патоморфологической картины СО ДПК показало, что у больных ЯБ ДПК в сочетании с БА на фоне процессов дисрегенераторной гиперплазии, желудочной метаплазии и увеличения количества лимфатических фолликулов выявлена вы-

Эта взаимосвязь подтверждается прямой корреляционной зависимостью суммарной клеточности с лимфоцитами ($r=+0,79$, $p=0,001$) и плазмócитами ($r=+0,70$, $p=0,007$). Другие клеточные элементы (эозинофилы, нейтрофилы, тучные) встречались реже и были сопоставимы в процентном соотношении во всех изучаемых группах. Активность дуоденита положительно коррелировала с нейтрофильной инфильтрацией ($r=+0,75$, $p=0,002$). Лимфо-плазмócитарное соотношение сохраняло стереотипные черты во всех изучаемых группах и характеризовалось незначительным преобладанием плазмócитов над лимфоцитами (1/1,4; 1/1,3; 1/1,2 и 1/1,2, соответственно). Выявлено перераспределение соотношения нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов в составе воспалительного инфильтрата в СО ДПК в сторону увеличения эозинофилов по сравнению с антральным и фундальным отделами желудка во всех изучаемых группах (табл. 3).

Такая закономерность свидетельствует о разном типе иммунного воспаления в СО желудка и ДПК и является подтверждением большей «иммунологической вооруженности» ДПК. Перераспределение соотношения эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов в сторону увеличения эозинофилов по сравнению с антральным отделом желудка свидетельствует об активном иммунном воспалении, механизм которого отличается от *Helicobacter pylori*-ассоциированного воспаления в антральном отделе желудка.

Методы корреляционного и дисперсионного анализа показали отрицательную связь лимфо-плазмócитарных элементов с уровнем IgG к *Helicobacter pylori* ($r=-0,71$, $p=0,012$), а также выявили, что суммарная клеточность инфильтрата и активность дуоденита не зависят от инфицированности СО ДПК *Helicobacter pylori* и уровня сывороточных IgG к *Helicobacter pylori* ($p>0,05$).

Глобальные исследования, проведенные почти во всех странах мира, показали, что инфицированность населения *Helicobacter pylori* составляет от 30 до 80% в обследованных регионах [3,5,8]. Однако распространенность заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, встречается лишь в 10-15% случаев, поэтому, рассматривая воспалительные и иммунные ответы СО желудка и ДПК на инфекцию *Helicobacter pylori*, некоторые исследователи придают большое значение иммунной реакции организма «хозяина». Таким образом, не исключается, что выявленные изменения могут быть составной частью реакции СО ДПК на *Helicobacter pylori* инвазию.

Сравнительная характеристика показателей компьютерной морфометрии СО ДПК у обследованных больных Ме (Q₁:Q₃)

Кол-во клеток в 1 мм ²	1 гр.	%	2 гр.	%	3 гр.	%	4 гр.	%	p-level
Эозинофилы	100 (27:127)	7	101 (27:127)	7,5	123 (326:164)	11	59 (43:96)	11	$p_{1-2}=0,9$ $p_{1-3}=0,6$ $p_{1-4}=0,7$
Лимфоциты	469 (389:719)	35	515 (350:706)	33,8	341 (199:414)	35	469 (319:680)	39	$p_{1-2}=0,8$ $p_{1-3}=0,9$ $p_{1-4}=0,8$
Плазмócиты	653 (582:860)	49	671 (448:919)	55,1	430 (334:505)	44	601 (423:723)	48	$p_{1-2}=0,9$ $p_{1-3}=0,7$ $p_{1-4}=0,9$
Нейтрофилы	82 (80:147)	6	55 (42:197)	4	52 (49:59)	5	26 (22:32)	2	$p_{1-2}=0,07$ $p_{1-3}=0,05$ $p_{1-4}=0,03$ $p_{2-4}=0,1$ $p_{3-4}=0,2$
Тучные клетки	45 (2:147)	3	0 (0:86)	0	36 (9:80)	5	5 (5:5)	0,3	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-4}=0,01$ $p_{1-3}=0,7$ $p_{3-4}=0,007$
Суммарная клеточность	1524 (1124:1964)	100	405 (1141:1928)	100	977 (901:1201)	100	1315 (1156:1508)	100	$p_{1-2}=0,6$ $p_{1-3}=0,05$ $p_{2-3}=0,07$

сокая контаминация СО ДПК *Helicobacter pylori*. Причины этого феномена не ясны и требуют дальнейшего изучения. Однако, несмотря на частую контаминацию СО ДПК *Helicobacter pylori* у больных с сочетанной патологией, корреляционная связь активности дуоденита с бактериальным обсеменением отсутствовала ($r=+0,25$, $p=0,3753$), что соответствует литературным данным, согласно которым ведущим фактором в патогенезе дуоденальной язвы признается не прямое повреждающее воздействие *Helicobacter pylori* на эпителий ДПК, а опосредованное через влияние на регуляцию желудочной секреции с последующей гиперсекрецией соляной кислоты [25].

Изучение клеточного состава воспалительного инфильтрата СО ДПК показало увеличение суммарной клеточности воспалительного инфильтрата у пациентов с сочетанной патологией (табл. 2). При этом значительное преобладание в составе клеточного инфильтрата СО ДПК лимфо-плазмócитарного компонента являлось общим характерным признаком, который составил в 1-й группе 84%, во 2-й группе — 89%, в 3-й — 79% и в 4-й — 87% от суммарной клеточности.

Таблица 3
Перераспределение эозинофилов и нейтрофилов в фундальном, антральном отделах желудка и ДПК у обследованных больных Ме (Q₁:Q₃)

Отдел		1 группа БА+ЯБ		2 группа БА		3 группа ЯБ ДПК	
		Эозинофилы	Нейтрофилы	Эозинофилы	Нейтрофилы	Эозинофилы	Нейтрофилы
Ф	1	25 (0:43,5)	51 (19,5:105)	12 (0:192)	143 (80:308)	13,5 (9:24)	28,5 (10:54,5)
А	2	18 (2:55)	169 (50:290)	25 (0:43)	201,5 (56:287)	7 (4,6:24)	77 (61:143)
ДПК	3	100 (27:127)	82 (80:147)	101 (27:127)	55 (42:197)	123 (326:164)	52 (50:59)
p-level		$p_{1-3}=0,8$ $p_{2-3}=0,03$	$p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,04$	$p_{1-3}=0,2$ $p_{2-3}=0,02$	$p_{1-3}=0,3$ $p_{2-3}=0,04$	$p_{1-3}=0,5$ $p_{2-3}=0,005$	$p_{1-3}=0,03$ $p_{2-3}=0,05$

Примечания: Ф — фундальный отдел желудка, А — антральный отдел желудка, ДПК — двенадцатиперстная кишка.

Выявленные нами изменения в СО ГДЗ могут быть составной частью системного поражения слизистых при БА. Об этом свидетельствует и тот факт, что характер воспалительных изменений в СО ГДЗ у больных БА во многом повторяет картину в СО бронхиального дерева: аккумуляция мононуклеаров, активация тучных клеток, увеличение эозинофилов [23,25]. Таким образом, у больных ЯБ ДПК в сочетании с БА выявлена высокая контаминация СО ДПК *Helicobacter pylori* на фоне процессов дисрегенераторной гиперплазии, желудочной метаплазии, увеличения количества лимфо-

титических фолликулов и роста суммарной клеточности инфильтрации СО ДПК, обусловленной лимфоплазмоцитарным компонентом, а также перераспределение соотношения эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов в сторону увеличения эозинофилов. Данные изменения свидетельствуют об активном иммунном воспалении и определяют одну из особенностей течения *Helicobacter pylori* инфекции у больных БА. Одним из вероятных факторов, определяющих сочетание ЯБ ДПК с БА, является хроническое гиперергическое воспаление и выраженные структурные изменения СО ДПК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Трида-Х, 1998. — 496 с.
2. Бирг Н.А. Гастродуоденальные язвы в пульмонологии: клиничко-экспериментальное исследование. — Чебоксары: Чуваш, 2000. — 186 с.
3. Василенко В.Х., Шептулин А.А. Язвенная болезнь. — М.: Медицина, 1997. — 228 с.
4. Гембицкий Е.В., Кирилов С.М., Ломоносов А.В. Заболевания пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой. // Клиническая медицина. — 2000. — №3. — С. 54-57.
5. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007). — Пер. с англ. — М.: АТМОС-ФЕРА, 2008. — 108 с.
6. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения. — М.: Медицина, 1996. — 515 с.
7. Денисов Н.Л., Саржевский Н.Л., Устьянский Е.О. Клинические аспекты хронической патологии, связанной с системой слизистых оболочек организма. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1995. — №3 (прилож 1). — С. 76-79.
8. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Хронический гастрит: современное представление, принципы диагностики и лечения // Русский медицинский журнал. — 2001. — №1. — С. 54-60.
9. Илюхина Л.Н., Красавина Н.П., Башкатов В.А. Клинические и эндоскопические особенности поражения гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2010. — Т. 99. №8. — С. 72-74.
10. Калинина Е.П., Колганова Л.А., Фурман И.Е., и др. О сочетании поражении слизистых оболочек бронхов и желудочно-кишечного тракта при atopическом синдроме и крапивнице. // Пульмонология. — 1994. — №4. — С.37-42.
11. Кириллов С.М. Патология пищеварительной системы у больных с бронхиальной астмой: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1997. — 25 с.
12. Корабельников Д.И., Чучалин А.Г. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания органов пищеварения. // Пульмонология. — 2002. — №5. — С. 87-92.
13. Маев И.В., Воробьев Л.П., Бусарова Г.А. Состояние органов пищеварения при хроническом бронхите, бронхиальной астме и эмфиземе легких. // Пульмонология. — 2002. — №4. — С.83-92.
14. Наумов С.Ю., Эрдес С.И., Попова И.В., Жуков В.Н.

Частота инфицированности *Helicobacter pylori* у больных с бронхиальной астмой. // Бюллетень сибирской медицины. — 2005. — Прил. 2. — С. 108-109.

15. Новикова А.В., Климанская Е.В., Шершневская А.Ф. Иммуноморфология слизистой оболочки бронхов и гастродуоденальной зоны у детей с сочетанной патологией бронхов и желудочно-кишечного тракта. // Архив патологии. — 1996. — №6. — С.12-16.
16. Плейко Р.И. Клеточные и тканевые реакции в слизистых оболочках дыхательного и пищеварительного каналов при бронхиальной астме: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2005. — 42 с.
17. Чамсутдинов Н.У., Убусаев А.А., Атаев Р.Г. Состояние слизистой желудочно-кишечного тракта у больных бронхиальной астмой. // Пульмонология. — 2002. — С.32-35.
18. Чернявская Г.М. Поражение гастродуоденальной системы при бронхиальной астме (клинические и патоморфологические аспекты): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2004. — 57 с.
19. Чернявская Г.М., Белобородова Э.И., Перевозчикова Т.В. и др. Клинико-иммунологические сопоставления при изучении эрозивных поражений гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой. // Бюллетень сибирской медицины. — 2003. — №1. — С. 39-45.
20. Чернявская Г.М., Белобородова Э.И., Плеханова Е.В., Поздняков Р.А. Клинико-эндоскопические особенности язвенных поражений гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой. // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. — 2001. — №12-13. — С. 39-42.
21. Чернявская Г.М., Белобородова Э.И., Устюжанина Е.А. и др. Особенности течения эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны при бронхиальной астме. // Клиническая медицина. — 2007. — №11. — С. 23-26.
22. Чучалин А.Г., Грачева Н.М., Колганова Н.А. и др. Поражение органов пищеварения у больных бронхиальной астмой. // Материалы XXV ежегодной научной сессии ЦНИИ Гастроэнтерологии. — М., 1997. — С.79.
23. Caffarelli C., Deriu F.M., Terz V. Gastrointestinal symptoms in patients with asthma. // Arch. dis. child. — 2000. — Vol. 82. — P. 131-135.
24. Jass J.R. Role of intestinal metaplasia in histogenesis of gastric cancer. // J. Clin. Path. — 1980. — Vol. 33. — P. 801-810.
25. Park H.S., Kim H.S., Jang H.J. Eosinophilic gastroenteritis associated with food allergy and bronchial asthma. // J. Korean med. Sci. — 1995. — Vol. 10(3). — P. 21-69.

Информация об авторах: Максименко Галина Викторовна — врач пульмонолог, к.м.н., 634034, Томск, ул. Котовского, 19, тел. (3822) 413296, e-mail: mgv2006@mail.ru; Чернявская Галина Михайловна — профессор кафедры, д.м.н., профессор, 634063, Томск, ул. И.Черных, 96, тел. (3822) 533047, e-mail: chernyavskayag@mail.com; Белобородова Эльвира Ивановна — профессор кафедры, д.м.н., профессор, тел. (3822) 646643, e-mail: belobekaterina@yandex.ru; Калачева Татьяна Петровна — ассистент кафедры, к.м.н., тел. (3822) 667887, e-mail: tatyana-kalachyova@yandex.ru; Ли Наталья Анатольевна — врач-эндоскопист, 634050, Томск, ул. Ленина, 115, e-mail: nat.an.li@mail.ru.

ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ПОДВОДНЫХ РАБОТ НА СОСТОЯНИЕ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ И ЭРИТРОЦИТАРНУЮ СИСТЕМУ ВОДОЛАЗОВ

Евгений Георгиевич Мирошников, Ольга Николаевна Мирошникова

(Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН, Владивосток, директор — акад. РАН А.В. Адрианов, отдел гипербарической физиологии и водолазной медицины, зав. — к.м.н. Е.Г. Мирошников)

Резюме. Проведено поликардиографическое исследование и анализ показателей красной крови у 148 водолазов. Зависимость содержания гемоглобина в крови от интенсивности подводных работ выражается двухфазовой кривой. Первая фаза (интенсивность подводных работ — до 200 часов в год) состоит в снижении содержания гемоглобина в крови и соотносится с периодом формирования у водолазов повышенной постнагрузки на сердце. Вторая фаза (интенсивность подводных работ — больше 200 часов в год) характеризуется нормализацией концентрации гемоглобина в крови и соотносится с этапом развития изометрической гиперфункции сердца и перестройкой кровообращения по гипокинетическому типу. Предполагается, что восстановление концентрации гемоглобина при высокой интенсивности подводных работ представляет компенсаторный механизм поддержания равновесия O_2/CO_2 в измененной кардиогемодинамической ситуации.

Ключевые слова: водолазы, кардиогемодинамика, гемоглобин, эритроциты.

THE INFLUENCE OF INTENSITY OF UNDERWATER WORKS ON THE STATE OF CARDIOHEMODYNAMICS AND ERYTHROCYTIC SYSTEM IN DIVERS

E.G. Miroshnikov, O.N. Miroshnikova

(A.V. Zhirmunsky Institute of Marine Biology of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia)

Summary. We performed polycardiographic research and analysis of red blood parameters in 148 divers. The divers were divided into four groups according to the intensity of underwater works — under 100, 101-200, 201-300, more 300 hours of underwater work per year. We established decreasing of hemoglobin concentration in groups with less than 200 hours per year. Imbalance between actual and proper meanings of the majority of cardiohemodynamics indices is discovered in groups with more 200 hours underwater work per year. Recovery of hemoglobin concentration in groups more 200 hours correlates with the stage of the heart isometric hyperfunction development and reorganization of blood circulation into hypokinetic type and also with development of biosystem disarrangement signs. We supposed that this process is the compensatory mechanism for holding up of balance O_2/CO_2 in the changed cardiohemodynamics situation.

Key words: diver, cardiohemodynamics, hemoglobin, erythrocytes.

Наиболее общим интегральным показателем уровня адаптации водолазов, как и лиц других профессий, считается состояние энергетических процессов, которое может быть выражено через соотношение между потреблением организмом кислорода и выведением углекислоты. Физиологическими системами, обеспечивающими равновесие O_2/CO_2 , являются внешнее дыхание, кровообращение и транспорт кислорода эритроцитами [1, 5]. Совокупность изменений, происходящих в этих системах в течение профессиональной деятельности водолазов, включает увеличение легочной вентиляции [4], формирование кардиогемодинамического стереотипа, характерного для повышенной постнагрузки на сердце [1, 2, 9], и гипербарическую анемию [6,7,8]. К сожалению, информация о координации указанных преобразований, как и зависимости от степени нагрузки, имеет существенные пробелы.

В настоящем сообщении анализируется соотношение показателей кардиогемодинамики и эритроцитарной системы водолазов при различной интенсивности подводных работ.

Материалы и методы

Материалом для исследования служили индивидуальные карты ежегодных водолазно-медицинских комиссий 148 водолазов гражданских учреждений Владивостока, выполняющих подводные спуски на малых и средних глубинах (до 60 м) с использованием для дыхания сжатого воздуха. По интенсивности подводных работ водолазов ранжировали на четыре группы — до 100, 101-200, 201-300 и больше 300 спусковых часов в год. Число водолазов, входивших в каждую группу — 30, 29, 58 и 31 человек. Контрольную группу составляли 89 мужчин морских профессий, чей труд не был связан с выполнением подводных работ. Возраст водолазов и лиц контрольной группы — от 20 до 50 лет. Все участники исследования подписывали протокол добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Состояние кардиогемодинамики оценивали поликардиографическим методом. Запись поликардиограммы (электрокардиограмма, фонокардиограмма и реограммы аорты) осуществляли с помощью 6-канального кардиополиграфа П64-01. По полученным данным определяли показатели центральной гемодинамики, фазовой структуры сердечного цикла, сократительной функции левого желудочка. Из суммы показателей от-

бирали шесть наиболее информативных признаков, которые использовали в качестве индикаторов основных преобразований, происходящих в системе кровообращения водолазов. В их число вошли частота сердечных сокращений (ЧСС), ударный объем (УО), минутный объем кровообращения (МОК), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), фаза изометрического сокращения систолы левого желудочка сердца (ИС) и расход энергии на продвижение 1 литра крови по сосудистому руслу (РЭ). Для найденных показателей рассчитывали должные величины и определяли степень отклонения от них фактических данных. За норму принимали колебания в рамках $\pm 10\%$. Перечень исследуемых характеристик эритроцитарной системы включал концентрацию гемоглобина в крови (Hb), число эритроцитов, содержание Hb в одном эритроците, цветовой показатель и скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Определяли средние значения показателей, а также распределение отклонений в сторону их увеличения или уменьшения в исследуемых группах.

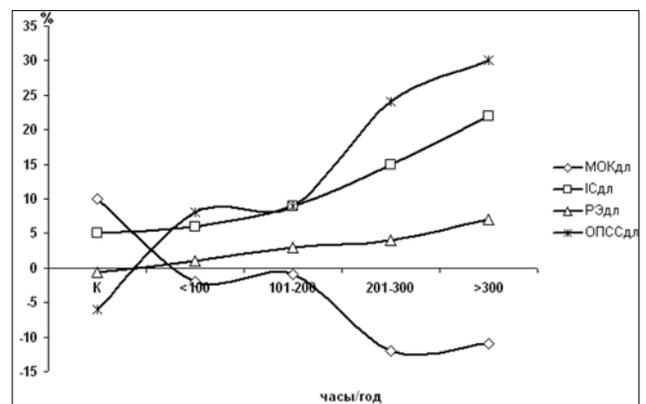


Рис. 1. Степень отклонения фактических значений показателей кардиогемодинамики от должных величин в зависимости от интенсивности подводных работ. МОК — минутный объем кровообращения, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, ИС — фаза изометрического сокращения, РЭ — расход энергии на продвижение 1 л крови.

По вертикали — отклонение значения показателей от должных величин (%), по горизонтали — интенсивность подводных работ (количество часов в год). За норму приняты отклонения в рамках $\pm 10\%$.

Таблица 1

Величина показателей кардиогемодинамики водолазов в зависимости от интенсивности подводных работ

Показатель	Контроль	Интенсивность подводных работ, часы/год			
		< 30	101-200	201-300	> 31
n	89	30	29	58	31
ЧСС	63,3±0,91	62,4±0,83	62,2±0,98	61,7±0,87	63,3±1,02
УО	80,3±0,79	80,7±0,85	79,4±1,07	77,5±0,97*	75,1±1,50*
МОК	5,3±0,06	5,2±0,08	5,0±0,09*	4,8±0,04**	4,8±0,11**
ОПСС	1308±17,2	1375±20,0*	1438±27,1**	1533±23,6**	1595±38,2**
IC	0,035±0,0008	0,036±0,0011	0,039±0,0016*	0,043±0,0012**	0,047±0,0017**
РЭ	11,1±0,062	11,6±0,093**	11,7±0,121**	12,1±0,093**	12,3±0,116**

Примечание: n — число человек в группе; ЧСС — частота сердечных сокращений (уд/мин), УО — ударный объем (мл), МОК — минутный объем кровообращения (л/мин), ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов (дин/с/см⁵), IC — фаза изометрического сокращения (с), РЭ — расход энергии левым желудочком на продвижение 1 л крови (Вт/л). * p<0,05, ** — p<0,01.

Статистическая значимость различий средних величин показателей кардиогемодинамики и эритроцитарной системы между группами оценивалась по t-критерию Стьюдента, а распределения отклонений — по угловому преобразованию Фишера. Обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез p=0,05.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена динамика изменений абсолютных величин показателей, которые были выбраны в качестве индикаторов процессов, происходящих в сердечно-сосудистой системе водолазов, в зависимости от интенсивности подводных работ. Частота сердечных сокращений (ЧСС) при различной интенсивности подводных работ сохранялась на одном уровне. Вместе с тем, по мере повышения интенсивности подводных работ ударный объем (УО) и минутный объем кровообращения (МОК) снижались. Статистическая значимость различий величин этих показателей с контролем обнаруживалась, соответственно, начиная с классов 201-300 и 100-200 ч/год. Наиболее ранними отклонениями, которые регистрировались уже при интенсивности подводных работ меньше 100 ч/год, являлись увеличение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и расхода энергии на продвижение крови по сосудистому руслу (РЭ). В фазовой структуре сердечного цикла водолазов при интенсивности подводных работ 100-200 ч/год и более регистрировалось удлинение фазы изометрического сокращения (IC).

На рисунке 1 величина наблюдаемых изменений выражена в процентах к контролю. В то время как фактические значения расхода энергии при всех градациях интенсивности подводных работ оставались в области должных величин, значения МОК, ОПСС и IC в интервалах 201-300 и больше 300 ч/год выходили за ее пределы, что указывает на формирование явлений дисбаланса в кардиогемодинамике.

Анализ параметров красной крови показывает, что при интенсивности подводных работ меньше 100, 101-200 и 201-300 ч/год содержание гемоглобина в крови водолазов ниже, чем в контроле, тогда как число эритроцитов не изменено (табл. 2). Соответственно, в этом интервале содержание гемоглобина в эритроците, а также цветовой показатель у водолазов меньше. Величина СОЭ в продолжение всего периода наблюдения оставалась без изменений. При интенсивности подводных работ больше 200 ч/год происходило восстановление количества гемоглобина в крови до величин, близких к контролю.

Дополнительную информацию дает анализ распределения водолазов по величине концентрации гемоглобина и количеству эритроцитов в крови (рис. 2). Среди

водолазов с интенсивностью подводных работ меньше 100 и 101-200 ч/год наблюдается увеличение доли лиц с низкой концентрацией гемоглобина, как и с низким количеством эритроцитов в крови, однако в последующих классах число таких водолазов уравнивается с контролем.

Снижение МОК на фоне стабильного ритма сердца, как и увеличение ОПСС, являются характерными признаками кардиогемодинамического стереотипа, свойственного повышенной постнагрузке на сердце. Формирование данного стереотипа под влиянием систематического выполнения подводных погружений согласуется с наблюдениями других авторов [1, 2]. Судя по состоянию выбранных нами индикаторов происходящих преобразований, повышение постнагрузки на сердце у водолазов уравнивается компенсаторными процессами, обнаружение которых по мере роста интенсивности подводных работ осуществляется в следующем порядке: увеличение расхода энергии на продвижение крови по сосудистому руслу (увеличение РЭ), развитие изометрической гиперфункции сердца (удлинение фазы IC в структуре сердечного цикла), перестройка гемодинамики по гипокинетическому типу (уменьшение МОК).

Сопоставление параметров кардиогемодинамики и эритроцитарной системы показывает, что уменьшение концентрации Hb в крови, наблюдаемое при интенсивности подводных работ менее 100 и 101-200 ч/год, синхронизировано с формированием повышенной постнагрузки на сердце, компенсируемой ростом расхода энергии на продвижение крови по сосудистому руслу. Восстановление концентрации Hb в крови, которое соответствует интенсивности подводных работ 201-300 и больше 300 ч/год, происходит на фоне формирования изометрической гиперфункции сердца и перестройки гемодинамики по гипокинетическому типу. Кроме того,

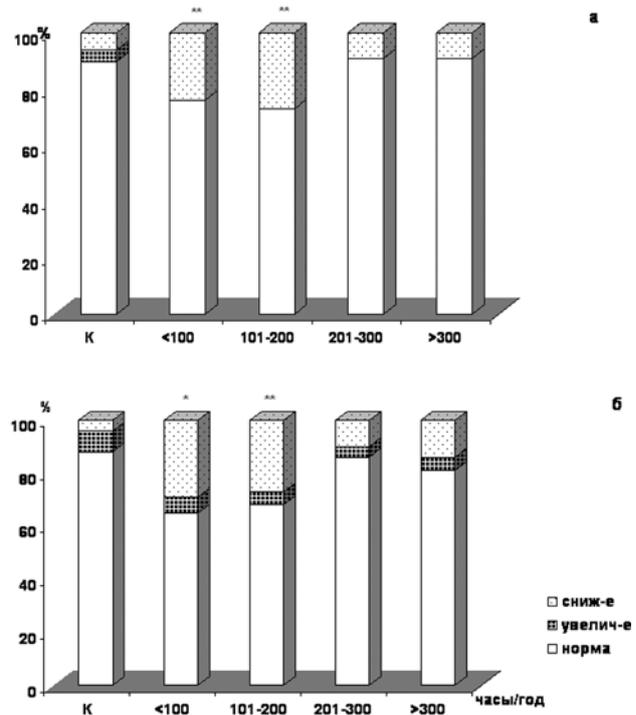


Рис. 2. Распределение водолазов по показателям красной крови (%) в зависимости от интенсивности подводных работ: а — по величине концентрации гемоглобина в крови, б — по количеству эритроцитов в крови. * P

Показатель	Контроль	Интенсивность подводных работ, часы/год			
		<	101-200	201-300	>
n	89	30	29	58	31
Содержание Hb в крови, г/л	151±1,2	141±2,21*	142±1,95*	146±1,48*	148±1,92
Число эритроцитов, 10 ¹² /л	4,35±0,038	4,20±0,081	4,26±0,077	4,49±0,051	4,38±0,076
Содержание Hb в эритроците, пг	34,7±0,24	33,8±0,54	33,6±0,47*	32,7±0,36*	33,9±0,48
Цветовой показатель, отн. ед.	1,05±0,01	1,01±0,016*	1,00±0,014*	0,98±0,011*	1,02±0,015
СОЭ, мм/ч	3,8±0,13	3,9±0,33	4,6±0,54	4,6±0,52	3,5±0,22

Примечание: n — число человек в группе; Hb — гемоглобин, СОЭ — скорость оседания эритроцитов; * P ≤ 0,05.

на этом этапе выявляются признаки рассогласования функционирования сердечно-сосудистой системы, выражающиеся в значительном отклонении значений показателей кардиогемодинамики от их должных величин.

Таким образом, зависимость содержания гемоглобина в крови от интенсивности подводных работ выражается двухфазовой кривой. Умеренное снижение концен-

трации гемоглобина в крови, наблюдаемое на первом этапе, является одним из признаков гипербарической анемии, развивающейся у большинства водолазов в качестве адаптивной реакции на избыточное поступление в организм кислорода [1]. Механизм последующего восстановления содержания гемоглобина в крови водолазов не известен. В плане настоящего исследования важно то, что оно осуществляется в условиях снижения сократительной функции сердца. Для объяснения данного явления, по-видимому, следует обратиться к концепции эффекторного интеграла, по которой поддержание гомеостаза имеет в своей основе мультипараметрические механизмы, так что рассогласование одной системы оказывается сопряженным с взаимозамещающей активацией другой [3]. Следовательно, восстановление содержания гемоглобина в крови на этапе проявления признаков рассогласования в сердечно-сосудистой системе водолазов может рассматриваться как компенсаторный механизм поддержания равновесия O₂/CO₂ в измененной кардиогемодинамической ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуляр С.А., Ильин В.Н. Современные концепции адаптации организма человека к гипербарии и его реадaptация после декомпрессии // Физиол. журн. (Киев). — 1990. — Т. 36. №4. — С. 105-114.
2. Мирошников Е.Г. Сердечно-сосудистая система водолазов // Вестник ДВО РАН. — 2005. — №1. — С. 83-90.
3. Новосельцев В.Н. Теория управления и биосистемы: анализ сохраняемых свойств. — М.: Наука, 1978. — 319 с.
4. Титков С.И., Уставщиков В.Л., Кругляк А.Е. Отдаленные последствия длительного пребывания человека в гипербарических условиях // Авиакосмич. и экологич. медицина. — 1992. — Т. 26. №1. — С. 13-15.
5. Яковлев Г.М., Карлов В.А., Дьяконов М.М., Дикань В.Г. Типы кровообращения здорового человека: нейрогуморальная регуляция энергетического метаболизма в условиях ос-
- новного обмена // Физиол. журн. (Киев). — 1991. — Т. 37. №4. — С. 88-104.
6. Bozzini C.E., Barcelo A.C., Conti M.I., Alippi R.M. Enhanced hypoxia-stimulated erythropoietin production in mice with depression of erythropoiesis induced by hyperoxia // High. Alt. Med. Biol. — 2003. — Vol. 4. №1. — P. 73-79.
7. Foster G.E., Shell A.W. The human diving response, its function and its control // Scand. J. Med. Sci. Sports. — 2005. — Vol. 15. №1. — P. 3-12.
8. Thorsen E., Haave H., Hofso D., Ulvik R.J. Exposure to hyperoxia in diving and hyperbaric medicine — effects on blood cell counts and serum ferritin // Undersea Hyperb. Med. — 2001. — Vol. 28. №2. — P. 57-62.
9. Wilmshurst P. Cardiovascular problems in diver // Heart. — 1998. — Vol. 80, №6. — P. 537-538.

Информация об авторах: Мирошников Евгений Георгиевич — к.м.н., заведующий отделом, e-mail: dvovmc@gmail.com, тел. (423)2310674; Мирошникова Ольга Николаевна — к.б.н., научный сотрудник, e-mail: dvovmc@gmail.com, тел. (423) 2310674.

© РЕШИНА И.В. — 2013

УДК: (616.381-009.7-02:616.37-002.2)-085.355

НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВОВ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Ирина Витальевна Решина

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н., проф. А.Н. Калягин)

Резюме. В открытом проспективном исследовании приняли участие 83 больных с хроническим панкреатитом неблагоприятного течения и 68 — с благоприятного. Анализировалась встречаемость различных длительно действующих факторов риска хронического панкреатита в оценки вероятности развития рецидивов. Наибольшее значение в развитии рецидива хронического панкреатита имеет предшествующий острый панкреатит (OR=4,5, AR=35,5%, $\chi^2=20,838$, P<0,001), регулярное употребление жирной пищи в удвоенных количествах (OR=3,3, AR=10,1%, $\chi^2=3,168$, P<0,038), наследственная отягощённость по заболеваниям органов пищеварения в семье (OR=1,5, AR=21,2%, $\chi^2=3,947$, P<0,019).

Ключевые слова: хронический панкреатит, долговременные факторы риска, рецидивы, прогрессирование заболевания.

SOME RISK FACTORS OF RECURRENCE OF CHRONIC PANCREATITIS

I.V. Reshina

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. In an open prospective study there have been involved 83 patients with chronic pancreatitis with unfavorable course of disease and 68 patients with favorable course. The incidence of occurrence of various risk factors of long term chronic pancreatitis in estimating the probability of relapse has been analyzed. The highest value in the development of relapse of chronic pancreatitis has previous acute pancreatitis (OR = 4,5, AR = 35,5%, $\chi^2 = 20,838$, $P < 0.001$), regular consumption of fatty foods in quantities doubled (OR = 3,3, AR = 10,1%, $\chi^2 = 3,168$, $P < 0.038$), family history of diseases of the digestive organs (OR = 1,5, AR = 21,2%, $\chi^2 = 3,947$, $P < 0.019$).

Key words: chronic pancreatitis, long-term risk factors, recurrence, disease progression.

Среди заболеваний органов пищеварения, не малую долю (5,1-9,0%) составляет хронический панкреатит (ХП) [1-7, 9]. Интерес к данной патологии в последние годы значительно возрос, связано это с повсеместным ростом заболеваемости ХП в мире, и особенно, в Российской Федерации.

Исходя из действующих классификаций ХП, среди факторов риска и причин условно выделяют две большие группы: эндогенные и экзогенные факторы [8, 11]. Самым значимым экзогенным фактором, влияющим на развитие и течение хронического панкреатита, является употребление алкоголя, на долю которого, по различным литературным данным, приходится 55-80% всех случаев. Самыми распространенными эндогенными факторами считаются заболевания гепато-билиарной системы и наследственно-генетические факторы. В отдельности они достаточно изучены, но мало сведений об их комплексном влиянии на прогноз и исход заболевания. Отсутствуют достоверные сведения о частоте сочетаемости тех или иных факторов и их взаимном влиянии.

Цель исследования: оценить роль долговременного воздействия различных факторов риска в развитии рецидивов ХП.

Материалы и методы

Проведено открытое проспективное исследование больных с установленным диагнозом хронического панкреатита [10, 11]. Пациенты включались в исследование в гастроэнтерологическом отделении МАУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска» и в поликлиниках г. Иркутска.

Критерии включения:

1. Возраст 18-75 лет
2. Подписанное информированное согласие на обработку персональных данных
3. Верифицированный хронический панкреатит
4. Согласие на посещение обучающих занятий в гастрошколе

Критерии исключения:

1. Декомпенсированные хронические заболевания: ИБС, СД, цирроз печени, ХОБЛ
2. Прогрессирующие онкологические заболевания
3. Возраст моложе 18 и старше 75 лет
4. Отказ от участия в исследовании
5. Острый панкреатит в анамнезе за последние 6 месяцев.

Всего на начало исследования включено 154 человека, 3 из которых после рандомизации от дальнейшего исследования отказались. Исследование закончили 151 человек, что составляет 98% от числа включенных в программу, из них 78 (51,66%) женщин, 73 (48,34%) мужчины. Средний возраст мужчин составил $53,67 \pm 3,7$ лет, средний возраст женщин — $55,52 \pm 2,94$ года.

Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа — неблагоприятного течения ХП ($n=83$), и 2-я группа — благоприятного течения ($n=68$). Критерием неблагоприятного течения принята необходимость в госпитализации или продолжительного амбулаторного лечения по поводу обострения ХП в течение года наблюдения. Группы сопоставимы по полу и возрасту.

Проведение данного клинического исследования одобрено локальным этическим комитетом МАУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска». Поправок к исходному протоколу исследования не было. Все больные подписывали протокол добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Согласно разработанной анкеты проведен подробный анализ факторов риска ХП и факторов, влияющих на прогрессирование и прогноз. При выяснении анамнеза подробно выявлялись возможные этиологические факторы согласно классификации TAGER-O, адаптированные к региону проживания.

Курение. Курящими принято считать лиц, стаж курения у которых более 2 лет, а так же лиц, которые бросили курить, но с момента бросания не прошло 12 мес.

Употребление алкоголя. Для выявления употребления алкоголя использовалось несколько различных опросников: 1) «AUDIT», состоит из 10 вопросов, ответы оцениваются по балльной системе (0-7 баллов — проблемы отсутствуют, 8-10 баллов — слегка повышенный уровень риска, 11-14 баллов — явно повышенный уровень риска, 15-19 баллов — высокий уровень риска, 20-40 баллов — очень высокий уровень риска); 2) «CAGE», состоящий из 4-х вопросов, положительный ответ на 2 вопроса, позволяет предположить наличие у больного проблем, связанных с употреблением алкоголя. Для алкогольного ХП общепринятым считается ежедневное употребление алкоголя более 80 г/сут для мужчин и более 40 г/сут для женщин в течение 10 лет и более. Мы в своем исследовании использовали усредненную градацию: пьющими принято считать лиц, употребляющих алкоголь (этанол) в дозе 2 и более дринок в день для женщин (доза, превышающая допустимую в 2 раза) и 4 и более дринок в день для мужчин (доза аналогично превышает допустимую для мужчин в 2 раза).

Употребление жирной пищи. Пациентам предлагалось составить приблизительный рацион питания за несколько дней, после чего высчитывалось среднее количество жира в рационе за сутки. Превышение на 15 г жира в рационе и более для женщин, и на 20 г и более для мужчин, расценивалось как предпочтение жирной пищи.

Прием панкреатотоксичных лекарственных препаратов. Учитывались курсы терапии и/или постоянный прием лекарственных средств по поводу других заболеваний с применением тиазидных диуретиков, сульфаниламидов, цитостатиков, антибиотиков группы тетрациклина, эстрогеноподобных препаратов, фенацетина, их длительность и возможная взаимосвязь с развитием ХП.

Химические факторы воздействия и токсины. Учитывалась работа на химическом производстве, длительный контакт в быту с отдельными органическими и неорганическими химическими соединениями.

Анамнезическим путем проанализирована возможная связь хронического панкреатита с перенесенным острым панкреатитом, операциями на органах брюшной полости; проведением лучевой терапии по поводу опухолей ЖКТ, органов малого таза, левой молочной железы, левого легкого (т.е. таких локализациях, в зоне облучения которых, в срез может попасть ПЖ; проведением химиотерапии (при любой локализации опухолей); длительным прогрессирующим течением сахарного диабета; вирусными заболеваниями; нарушением скорости клубочковой фильтрации; так же выявлялись факторы наследственной предрасположенности: ХП у родственников первой линии родства, другие заболевания ЖКТ или СД в семье. Пациентов с доказанными мутациями генов в нашем исследовании не было.

Всем пациентам проведена липидограмма с обязательным определением уровня общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), с целью выявления возможной гиперлипидемии и ее типа; проведено исследование кальция в сыворотке крови, с целью выявления гиперкальциемии, а так же для подтверждения или исключения аутоим-

мунного ХП были определены аутоантитела к нативной ДНК, антиядерные АТ. При анализе результатов уровень ОХ выше 5,0 ммоль/л расценивался, как гиперлипидемия. Повышенным считался уровень ЛПНП выше 2,5 ммоль/л. Гипертриглицеридемия расценивалась при уровне ТГ выше 1,7 ммоль/л. Уровень кальция выше 2,5 ммоль/л, принято считать гиперкальциемией. Выявление аутоантител в диагностически значимом титре, расценивалось, как положительный результат.

Как возможные факторы прогрессирования или утяжеления течения рассматривались морфологически подтвержденные данные о наличии аномалии строения ПЖ и/или ее протоков, обструкции протоков.

Как факторы прогрессирования оценивались: неполноценная схема лечения и выраженная абдоминальная боль, так неадекватная терапия ХП может приводить к переходу заболевания в латентное течение и постоянно-прогрессирующим морфологическим изменениям в ткани ПЖ, а интенсивная абдоминальная боль, возникающая при обострениях ХП, сопровождается высокой концентрацией тканевых провоспалительных цитокинов, что так же приводит к утяжелению выраженности морфологических изменений в поджелудочной железе и тем самым способствует прогрессированию заболевания.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы STATISTICA

Оценка роли различных факторов риска

ФР	1 группа %, (n=83)	2 группа %, (n=68)	OR, доли	AR, %	Критерий Хи-квадрат
Алкоголь дринки	30,1 (25) [95%ДИ 18,2-42,0]	23,5 (16) [95%ДИ 11,4-35,6]	1,28	6,6	0,522 P=0,47
Алкоголь, АУДИТ	31,3 (26) [95%ДИ 19,3-43,3]	30,88 (21) [95%ДИ 17,7-44,1]	1,013	0,42	0,014 P=0,906
Алкоголь, CAGE	43,37 (36) [95%ДИ 30,5-46,2]	30,88 (21) [95%ДИ 17,7-44,1]	1,40	12,49	1,970 P=0,160
Курение	62,65 (52) [95%ДИ 50,1-75,2]	50,00 (34) [95%ДИ 35,7-64,3]	1,253	12,65	1,981 P=0,162
Жирная пища	31,25 (26) [95%ДИ 19,2-43,3]	48,52 (33) [95%ДИ 34,2-62,8]	0,64	-17,27	2,952 P=0,047
Жирная пища >2р	14,46 (12) [95%ДИ 5,3-23,6]	4,41 (3) [95%ДИ 0-10,3]	3,28	10,05	3,168 P=0,038
Заболевания органов пищеварения в семье	63,85 (53) [95%ДИ 51,4-76,3]	42,64 (29) [95%ДИ 28,5-56,8]	1,49	21,21	3,947 P=0,019
ХП в семье	21,68 (18) [95%ДИ 11,0-32,4]	16,17 (11) [95%ДИ 5,6-26,7]	1,34	5,51	0,419 P=0,517
Прием ЛС, токсичных для ПЖ	25,3 (21) [95%ДИ 14,0-36,6]	23,52 (16) [95%ДИ 11,4-35,7]	1,07	1,78	0,004 P=0,981
ОП в анамнезе	45,78 (38) [95%ДИ 32,9-58,7]	10,29 (7) [95%ДИ 1,6-19,0]	4,45	35,49	20,838 P<0,001
Операции на органах БП	15,66 (13) [95%ДИ 6,25-25,1]	10,29 (7) [95%ДИ 1,6-19,0]	1,52	5,37	0,529 P=0,467
СД	15,66 (13) [95%ДИ 6,25-25,1]	20,58 (14) [95%ДИ 9,0-32,2]	0,76	-4,92	0,328 P=0,367
Гиперхолестеринемия	55,42 (46) [95%ДИ 42,5-68,3]	44,11 (30) [95%ДИ 29,9-58,3]	1,26	11,31	1,485 P=0,223
Гипертриглицеридемия	84,34 (70) [95%ДИ 75,8-91,3]	79,41 (54) [95%ДИ 69,1-88,1]	1,06	4,93	0,328 P=0,567
↑ ЛПНП	40,96 (34) [95%ДИ 28,2-53,7]	33,82 (23) [95%ДИ 20,3-47,4]	1,21	7,14	0,536 P=0,464
↑ Са	12,04 (10) [95%ДИ 3,6-20,5]	16,18 (11) [95%ДИ 5,6-26,7]	0,74	-4,14	0,243 P=0,622
Абдоминальная боль	69,87 (58) [95%ДИ 58,0-81,8]	69,11 (47) [95%ДИ 55,9-82,3]	1,01	0,76	0,028 P=0,867
Вирусная этиология	7,23 (6) [95%ДИ 0,5-13,9]	1,47 (1) [95%ДИ 0-4,9]	4,92	5,76	1,652 P=0,199
Вредные факторы производства	4,82 (4) [95%ДИ 0-10,4]	7,65 (5) [95%ДИ 0-15,3]	0,63	2,83	0,095 P=0,757
Обструктивные факторы	6,02 (5) [95%ДИ 0-12,2]	1,47 (1) [95%ДИ 0-4,9]	4,095	4,55	1,013 P=0,314

7.0, Stat Soft, Inc. Для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных в независимых группах использовали хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Для каждого фактора риска рассчитывали относительный риск (OR) — отношение удельного веса случаев воздействия фактора риска в группе неблагоприятного течения к аналогичному числу в группе благоприятного течения, атрибутивный риск (AR) — разница удельного веса встречаемости фактора риска в группе неблагоприятного течения и встречаемости этого же фактора риска в группе благоприятного течения [7].

Результаты и обсуждение

В группе 1 количество человек, употребляющих алкоголь ежедневно в высокой дозе составило 25 (30,1%). Из них мужчин 13 (15,7%), женщин 12 (14,5%). Во 2 группе по указанной методике пьющими принято считать 16 (23,5%) человек, из них мужчин 6 (8,8%), женщин 10 (14,7%). Число лиц с явно повышенным и высоким риском наличия проблем с алкоголем по опроснику АУДИТ (11 баллов и более) в 1 группе составило 26 (31,3%), во второй группе 21 (30,9%). По опроснику CAGE количество лиц, ответивших положительно на 2 и более вопроса в 1 группе составило 36 (43,4%), во 2 группе 21 (30,9%).

В 1 группе курили 52 (62,7%) человека, из них мужчин 37 (44,6%), женщин 15 (18,1%). Во 2 группе курили — 34 (50,0%) человек, из них мужчин 20 (29,4%), женщин 14 (20,6%).

Таблица 1

В ходе проведения исследования проанализирована суточная потребность жиров, в группе 1 количество лиц чрезмерно употребляющих жирную пищу составило 26 (31,3%), из них мужчин 8 (9,6%), женщин 18 (21,7%). В группе 2 — 33 (48,5%) человек, из них мужчин 14 (20,6%), женщин 19 (27,9%). Отдельно взята категория лиц, употребляющая жирную пищу в 2 раза больше, чем реально требуется организму. В 1 группе выявлено 12 (14,5%), во 2 группе 3 (4,4%) человек.

В 1 группе 53 (63,9%) человек имели отягощенную наследственность по заболеваниям пищеварительной системы, во 2 группе — 29 (42,6%) человек. Наследственную отягощенность по ХП в 1 группе имели 18 (21,9%) человек, во 2 группе — 11 (16,2%) человек.

Регулярный или длительный прием лекарственных препаратов, обладающих панкреатотоксичным действием в 1 группе имелся у 21 (25,3%) человек, во 2 группе — у 16 (23,5%) человек. По группам препаратов: в 1 группе 14 (66,7%) человек принимали тиазидные диуретики, 5 (23,8%) — НПВП, 1 (4,8%) — цитостатики, 1 (4,8%) — антибактериальные препараты. Во 2 группе 8 (50,0%) человек принимали тиазидные диуретики, 6 (37,5%) — НПВП, 1 (6,2%) — цитостатики, 1 (6,25%) — ГКС.

Перенесенный острый панкреатит в анамнезе в 1 группе наблюдался у 38 (45,8%) человек, во 2 группе — у 7 (10,3%) человек.

Оперативные вмешательства на органах брюшной полости в анамнезе: в 1 группе операции были у 13 (15,7%), во 2-й группе — у 7 (10,3%)

человек. В том числе у 1 (1,2%) пациента в 1 группе была выполнена панкреато-дуоденальная резекция.

Наличие сахарного диабета, как утяжеляющего фактора, в 1 группе выявлено у 13 (15,7%), во 2-й группе — у 14 (20,6%) человек. Кроме этого, в 1 группе у 2 (2,4%) человек было определено нарушение гликемии натощак.

Гиперхолестеринемия выявлена у 46 (55,4%) пациентов 1 группы, и у 30 (44,1%) 2-ой группы. Гипертриглицеридемия выявлена у 70 (84,3%) и у 54 (79,4%) человек, соответственно. Повышение уровня ЛПНП у пациентов 1 группы выявлено у 34 (41,0%), у пациентов 2 группы — у 23 (33,82 %) человек.

Гиперкальциемия выявлена у 10 (12,04%) пациентов 1 группы, и у 11 (16,18%) — 2 группы.

Интенсивная абдоминальная боль наблюдалась у 58 (69,9%) пациентов 1 группы и у 41 (69,1%) — 2 группы.

Связь тяжести течения с вирусной этиологией ХП в 1 группе была установлена у 6 (7,2%), во 2 группе — у 1 (1,5%) человек.

Среди производственных факторов работа в контакте с химическими веществами наблюдалась у 4 (4,8%) пациентов 1 группы и у 5 (7,4%) — во 2 группе.

Обструкция протоков поджелудочной железы наблюдалась у 5 (6,02 %) пациентов 1 группы и 1 (1,47 %) пациента 2 группы.

По всем представленным факторам была проведена оценка риска (табл. 1), которая позволила установить, что наибольшее значение в развитии рецидива ХП имеет предшествующий острый панкреатит (OR=4,5, AR=35,5%, $\chi^2=20,838$, $P<0,001$), регулярное употребление жирной пищи в удвоенных количествах (OR=3,3, AR=10,1%, $\chi^2=3,168$, $P<0,038$), наследственная отягощенность по заболеваниям органов пищеварения (OR=1,5, AR=21,2%, $\chi^2=3,947$, $P<0,019$).

Другие факторы риска существенно не проявили себя при оценке риска развития рецидивов панкреатита.

Вероятно, другие общеизвестные факторы риска, в частности — приём алкоголя, курение и др., играют роль в поддержании течения заболевания.

Таким образом, наибольшее значение в развитии рецидива ХП имеет предшествующий острый, регулярное употребление жирной пищи в удвоенных количествах, наследственная отягощенность по заболеваниям органов пищеварения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виокурова Л.В. Проблемы диагностики хронического панкреатита на ранних стадиях заболевания. // Труды XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 12-16 апреля 2011 г. / Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова. — Т. 2. — М., 2011. — С. 354-363.
2. Губергриц Н.Б., Казюлин А.Н. Метаболическая панкреатология. — Донецк: Лебедь, 2011. — 464 с.
3. Калягин А.Н. Подходы к антисекреторной терапии хронического панкреатита. // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. — 2004. — №18. — С. 149-151.
4. Калягин А.Н. Современный взгляд на применения кваматела при панкреатитах. // Consilium medicum. Гастроэнтерология. — 2004. — Вып. 1. — С.17-19.
5. Калягин А.Н., Решина И.В. Современные аспекты ведения больных хроническими панкреатитами. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2011. — Т. 103. №4. — С. 143-145.

6. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 2005. — 504 с.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
8. Решина И.В., Калягин А.Н. Факторы риска прогрессирования хронического панкреатита. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2007. — Т.68. №1. — С. 9-12.
9. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 416 с.
10. Циммерман Я.С. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний поджелудочной железы. // Вестник клуба панкреатологов. — 2013. — №1. — С. 8-14.
11. DiMagno M.J., DiMagno E.R. Chronic pancreatitis. // Current Opinion in Gastroenterology. — 2010. — Vol. 26. — P. 490-498.

Информация об авторах: Решина Ирина Витальевна — аспирант кафедры, e-mail: rechina@yandex.ru.

© СУДАКОВ Н.П., ПОПКОВА Т.П., НОВИКОВА М.А., КАТЫШЕВ А.И., НИКИФОРОВ С.Б., ПУШКАРЕВ Б.Г., ГОЛЬДБЕРГ О.А., КЛИМЕНКОВ И.В., ЛЕПЕХОВА С.А., АПАЦИН К.А., ЕЖИКЕЕВА С.Д., ТЕН М.Н., КОНСТАНТИНОВ Ю.М. — 2013
УДК

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ СВОБОДНО ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК КРОВИ С АКТИВНОСТЬЮ МАРКЕРОВ ЦИТОЛИЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ МЕЛКООЧАГОВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Николай Петрович Судаков^{1,3,4,5}, Татьяна Павловна Попкова³, Маргарита Анатольевна Новикова¹, Александр Игоревич Катъишев², Сергей Борисович Никифоров¹, Борис Георгиевич Пушкарев¹, Олег Аронович Гольдберг², Игорь Викторович Клименков^{4,5}, Светлана Александровна Лепехова^{1,6}, Константин Анатольевич Апарцин^{1,6}, Светлана Дмитриевна Ежикеева³, Мария Николаевна Тен³, Юрий Михайлович Константинов^{2,5}.

¹Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, директор — д.м.н., проф., чл.-корр. РАМН Е.Г. Григорьев;

²Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН,

директор — д.б.н., проф. В.К. Войников; ³Областная ордена «Знак Почета» клиническая больница, гл. врач — к.м.н. Дудин П.Е.; ⁴Лимнологический институт СО РАН, директор — акад. РАН М.А. Грачев;

⁵Иркутский государственный университет, ректор — д.ф.-м. наук А.В. Аргучинцев;

⁶Иркутский научный центр СО РАН, председатель — акад. РАН И.В. Бычков)

Резюме. Цель исследования: анализ динамики уровня свободно циркулирующей мтДНК крови при экспериментальной мелкоочаговой ишемии миокарда, индуцируемой подкожными инъекциями адреналина. Установлено, что уровень мтДНК плазмы крови в течение первых часов после введения адреналина проявлял тенденцию к снижению, а через 72 часа увеличился в 2,5 раза в сравнении с контролем. Определена отрицательная корреляционная связь между динамикой уровня мтДНК и активностью биомаркеров цитолиза миокарда. Полученные данные определяют перспективу для дальнейших исследований, способствующих развитию новых технологий диагностики и прогнозирования острых повреждений миокарда.

Ключевые слова: мелкоочаговая ишемия миокарда, уровень мтДНК, биомаркеры цитолиза кардиомиоцитов, ПЦР в реальном времени.

INTERRELATION BETWEEN THE LEVEL OF FREE CIRCULATING MT DNA OF BLOOD WITH THE ACTIVITY OF CYTOLYSIS MARKERS IN THE EXPERIMENTAL ACUTE SMALL-FOCAL MYOCARDIAL ISCHEMIA

N.P. Sudakov^{1,3,4,5}, T.P. Popkova³, M.A. Novikova¹, A.I. Katyshev², S.B. Nikiforov¹, B.G. Pushkarev¹, O.A. Goldberg¹, I.V. Klimenkov^{4,5}, S.A. Lepekhova^{1,6}, K.A. Apartsin^{1,6}, S.D. Ezhikeeva³, M.N. Ten³, Y.M. Konstantinov^{2,5}
 (1Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS; 2Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry SB RAS; 3Irkutsk Regional Clinical Hospital; 4Limnological Institute SB RAS; 5Irkutsk State University; 6Irkutsk Scientific Center SB RAS)

Summary. The aim of the study was to analyze the dynamics of level of free circulating mtDNA in blood in the experimental small-focal myocardial ischemia induced by subcutaneous injections of adrenaline. The level of mtDNA of blood plasma tended to decrease during first hours after adrenaline injection and it increased 2.5 times in 72 hours as compared to control subjects. A negative correlation was found between the dynamics of mtDNA level and activity of cytolysis biomarkers of the myocardium. These data open the opportunity for further research that will favor to the creation of new techniques for diagnostics and prognosis of acute myocardial injuries.

Key words: small-focal myocardial ischemia, mtDNA level, biomarkers of cardiomyocyte cytolysis, real time RCR.

Несмотря на существующий широкий спектр кардиомаркеров, оценка состояния пациента, определяющая выбор тактики лечения инфаркта миокарда, не всегда бывает однозначной [6]. Это определяет актуальность поиска новых биомаркеров повреждений кардиомиоцитов [7]. Перспективным маркером цитолитических процессов является уровень свободно циркулирующей митохондриальной ДНК (мтДНК) плазмы крови. Данный показатель является критерием прогноза развития осложнений и смертности при различных патологических процессах (злокачественные опухоли, бактериальный менингит) [3, 4, 5, 9]. Ранее нами показано возрастание свободно циркулирующей мтДНК крови у крыс на 3 суток после подкожного введения адреналина [2]. В этой связи, **целью** настоящего исследования явилось изучение динамики уровня свободно циркулирующей

мтДНК крови в течение 3 суток экспериментальной мелкоочаговой ишемии миокарда, а также оценка взаимосвязи данного показателя с активностью биомаркеров поврежденных кардиомиоцитов.

Материалы и методы

В качестве экспериментальных животных использовали крыс линии «Вистар», изучались группы: №1, контроль (n=6, подкожное введение физ. раствора); №2, экспериментальный миокардит (n=24, подкожное введение 0,2 мг адреналинхлорохида на 100 г. массы животного). Животные группы №2 выводились из эксперимента для взятия крови и аутопсии на 2 (n=6), 4 (n=6), 16 (n=6) и 72 часа (n=6) наблюдения [1]. Активность биомаркеров цитолиза в крови (общей креатинфосфокиназы, креатинфосфокиназы МВ, лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы) оценивали на биохимическом анализаторе Beckman synhron 4 (Beckman coulter, США). Из плазмы крови, свободной от тромбоцитов, выделяли ДНК с помощью набора реагентов «проба-НК» (ДНК-технология, Россия) [3]. Количественный анализ мтДНК осуществляли методом ПЦР в реальном времени, используя амплификатор iCycler IQ4 (Bio-Rad, США). Амплифицировали фрагмент гена 16S рРНК (прямой праймер: 5'-TGCAGAAGCTATTAATGGTTCG-3'; обратный 5'-TTGGCTCTGCCACCSTAATA-3') [4]. Для ПЦР в реальном времени использовали реакцию смесь, содержащую SYBR Green (Maxima™ SYBR Green/ROX qPCR MasterMix — Thermo Fisher Scientific Inc., США). Морфологические изменения миокарда оценивали световой микроскопией гистологических препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином. Все манипуляции с экспериментальными животными осуществлялись согласно положениям «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Минздрава СССР №755 от 12.08.1977 г.).

Межгрупповые различия оценивали критериями Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Анализ взаимосвязей показателей осуществляли ранговым методом Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные эксперимента показали, что через 2 часа после инъекции адреналина в крови животных возрастала активность биомаркеров цитолиза ($p<0,05$) (рис. 1). Значения данных показателей по истечении 4 часов на-

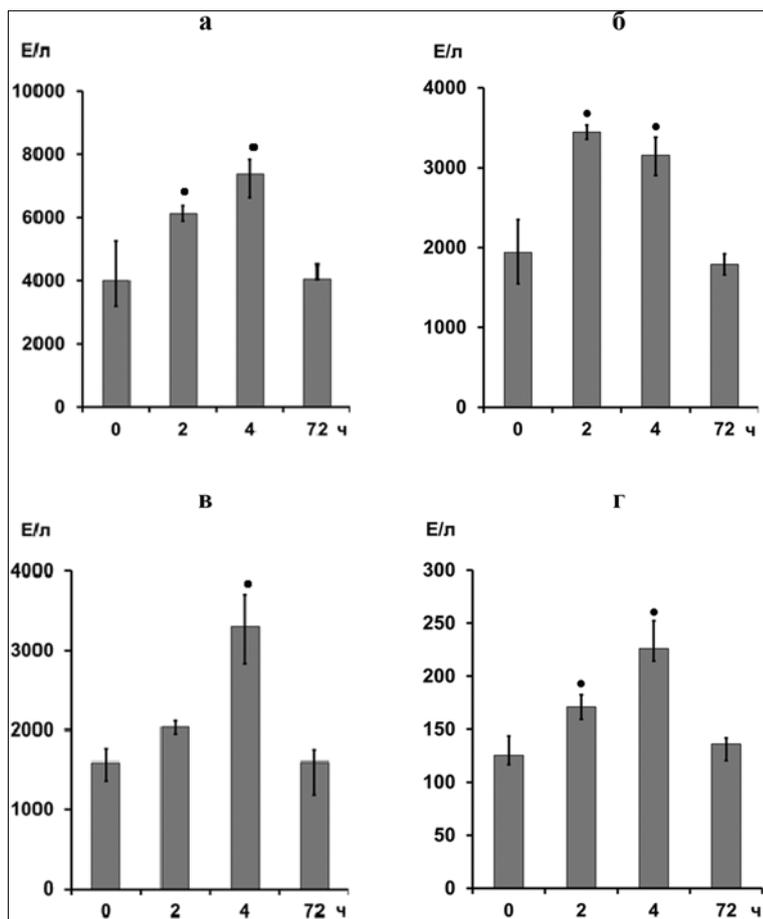


Рис. 1. Динамика активности ферментов-биомаркеров цитолиза кардиомиоцитов в крови экспериментальных животных после инъекций адреналина. а — активность креатинфосфокиназы; б — активность креатинфосфокиназы МВ; в — активность лактатдегидрогеназы; г — активность аспаратаминотрансферазы; * $p<0,05$ в сравнении с группой контроля.

блюдения продолжали нарастать, что свидетельствует о развитии поврежденных кардиомиоцитов на данных сроках эксперимента. При этом, уровень свободно циркулирующей мтДНК плазмы на 2 и 4 часа после введения адреналина проявлял тенденцию к незначительному снижению в сравнении с контролем (рис. 2).

На 72 часа после введения адреналина, активность биомаркеров цитолиза снизилась и практически не отличалась от показателей контроля. Вмиокардэкспериментальных животных наблюдали множественные очаги лизиса мышечных волокон, инфильтрируемых макрофагами. Очаги воспаления располагались как в центральной части миокарда, так и в непосредственной близости к эндокарду и перикарду. В некоторых случаях инфильтрация миокарда макрофагами имела диффузный характер. На фоне наблюдаемых биохимических изменений крови и морфологических нарушений в сердечной мышце, уровень свободной мтДНК плазмы экспериментальных животных увеличился в 2,5 раза в сравнении с группой контроля ($p=0,16$).

Данные корреляционного анализа взаимосвязей уровня мтДНК с изменениями активности ферментов-маркеров цитолиза в динамике экспериментального наблюдения приведены в табл. 1. Установлена отрицательная корреляционная связь между динамикой уровня мтДНК и активностью анализируемых биомаркеров цитолиза миокарда. Показано, что наибольшей статистической значимостью обладает отрицательная взаимосвязь между уровнем мтДНК и общей активностью креатинфосфокиназы.

Таблица 1

Корреляционная связь динамики мтДНК с активностью ферментов — биомаркеров цитолиза

Анализируемая взаимосвязь	Коэффициент корреляции Спирмена, R	Вероятность, p
КК и мтДНК	-0,700000	0,035770
ККМВ и мтДНК	-0,566667	0,111633
АЛТ и мтДНК	-0,493728	0,176760
АСТ и мтДНК	-0,483333	0,187470
ЛДГ и мтДНК	-0,366667	0,331740

Выявленная отрицательная корреляция уровня мтДНК и активности маркеров цитолиза миокарда может косвенно свидетельствовать о возможном возрастании нуклеазной активности крови, способствующем уменьшению концентрации свободно циркулирующей

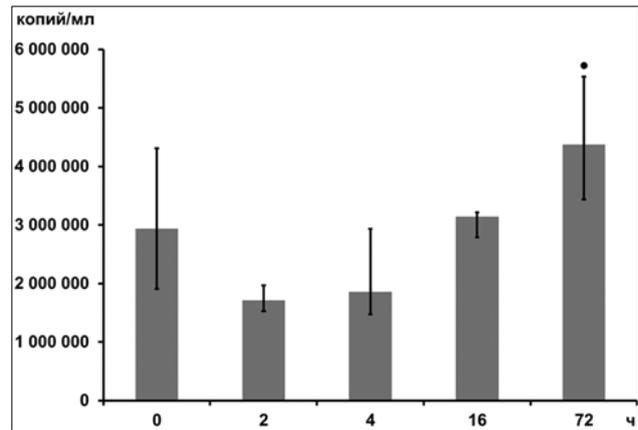


Рис. 2. Динамика концентрации свободно циркулирующей мтДНК крови экспериментальных животных после введения адреналина. * $p=0,16$ в сравнении с группой контроля.

мтДНК крови. Интересным фактом является возрастание данного показателя лишь на 72 часа после инъекции адреналина, на фоне снижения активности маркеров цитолиза и развития острого воспалительного процесса в миокарде. Возможным объяснением наблюдаемого повышения уровня мтДНК, является высвобождение мтДНК полиморфноядерными фагоцитами при активации процессов воспаления в поврежденном миокарде [8]. Это может представлять перспективу для создания технологий диагностического мониторинга воспалительных процессов после острых ишемических повреждений миокарда и требует дальнейших исследований. Безусловно, охарактеризованные временные интервалы развития адреналинового миокардита являются недостаточными для получения объективной картины возможных изменений уровня мтДНК.

В целом, вышеизложенное определяет необходимость детальных исследований динамики данного показателя при острых повреждениях и восстановительных процессах в миокарде в эксперименте и клинике, что в дальнейшем может способствовать развитию новых технологий диагностики и прогнозирования острых повреждений миокарда.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине» (проект ФНМ-15-2012).

ЛИТЕРАТУРА

1. Непомнящих Л.М. Альтернативная недостаточность мышечных клеток сердца при метаболических и ишемических повреждениях. — М., 1998. — 56 с.
2. Судаков Н.П., Попкова Т.П., Катыхов А.И. и др. Уровень свободно циркулирующей митохондриальной ДНК крови при дислипотеидемии и адреналиновом миокардите (экспериментальное исследование) // Известия ИГУ. Серия «Биология. Экология». — 2011. — Т. 4, № 4. — С. 136-142.
3. Chiu R.W., Chan L.Y., Lam N.Y. et al. Quantitative analysis of circulating mitochondrial DNA in plasma // Clin. Chem. — 2003. — Vol. 49. — P. 719-726.
4. Ellinger J., Müller S.C., Wernert N. et al. Mitochondrial DNA in serum of patients with prostate cancer: a predictor of biochemical recurrence after prostatectomy // BJU Int. — 2008. — Vol. 102. — P. 628-632.
5. Patrushev M., Kasymov V., Patrusheva V. et al. Mitochondrial

- permeability transition triggers the release of mtDNA fragments // Cell Mol. Life Sci. — 2004. — Vol. 61. — P. 3100-3103.
6. Ricci F., De Caterina R. Isolated creatine kinase-MB rise with normal cardiac troponins: a strange occurrence with difficult interpretation // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). — 2011. — Vol. 12. — P. 736-740.
7. Searle J., Danne O., Müller C. et al. Biomarkers in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention // Minerva Cardioangiol. — 2011. — Vol. 59. — P. 203-223.
8. Yousefi S., Mihalache C., Kozlowski E. et al. Viable neutrophils release mitochondrial DNA to form neutrophil extracellular traps // Cell Death Differ. — 2009. — Vol. 16. — P. 1438-1444.
9. Zachariah R.R., Schmid S., Buerki N. et al. Levels of circulating cell-free nuclear and mitochondrial DNA in benign and malignant ovarian tumors // Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 112. — P. 843-850.

Информация об авторах: Судаков Николай Петрович — к.б.н., доцент, научный сотрудник, 664003 г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 29-03-39, e-mail: npsudakov@rambler.ru; Попкова Татьяна Павловна — биолог, 664049, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100; Новикова Маргарита Анатольевна — младший научный сотрудник, e-mail: m.a.novikova@mail.ru; Катыхов Александр Игоревич — старший научный сотрудник, 664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 132; Никифоров Сергей Борисович — д.м.н., старший научный сотрудник, e-mail: telomer@mail.ru; Пушкарев Борис Георгиевич — д.м.н., профессор, старший научный сотрудник; Гольдберг Олег Аронович — к.м.н., ведущий научный сотрудник; Клименков Игорь Викторович — старший

научный сотрудник, 664033, г. Иркутск, ул. Улан-Баторская, 3, e-mail: iklimen@mail.ru; Лепехова Светлана Александровна — д.б.н., заведующая научным отделом, 664003 г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; Апарцин Константин Анатольевич — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе; Ежикеева Светлана Дмитриевна — врач клинической лабораторной диагностики; Тен Мария Николаевна — врач клинической лабораторной диагностики; Константинов Юрий Михайлович — заведующий лабораторией, 664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 132, e-mail: yukon@sifibr.irk.ru.

© БОЧАРОВ С.Н., ЛЕБЕДЬ М.Л., КИРПИЧЕНКО М.Г., ГУМАНЕНКО В.В. — 2013
УДК: 617.3+616-089.23+616-001+616.15

НАРУШЕНИЕ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПОСЛЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Сергей Николаевич Бочаров^{1,2}, Максим Леонидович Лебедь¹,

Михаил Геннадьевич Кирпиченко¹, Виталий Викторович Гуманенко²

(¹Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН; директор — д.м.н., проф., член-корр. РАМН Е.Г. Григорьев; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. В эксперименте, воспроизводившем перелом костей предплечья и голени со стабилизацией отломков в аппаратах внешней фиксации у 22 кроликов породы Шиншилла, в подгруппе умерших в течение 7 суток после травмы животных с первых суток наблюдения зарегистрировано прогрессирующее нарушение выделительной функции почек. При анализе данных экспериментальной группы в послеоперационном периоде выявлена значимая отрицательная корреляция концентрации креатинина в крови и показателей, характеризующих активность метаболизма. На основании полученных данных сделан вывод о том, что острая почечная недостаточность стала ведущей причиной неблагоприятного исхода множественной скелетной травмы у кроликов породы Шиншилла. В патогенезе прогрессирующего нарушения выделительной функции почек в условиях множественной скелетной травмы важную роль сыграло снижение активности метаболизма. Депрессия показателей, характеризующих интенсивность обменных процессов, ниже критических величин позволяет прогнозировать развитие острой почечной недостаточности и неблагоприятный исход у кроликов в условиях множественной скелетной травмы.

Ключевые слова: множественная скелетная травма, острая почечная недостаточность, активность метаболизма.

DISORDER OF SECRETORY FUNCTION OF KIDNEYS AFTER MULTIPLE SKELETAL TRAUMA IN EXPERIMENT

S.N. Bocharov^{1,2}, M.L. Lebed¹, M.G. Kirpichenko¹, V.V. Gumanenko²

(¹Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS; ²Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Progressive disorder of secretory function of kidneys was registered from the first day of observation in subgroup of deceased during 7 days after the trauma in experiment that reproduced fracture of forearm and shin bones with stabilization of fragments in external fixation devices in 22 Chinchilla rabbits. In the analysis of data of experimental group in postoperative period significant negative correlation of concentration of creatinine in blood and indices of metabolism activity was revealed. On the basis of the data obtained we concluded that acute kidney insufficiency became the main reason of unfavorable outcome of multiple skeletal trauma in Chinchilla rabbits. Decrease of metabolism activity played an important role in pathogenesis of progressive disorder of secretory function of kidneys. Depression of indices characterizing intensity of metabolism processes lower than critical values allows to predict development of acute kidney insufficiency and unfavorable outcome in rabbits in conditions of multiple skeletal trauma.

Key words: multiple skeletal trauma, acute kidney insufficiency, metabolism activity.

Согласно литературным данным, травматическая болезнь у пациентов с множественными переломами костей сопровождается выраженными нарушениями функции почек [6]. В случае выбора оперативного метода лечения переломов преобладают преренальные механизмы почечных нарушений [6]. Частота повреждения почек у больных с тяжелой травматической болезнью достигает 47%, при этом изменения функции почек у этих пациентов возникают с первых часов после получения травмы [1]. Более того, определение степени нарушения функции почек позволяет корректно прогнозировать исход заболевания у пациентов с тяжелой травмой [5].

В проведенном нами эксперименте, воспроизводившем у 22 кроликов породы Шиншилла модель множественной скелетной травмы со стабилизацией отломков в аппаратах внешней фиксации, морфологическое исследование почек обнаружило полнокровие и парциальный некроз эпителия проксимальных канальцев [3]. Сравнение морфометрических данных, полученных в подгруппах выживших и умерших животных, выявило у последних более выраженную гиперемию и более распространенный некроз почечного эпителия [3]. В этом же эксперименте у лабораторных животных в условиях

множественной скелетной травмы было зарегистрировано значимое снижение показателей, характеризующих активность метаболизма, причём в подгруппе умерших животных выявлены признаки более глубокого гипобиоза [4].

Как структурные изменения почечной ткани, так и метаболические сдвиги на уровне всего организма могли оказать влияние на выделительную функцию почек. Поэтому целью настоящего исследования стала оценка функции почек у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы, а также изучение возможной связи между выделительной функцией почек и показателями активности метаболизма.

Материалы и методы

Объектом исследования были лабораторные животные — кролики породы Шиншилла. Все манипуляции с животными производились на базе научного отдела экспериментальной хирургии с виварием ФГБОУ «НЦРВХ» СО РАМН, были одобрены этическим комитетом НЦРВХ СО РАМН и соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Европейской конвенции о защите

позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях».

В условиях общей анестезии 22 животным основной группы производили наложение спицевого аппарата внешней фиксации на правое предплечье и левую голень с последующей остеотомией костей соответствующих сегментов. Стандартное послеоперационное лечение включало внутримышечное обезболивание анальгином в дозе 400-500 мг/кг/сутки в течение 5 дней после операции, антибиотикопрофилактику линкомицином 50-70 мг/кг/сутки и инфузионную терапию раствором глюкозы 5% в дозе 50-60 мл/кг/сутки в течение 3 дней после операции.

Для характеристики активности метаболизма использовали три показателя: потребления кислорода, выделения углекислого газа и ректальной температуры. Исследование всех трёх показателей производили в условиях основного обмена, т.е. спустя 14-16 часов после последнего приема пищи, при температуре комфорта 18-20 °С, при исключении резких необычных раздражителей. Потребление кислорода и выделение углекислого газа определяли в герметичной камере с помощью газоанализаторов (Oldham OX-2000 и C-2000). Ректальную температуру тела измеряли электронным термометром с гибким кончиком при погружении его в прямую кишку животного на глубину 4-5 см. До операции, а также на первые, третьи и седьмые сутки после операции осуществлялся забор образцов венозной крови лабораторных животных из краевой вены уха. Выделительную функцию почек оценивали по показателям мочевины и креатинина крови.

Полученные в экспериментальной группе данные рассматривались как единым массивом, так и отдельно при сопоставлении результатов исследования подгрупп умерших в течение недели (n=12) и выживших животных (n=10). Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики и сравнения выборок (U-критерий Манна-Уитни с поправкой Бонфферони при множественных сравнениях). Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием программы **R (версия 2.13.1)**. Результаты исследования представлены в виде медианы, 25^й и 75^й перцентилей.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены результаты исследования показателей, характеризующих выделительную функцию почек, у животных экспериментальной группы (единым массивом).

Таблица 1

Концентрация креатинина и мочевины в крови у лабораторных животных экспериментальной группы, Ме (P₂₅; P₇₅)

Показатели	Период наблюдения			
	До операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Креатинин, мкмоль/л	118 (110; 121)	122 (111; 147)	127 (115; 240)	130 (116; 188)
p к исходному уровню		0,257	0,075	0,054
мочевина, ммоль/л	7,2 (5,7; 7,5)	11,4 (7,8; 14,9)	9,7 (8,3; 25,9)	13,3 (11,9; 30,6)
p к исходному уровню		<0,001	<0,001	<0,001

Концентрация мочевины в крови у кроликов экспериментальной группы в течение всего послеоперационного наблюдения статистически достоверно была выше исходного уровня (p<0,001 для всех этапов наблюдения после травмы), при этом динамика показателя была волнообразной. В то же время изменения концентрации креатинина крови у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы носили

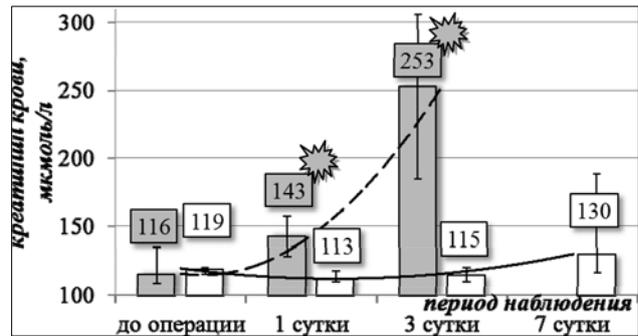


Рис. 1. Динамика креатининемии у выживших и умерших животных.

почти линейный характер, демонстрируя тенденцию к постепенному повышению относительно исходной величины. Статистический анализ не подтвердил значимость послеоперационной динамики креатининемии (p>0,05 к исходному уровню для всех этапов послеоперационного наблюдения). Поэтому попытка сделать выводы о выделительной функции почек на основании рассмотренных выше изменений остаточного азота крови у кроликов экспериментальной группы была бы неубедительной.

Более важная информация была получена при сопоставлении данных подгрупп выживших и умерших в течение недели после травмы лабораторных животных (рис. 1 и 2).

Исходные показатели концентрации креатинина и мочевины не имели значимых отличий между подгруппами и составили соответственно 119 (115; 120) мкмоль/л и 7,2 (5,9; 7,4) ммоль/л у выживших животных, 116 (108; 135) мкмоль/л и 5,9 (5,3; 9,8) ммоль/л в подгруппе умерших в течение недели после травмы животных (p=0,833 для концентрации мочевины, p=1 для концентрации креатинина). А вот послеоперационная динамика показателей в изученных подгруппах статистически значимо отличалась. Уже в первые сутки послеоперационного наблюдения в подгруппе умерших животных концентрация креатинина была выше на 27%, 143 (128; 157) мкмоль/л против 113 (109; 117) мкмоль/л (p=0,021), а мочевины — на 69%, 13,7 (11,4; 15,7) ммоль/л против 8,1 (6,8; 11,3) ммоль/л (p=0,031) по сравнению с подгруппой выживших животных. На третьи сутки после операционной травмы разрыв между показателями подгрупп ещё больше увеличился. В подгруппе умерших животных концентрация креатинина была больше в 2,2 раза, мочевины — в 3,4 раза (p<0,05 для обоих показателей), при этом абсолютные величины достигали 253 (185; 306) мкмоль/л и 28,4 (20,2; 32,8) ммоль/л соответственно.

Важно отметить, что в подгруппе выживших животных концентрация креатинина и мочевины крови в послеоперационном периоде оставались близкой к исходному уровню, демонстрируя тенденцию к повышению

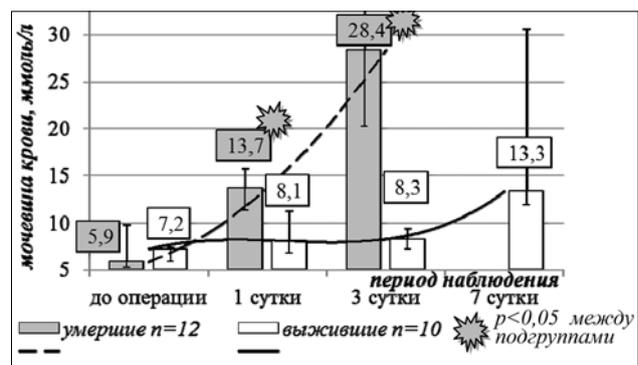


Рис. 2. Динамика концентрации мочевины крови у выживших и умерших животных.

Таблица 2

Результаты исследования корреляция (коэффициент ранговой корреляции Спирмена) креатининемии и показателей, характеризующих активность метаболизма, у кроликов породы Шиншилла в условиях множественной скелетной травмы

Показатели	Потребление кислорода	Выделение углекислого газа	Ректальная температура
Креатининемия	-0,427	-0,544	-0,5
p	0,003	<0,001	<0,001

лишь на 7 сутки после травмы. В подгруппе умерших лабораторных животных более высокие показатели азотемии зарегистрированы на фоне гипобии, для которого характерны уменьшение скорости метаболических реакций, в том числе распада белка и продукции неорганического азота крови.

Таким образом, сравнительный анализ динамики показателей, характеризующих выделительную функцию почек в двух подгруппах кроликов экспериментальной группы, позволил нам сделать вывод о том, что ведущей причиной неблагоприятного исхода у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы стала острая почечная недостаточность.

Чтобы исследовать возможную связь между послеоперационными изменениями выделительной функции почек и активности метаболизма у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы был проведен корреляционный анализ между тремя показателями, характеризующими интенсивность обменных процессов, и концентрацией креатинина в крови. Как следует из представленных в таблице 2 результатов этого корреляционного анализа, была подтверждена значимая отрицательная связь между показателями активности метаболизма и креатининемии. Сила корреляции между показателями отличалась. Показатели выделения углекислого газа и ректальной температуры с одной стороны и креатининемии с другой стороны продемонстрировали отрицательную связь средней силы. В то время как показатели потребления кислорода и

креатининемии имели отрицательную связь умеренной силы.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что развитие гипобии у кроликов породы Шиншилла в условиях множественной скелетной травмы повлекло нарушение выделительной функции почек. Более того, показатели, характеризующие метаболическую активность можно использовать в качестве ранних критериев, предсказывающих развитие почечной недостаточности и летального исхода у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы.

Например, в настоящем исследовании снижение ректальной температуры ниже 38°C в первые сутки после множественной скелетной травмы сопровождалось развитием почечной недостаточности и неблагоприятным исходом в сроки от 3 до 5 суток после операции. Этот способ раннего прогнозирования неблагоприятного исхода множественной скелетной травмы в эксперименте продемонстрировал специфичность 87,5% при чувствительности 100%.

Результаты настоящего исследования согласуются с современными литературными данными, характеризующими политравму как постоянный компонент травматизма с высокой летальностью [2]. Эффективное управление таким ключевым параметром жизнедеятельности как активность метаболизма открывает новые возможности оптимизации лечебного процесса у пострадавших с политравмой.

Таким образом, острая почечная недостаточность стала ведущей причиной неблагоприятного исхода множественной скелетной травмы у кроликов породы Шиншилла. В патогенезе прогрессирующего нарушения выделительной функции почек в условиях множественной скелетной травмы важную роль сыграло снижение активности метаболизма. Депрессия показателей, характеризующих интенсивность обменных процессов, ниже критических величин может служить ранним предиктором развития острой почечной недостаточности и неблагоприятного исхода у кроликов в условиях множественной скелетной травмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анцупов С.Н. Клинико-патогенетические аспекты нарушения функции почек при тяжелой травматической болезни (клинико-экспериментальная работа): автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Владивосток, 2003. — 24 с.
2. Апарцин К.А., Зайцев А.П., Новожилов А.В., Рустамова Е.Т. и др. МОСТ: мониторинг травматизма при сочетанных механических повреждениях // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. — 2005. — №3. — С. 112-114.
3. Бочаров С.Н., Виноградов В.Г., Лебедь М.Л. и др. Изменения морфометрических показателей внутренних органов после множественной скелетной травмы в эксперименте // Политравма. — 2011. — № 4. — С. 89-93.
4. Бочаров С.Н., Кулинский В.И., Виноградов В.Г. и др. Изменения активности метаболизма и гормонального профиля после множественной скелетной травмы в эксперименте // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2011. — № 2. — С. 90-93.
5. Капитонов В.М., Остапченко Д.А., Лутфаррахманов И.И. Использование критериев RIFLE в оценке тяжести посттравматической почечной дисфункции // Анестезиология и реаниматология. — 2011. — № 5. — С. 51-54.
6. Лулева С.Н., Стогов М.В., Канашикова Ю.И., Колчерина В.В. Изменение функционального состояния почек после скелетной травмы // Известия Челябинского научного Центра. — 2006. — № 3. — С. 143-147.

Информация об авторах: Бочаров Сергей Николаевич — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, 664003 г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 290368, e-mail: bocharov@irk.ru;
Лебедь Максим Леонидович — к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог; Кирпиченко Михаил Геннадьевич — врач анестезиолог-реаниматолог; Гуманенко Виталий Викторович — врач травматолог-ортопед.

© ПОНОМАРЕНКО Н.С., КУКЛИН И.А., ТИШКОВ Н.В., ЗИМИНА Л.А., СЕМЕНОВ А.В., КАРАСЕВ И.С., БУБНОВ А.С., ВЕРХОТУРОВ В.В. — 2013
УДК: 616-089.193.4-02

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОЧНОСТИ СУХОЖИЛИЯ ПОДОШВЕННОЙ МЫШЦЫ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Николай Сергеевич Пономаренко¹, Игорь Александрович Куклин¹, Николай Валерьевич Тишков¹,
Лилия Александровна Зиминова^{2,3}, Александр Васильевич Семенов², Иван Сергеевич Карасев²,
Андрей Сергеевич Бубнов⁴, Василий Владимирович Верхотуров⁴

(¹Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии СО РАМН, директор — д.м.н., проф., чл.-корр. РАМН Е.Г. Григорьев; ²Иркутское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, начальник — к.м.н. А.П. Зайцев; ³Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов; ⁴Национальный исследовательский Иркутский государственный технический университет, ректор — д.т.н., проф. И.В. Головных)

Резюме. Наиболее важное требование к шву пяточного сухожилия является его способность удерживать нагрузку как в послеоперационном периоде, так и в период реабилитации пациентов. Цель исследования: сравнить прочность шовного материала полиэстер № 6 и сухожилие сухожилием подошвенной мышцы. В экспериментальном исследовании использовано 30 не фиксированных (трупных) сухожилий подошвенной мышцы, и нить полиэстер №6. Было выявлено, что прочность первичной пластики пяточного сухожилия шитого по предлагаемой методике, больше прочности традиционного шовного материала (полиэстер) № 6 в 6,4 раза. Учитывая прочностные характеристики, сухожилие подошвенной мышцы является наиболее оптимальным трансплантатом для пластики пяточного сухожилия.

Ключевые слова: ахиллово сухожилие, сухожилие подошвенной мышцы, пластика ахиллова сухожилия.

DETERMINATION OF STRENGTH OF PLANTAR MUSCLE TENDON (EXPERIMENTAL RESEARCH)

N.S. Ponomarenko¹, I.A. Kuklin¹, N.V. Tishkov¹, L.A. Zimina^{2,3}, A.V. Semenov², I.S. Karasev², A.S. Bubnov⁴, V.V. Verkhoturov⁴
(¹Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS; ² Irkutsk Regional Bureau of Forensic Medical Examination; ³ Irkutsk State Medical University; ⁴ National Research Irkutsk State Technical University, Russia)

Summary. The most important requirement to the suture of Achilles' tendon is its ability to take a load both in postoperative period and during rehabilitation of patients. The aim of the research was to compare strength of suture material polyester № 6 and of plantar muscle tendon. We used 30 non-fixed (cadaveric) plantar muscle tendons and Polyester №6 suture. It was revealed that strength of primary plastics of Achilles' tendon on the offered method was 6,4 times higher than strength of traditional suture material (polyester № 6). While taking strength features into account plantar muscle tendon is the most optimum transplant for plastics of Achilles' tendon.

Key words: Achilles' tendon, plantar muscle tendon, plastics of Achilles' tendon.

Подошвенная мышца (m. plantaris), рудиментарная, по данным ряда авторов отсутствует у 7-10% популяции [6]. Мышца берет начало от латерального мыщелка бедренной кости, направляясь вниз и медиально, затем переходит в длинное, узкое сухожилие, залегающее между икроножной и камбаловидной мышцами, дистально фиксируется к пяточной кости. Как правило, в момент травмы пяточного сухожилия, сухожилие подошвенной мышцы остается интактным, что позволяет использовать его в качестве васкуляризованного трансплантата [4, 5, 6] (рис. 1).



Рис. 1. Вид интактного сухожилия подошвенной мышцы в операционной ране.

Использование сухожилия подошвенной мышцы в качестве пластического материала в реконструктивной хирургии опорно-двигательного аппарата имеет широкое применение. Это обусловлено рядом преимуществ в сравнении с синтетическими материалами, которые применяются в реконструктивной хирургии опорно-двигательного аппарата [6]. Применение синтетических материалов используемых для пластики сухожилий, безусловно, значительно превосходят по прочности традиционный шовный материал. Однако могут нарушать внутрисвязную трофику сухожилия вследствие большой площади синтетического трансплантата (лавсановая лента и т.д.) по отношению к поперечному сечению сухожилия [2, 3]. Чем прочнее разновидность сухожильного шва, тем большее количество нитей проходит в толще сухожилия [8, 9, 10]. По данным работ многих авторов известно, что внутрисвязное расположение швов вызывает локальное сдавление сосудов в толще сухожилия, дезорганизацию волокон регенерата, так же может возникнуть продуктивное воспаление, что в совокупности негативно влияет на процессы регенерации поврежденного сухожилия [3]. Зачастую невозможно устранить диастаз между поврежденным сухожилием,

и восстановить целостность паратенона при использовании синтетических трансплантатов, что может привести к формированию тенофасциоза в области оперативного вмешательства [1, 7, 9].

Применение синтетических материалов имеет высокий риск инфекционных осложнений в послеоперационном периоде, и составляет около 12% от общего процента осложнений. Удлиняется период реабилитации, и значительно возрастает риск повторных разрывов оперированного сухожилия.

Цель исследования: сравнить прочность на разрыв шовного материала полиэстер № 6 и сухожилие подошвенной мышцы.

Материалы и методы

В экспериментальном исследовании использовано 30 не фиксированных (трупных) сухожилий подошвенной мышцы, и нить полиэстер № 6. Забор препаратов производился на базе ГБУЗ ИОБСМЭ. Проведение экспериментального исследования было одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН.

Фиксировались следующие параметры: возраст, размеры сухожилия подошвенной мышцы (длина, ширина, толщина).

Проксимальный и дистальный концы препаратов фиксировались в зажимы испытательного аппарата (рис. 2).

Далее, определяли силу и максимальную степень растяжения, при которой происходит разрыв исследуемого препарата.

Первым этапом, определяли силу, при которой происходит разрыв сухожилия подошвенной мышцы в объеме 30 штук. Среднее удлинение сухожилия при разрыве, составило 40 мм.

В результате эксперимента мы получили среднее значение силы, при которой происходит разрыв $Me = 11,7 (10;14)$.

Следующим этапом мы определяли силу, необходимую для разрыва нити полиэстер № 6 [5].

Сила, при которой происходит разрыв нити полиэстер № 6 составляет 5 кг. Среднее



Рис. 2. Сухожилие подошвенной мышцы фиксировано в зажимы аппарата.

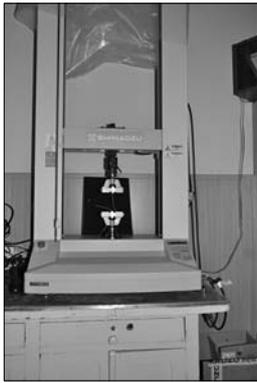


Рис. 3. Вид сухожилия подошвенной мышцы: сложено в 4 раза, фиксировано в зажимы аппарата.

удлинение нити полиэстер № 6 при разрыве, составило 3,5 мм. Далее определили прочность на разрыв сухожилий подошвенной мышцы сложенной в 4 раза в объеме 30 штук, так как используется в нашей методике (рис. 3).

В результате эксперимента получено среднее значение силы при которой происходит разрыв сухожилия подошвенной мышцы сложенной в 4 раза, равно $M_e = 22,5$ кг (21;24).

А удлинение, при котором происходит разрыв, равно 5 мм.

В финальном этапе эксперимента определялась максимальная сила при которой происходит разрыв пяточного сухожилия восстановленного по предлагаемой методике в объеме 30 штук (рис. 4).

Аутотрансплантат сухожилия подошвенной мышцы проводится в канале, сформированном в поперечном направлении через дистальный конец пяточного сухожилия на 2-3 см от края. Выводится на противоположной стороне от места крепления и вдоль края перекидывается на проксимальный конец пяточного сухожилия, где так же проводится в поперечном канале на 2-3 см от края на медиальную поверхность пяточного

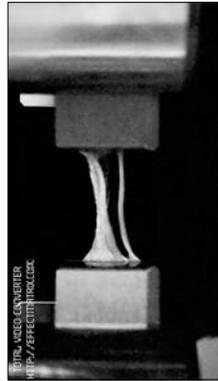


Рис. 4. Пяточное сухожилие, восстановленное по предлагаемой методике — фиксировано в аппарате.

сухожилия и возвращается на дистальный конец. В нем формируется косой канал, по которому сухожилие длинной подошвенной мышцы переводится с медиальной на заднюю поверхность пяточного сухожилия несколько дистальнее ранее сформированного поперечного канала. И вновь перекидывается на проксимальный конец пяточного сухожилия, но уже по задней его поверхности. Проходит проксимальнее ранее сформированного поперечного канала на переднюю сторону пяточного сухожилия и возвращается по ней на дистальный конец. Все места входа и выхода сухожилия подошвенной мышцы из пяточного сухожилия фиксировались швами.

В момент distraction препарата, была выявлена двухфазность разрыва, позволяющая выдерживать нагрузку не только после разрыва нити, которой выполнен внутривязальный шов, но и при разрыве одной из фиксирующих петель сухожилия подошвенной мышцы (рис. 5).

Среднее значение при силы которой происходит разрыв пяточного сухожилия восстановленного по предлагаемой методике составил $M_e = 32,0$ кг (30;34)

Таким образом, прочность первичной пластики пяточного сухожилия сшитого по предлагаемой методике, больше прочности традиционного шовного материала (полиэстер) №6 в 6,4 раза. Учитывая прочностные характеристики, сухожилие подошвенной мышцы является наиболее оптимальным трансплантатом для пластики пяточного сухожилия.



Рис. 5. Модель разрыва ахиллова сухожилия восстановленного по предлагаемой методике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аренберг А.А., Гарновская Л.А. Модификация ахиллопластики по Чернавскому // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1988. — №2. — С. 38-38.
2. Демичев Н.П., Путилин А.А. Аллопластика при повреждении пяточного сухожилия // Вестник хирургии. — 1989. — Т. 142, №1. — С. 86-90.
3. Лаврищева Г.И., Оноприенко Г.А. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей. — М.: Медицина, 1996. — 208 с.
4. Пономаренко Н.С., Куклин И.А., Тишков Н.В. и др. Первичная пластика ахиллова сухожилия сухожилием подошвенной мышцы (клинический случай) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2013. — № 1. — С. 74-79.
5. Пономаренко Н.С., Куклин И.А., Тишков Н.В. и др. Первичная пластика ахиллова сухожилия сухожилием подошвенной мышцы с целью профилактики повторных разрывов (экспериментальное исследование) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2013. — № 1. — С. 115-120.
6. Родоманова Л.А., Кочиш А.Ю., Романов Д.В., Валетова С.В. Способ хирургического лечения пациентов с повторными разрывами ахиллова сухожилия // Травматология и ортопедия России. — 2010. — №3. — С. 126-130.
7. Сергеев С.В., Коловертнов Д.Е., Джоджуа А.В., Невзоров А.М., Семенова Л.А. Эндопротезирование ахиллова сухожилия // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. — 2010. — Т. 5, № 4. — С. 65-72.
8. Способ оперативного лечения разрыва пяточного сухожилия: пат. 2482808 Рос. Федерация: МКИ А62/17/56 / Куклин И.А., Зеленин В.Н.; заявитель и патентообладатель НЦРВХ СО РАМН. — № 2011125919/14; заявл. 22.06.2011; опубл. 27.05.2013, Бюл. № 15.
9. Трапезников А.В. О механической прочности различных швов сухожилий // Итоговая конф. ВНО слушателей ВМедА им. С.М. Кирова: тез. докл. — Л., 1983. — С. 277.
10. Mortensen N.H., Saether J. Achilles tendon repair: a new method of Achilles tendon repair tested on cadaverous materials // J Trauma. — 1991. — Vol. 31 (3). — P. 381-384.

Информация об авторах: Пономаренко Николай Сергеевич — младший научный сотрудник, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 290357, e-mail: Ponomarenko-ns@mail.ru; Куклин Игорь Александрович — д.м.н., старший научный сотрудник; Тишков Николай Валерьевич — к.м.н., доцент, заведующий отделом; Зимина Лилия Александровна — врач судебно-медицинский эксперт, старший преподаватель; 664003, г. Иркутск, б-р Гагарина, 4; Семёнов Александр Васильевич — врач судебно-медицинский эксперт; Карасев Иван Сергеевич — врач судебно-медицинский эксперт; Бубнов Андрей Сергеевич — к.т.н., доцент, заместитель заведующего кафедрой. 664074, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 83; Верхотуров Василий Владимирович — д.б.н., профессор, начальник лаборатории.

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© КОЛЯДО Е.В., ПЕРФИЛЬЕВ А.А., ЛАЗАРЕВ В.С. — 2013
УДК 614.21-021.62(1-22)(571.150)(046)

РЕЙТИНГОВАЯ ОЦЕНКА ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ РАЙОННЫХ БОЛЬНИЦ АЛТАЙСКОГО КРАЯ

Елена Владимировна Колядо¹, Виталий Сергеевич Лазарев², Алексей Анатольевич Перфильев²
(¹НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН, г. Новокузнецк, директор — д.м.н., проф. В.В. Захаренков; ²Главное управление Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности, начальник — И.В. Долгова)

Резюме. Изучены инструменты развития конкуренции и управления качеством услуг в сфере здравоохранения. Рейтинг медицинских организаций Алтайского края может способствовать объективному выбору гражданами учреждения здравоохранения. Результаты мониторинга рейтингов медицинских организаций края объективный инструмент для принятия административных решений и внедрения дифференцированной оплаты труда. Установлено, что научнообоснованная и внедренная методика оценки деятельности центральных районных больниц позволяет осуществлять комплексный анализ выполняемой работы в свете нового законодательства об обязательном медицинском страховании и основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации, в условиях модернизации здравоохранения. При этом оценка качества диагностики и лечения является одним из важных показателей комплексного изучения деятельности больниц.

Ключевые слова: результативность, рейтинг, центральные районные больницы, конкуренция.

RANKING SCORE FOR CENTRAL REGIONAL HOSPITALS OF THE ALTAI TERRITORY

E.V.Kolyado¹, V.S. Lazarev², A.A. Perfylyev²
(¹Research Institute for General Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Novokuznetsk; ²Central Administration of the Altai Territory for Public Health and Pharmaceutical Activities, Barnaul, Russia)

Summary. The development tools for competition and quality management of the services in the field of the public health have been studied. Rating of the healthcare organizations may contribute to the objective choice of the health care organizations by the citizens. The results of the rating monitoring of the healthcare organizations of the Altai Territory represent an objective tool for administrative decision-making and implementation of the differentiated remuneration of labour. The scientifically based and adopted methods of assessment of practice carried out by central district hospitals enable to perform an integral analysis of the current activities in terms of the new law on compulsory health insurance and fundamental health care principles in the Russian Federation in the context of health care modernization. In addition, the assessment of the diagnostic and treatment quality is one of the important characteristics of comprehensive study of hospital practice.

Key words: effectiveness, rating, central regional hospitals, competition.

Конкурентная политика представляет собой комплекс последовательных мер, осуществляемых государством в целях обеспечения условий для состязательности хозяйствующих субъектов, повышения эффективности и конкурентоспособности российской экономики, модернизации предприятий и создания условий для обеспечения экономически эффективным способом потребностей граждан в товарах и услугах. В соответствии с распоряжением Правительства РФ от 19 мая 2009 г. № 691-р «Об утверждении Программы развития конкуренции в РФ» [1,3] Министерством экономического развития РФ проанализирован и систематизирован положительный опыт применения мер по развитию конкуренции в сфере здравоохранения в субъектах РФ. В сфере здравоохранения были выделены, проанализированы и признаны лучшими следующие инструменты, способные оказать влияние на развитие конкуренции: конкурсный отбор медучреждений для оказания бесплатной помощи населению в рамках программы перехода на одноканальное финансирование; использование фондодержания для стимулирования повышения качества работы медицинских организаций; создание рейтинга медицинских организаций по уровню качества обслуживания; вывод непрофильных функций медицинских учреждений на аутсорсинг и ряд других. В соответствии с ч. 5 ст. 19 и ст. 21 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» и ч. 1 ст. 16 Федерального закона от 29 ноября 2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в РФ» [2,3] пациенты имеют право на выбор врача и выбор медицинской организации.

Таким образом, с целью создания конкурентной среды необходимо обеспечить информационную доступность для населения о качестве предоставляемых услуг различными медицинскими организациями. Формирование рейтинга, безусловно, стимулирует развитие конкуренции среди учреждений здравоохранения и поможет населению сделать объективный выбор медицинской организации.

В Алтайском крае с 2002 года разработана и внедрена рейтинговая система оценки ряда медицинских организаций и их подразделений (центральных районных больниц, городских больниц и межрайонных отделений). КГБУЗ «Краевой центр лицензирования медицинской и фармацевтической деятельности» в течение 10 лет организует формирование рейтингов медицинских организаций. В ежегодном режиме утверждаются (актуализируются) критерии эффективности деятельности медицинских организаций и их подразделений, в конце каждого года формируется итоговый рейтинг результативности. Данная система позволяет подвергнуть все показатели математической обработке, подсчету, сравнению, что является объективным механизмом расчета итогового интегрированного коэффициента результативности. При формировании комплексной оценки медицинской организации в целом учитываются критерии эффективности работы каждой службы, основанные на целевых показателях (всего около 200). В результате рассчитываются коэффициенты результативности каждой службы и всей медицинской организации в целом. Указом Президента РФ от 21 августа 2012 г. № 1199 «Об оценке эффективности деятельности органов исполни-

тельной власти субъектов РФ» [2] утвержден перечень критериев для оценки эффективности деятельности исполнительных власти каждого субъекта РФ. Ряд критериев, утвержденных Указом Президента РФ, включен в перечень оценочных критериев для медицинских организаций края. Методика оценки деятельности медицинских организаций и показатели, рекомендованные для формирования рейтингов Минздравом РФ, применены в том числе для оценки работы ЦРБ края.

Наличие в медицинской организации по итогам года фактов штрафных санкций, протоколов об административных правонарушениях, составленных надзорными органами, грубых нарушений стандартов оказания медицинской помощи, обоснованных жалоб, является основанием для снижения итогового рейтинга результативности. Обязательным и одним из основных критериев, входящих в комплексную оценку медицинской организации, является удовлетворенность населения оказанной в данной организации медицинской помощью. Ежегодно в рейтинговой таблице выделяется десятка лучших медицинских организаций и десятка худших, что является возможным инструментом для организации дифференцированной оплаты труда руководящего состава и финансирования учреждения.

Проводится мониторинг рейтингов медицинских организаций края с ежегодной тенденцией улучшения и ухудшения результативности деятельности за несколько лет, что служит основанием для принятия административных решений, планирования сети здравоохранения.

В соответствии с п. 3 поручения Председателя Правительства РФ от 28 апреля 2011 г. № ВП-П12-2794 Главным управлением Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности организовано размещение рейтинга медицинских организаций на официальном сайте ведомства (www.zdravalt.ru) и для населения края эта информация имеет в свободном доступе.

Материалы и методы

В соответствии с приказами Главного управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности от 13.11.2012 г. №1015 «Об утверждении критериев оценки эффективности деятельности центральных районных больниц», от 20.11.2012 г. №1028 «О порядке формирования и размещения на официальном сайте Главного управления рейтингов медицинских организаций за 2012 год» КГБУЗ «Краевой центр лицензирования медицинской и фармацевтической деятельности» проводится ежегодная оценка результатов деятельности центральных районных больниц края. Наличие в ЦРБ края по итогам работы за 2003-2012 годы фактов штрафных санкций; протоколов об административных правонарушениях, составленных надзорными органами; грубых нарушений стандартов оказания медицинской помощи; обоснованных жалоб граждан, а так же очень низкие результаты работы основных клинических служб, явилось основанием для снижения итогового рейтинга результативности 34 центральным районным больницам края, в 2011 году — 35 ЦРБ; в 2010 году — 32 ЦРБ.

Результаты и обсуждение

Рейтинг снижен следующим ЦРБ (за 2012 год): Быстроистокская (0,12), Егорьевская (0,03), Петропавловская (0,06), Поспелихинская (0,03), Славгородская (0,06), Смоленская (0,03), Советская (0,03), Третьяковская (0,03), Хабаровская (0,09), Целинная (0,03).

Также итоговый рейтинг был снижен за низкие результаты работы клинических служб (0,80 и ниже) в ЦРБ: Алейская (0,02), Алтайская (0,02), Баевская (0,02), Бийская (0,01), Быстроистокская (0,02), Егорьевская (0,01), Ельцовская (0,01), Каменская (0,01), Ключевская (0,01), Кытмановская (0,02), Панкрушихинская (0,01), Поспелихинская (0,01), Романовская (0,01), Солтонская (0,02), Суевская (0,02), Табунская (0,02), Тогульская

Таблица 1 (0,02), Староалейская (0,01), Троицкая (0,01), Тюменцевская (0,03), Угловская (0,01), Усть-Калманская (0,02), Усть-Пристанская (0,01), Хабаровская (0,03), Целинная (0,02), Чарышская (0,02).

С 2007 года в соответствии с приказами Главного управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности при расчете итогового рейтинга применяются штрафные санкции (понижающие коэффициенты) к службам, допустившим грубые отклонения от стандартов оказания меди-

Штрафные санкции центральных районных больниц Алтайского края за 2012 год

Наименование ЛПУ	Критерии, по которым применялись штрафные санкции	Понижающие баллы
Краснощечковская ЦРБ	Случай перинатальной смерти от управляемых причин в связи с нарушением стандарта целевого дородового наблюдения беременных, поздней диагностики ВПР, нарушения этапности оказания медицинской помощи.	0,03
Панкрушихинская ЦРБ	Случай перинатальной смерти от управляемых причин в связи с несоблюдением скрининговых сроков и объемов обследования беременных, нарушения этапности оказания медицинской помощи.	0,03
Поспелихинская ЦРБ	Случаи перинатальной смерти от управляемых причин доношенных детей в связи с нарушением этапности оказания медицинской помощи, дефектов в технологии ведения родов и оказании помощи новорожденному	0,03
Кытмановская ЦРБ	Случаи перинатальной смерти от управляемых причин в связи с несоблюдением принципов диспансеризации беременных из группы социального риска, нарушения этапности оказания медицинской помощи, дефектов в технологии ведения родов.	0,03
Залесовская ЦРБ	Случай перинатальной смерти от управляемых причин в связи с несоблюдением принципов диспансеризации беременных из группы социального риска, нарушения этапности оказания медицинской помощи, отсутствия контроля за выполнением рекомендаций.	0,03
Благовещенская ЦРБ	Дефекты при оказании помощи ребенку, исход — смерть. Рост младенческой смертности на 350,0 %	0,03
Быстроистокская ЦРБ	Несоблюдение технологии направления беременных из группы риска в учреждения 2-3 уровней, технологии выхаживания маловесных детей, смерть ребенка на дому, высокая младенческая смертность (33,3).	0,03
Краснощечковская ЦРБ	Младенческая смертность 38,3 (рост 700,0 %)	0,03
Кытмановская ЦРБ	Младенческая смертность 27,8, дефекты при оказании помощи ребенку, исход — смерть.	0,03
Топчихинская ЦРБ	Младенческая смертность 19,8 (рост 250,0 %). Дефекты при оказании помощи ребенку, исход — смерть. Смерть на дому 4 детей в течение года.	0,03
Каменская ЦРБ	При проведении миниаборта пациентке 26 лет перфорирована стенка матки и стенка подвздошной кишки. Исход — экстирпация матки.	0,03
Топчихинская ЦРБ	У ребенка 9 лет не диагностирован бактериальный миокардит. Исход — смерть ребенка.	0,03

Рейтинг результативности деятельности ЦРБ Алтайского края за 10 лет (2003-2012 гг.)

Районы	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Благовещенский	0,93	0,90	0,94	0,93	0,95	0,94	0,95	0,94	0,98	0,96
Локтевский	0,93	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,93	0,96	0,97	0,96
Завьяловский	0,94	0,95	0,96	0,92	0,94	0,94	0,93	0,96	0,94	0,95
Рубцовский	0,94	0,93	0,94	0,93	0,97	0,98	0,97	0,95	0,95	0,95
Бийский	0,92	0,96	0,93	0,91	0,90	0,94	0,93	0,95	0,96	0,94
Мамонтовский	0,95	0,93	0,90	0,91	0,94	0,94	0,96	0,91	0,90	0,93
Павловский	0,94	0,92	0,94	0,95	0,96	0,97	0,95	0,93	0,87	0,93
Косихинский	0,93	0,93	0,93	0,95	0,92	0,92	0,91	0,93	0,93	0,92
Курьинский	0,93	0,92	0,93	0,93	0,90	0,96	0,94	0,90	0,91	0,92
Романовский	0,88	0,92	0,90	0,86	0,92	0,96	0,95	0,93	0,94	0,92
Тальменский	0,91	0,92	0,91	0,94	0,94	0,94	0,94	0,93	0,95	0,92
Змеиногорский	0,80	0,88	0,88	0,91	0,87	0,87	0,89	0,87	0,80	0,91
Каменский	0,92	0,93	0,92	0,93	0,92	0,95	0,94	0,91	0,90	0,91
Немецкий	0,86	0,89	0,90	0,89	0,88	0,92	0,96	0,94	0,94	0,91
Родинский	0,91	0,89	0,93	0,95	0,92	0,95	0,94	0,92	0,94	0,91
Троицкий	0,84	0,83	0,85	0,90	0,89	0,94	0,90	0,93	0,94	0,91
Зональный	0,89	0,90	0,85	0,79	0,79	0,84	0,79	0,75	0,89	0,90
Крутихинский	0,85	0,84	0,87	0,85	0,84	0,90	0,85	0,93	0,91	0,90
Топчихинский	0,89	0,89	0,90	0,92	0,94	0,91	0,93	0,95	0,95	0,90
Угловский	0,85	0,91	0,85	0,90	0,90	0,91	0,88	0,91	0,91	0,90
Калманский	0,87	0,86	0,84	0,86	0,88	0,87	0,93	0,90	0,88	0,89
Шелаболихинский	0,92	0,88	0,87	0,87	0,90	0,88	0,90	0,90	0,91	0,89
Волчихинский	0,87	0,89	0,86	0,86	0,85	0,87	0,85	0,88	0,92	0,88
Краснощековский	0,82	0,79	0,81	0,84	0,84	0,84	0,79	0,83	0,76	0,88
Кулундинский	0,80	0,85	0,85	0,86	0,86	0,87	0,93	0,90	0,89	0,88
Красногорский	0,77	0,78	0,86	0,87	0,88	0,90	0,91	0,89	0,89	0,87
Михайловский	0,85	0,89	0,91	0,89	0,91	0,91	0,88	0,89	0,87	0,87
Первомайский	0,88	0,89	0,78	0,83	0,86	0,90	0,83	0,90	0,89	0,87
Бурлинский	0,76	0,74	0,70	0,76	0,80	0,80	0,74	0,82	0,79	0,86
Солонешенский	0,88	0,78	0,80	0,84	0,87	0,87	0,89	0,90	0,83	0,86
У-Пристанский	0,74	0,71	0,82	0,85	0,90	0,88	0,87	0,91	0,91	0,86
Ключевский	0,79	0,84	0,78	0,82	0,84	0,87	0,87	0,83	0,79	0,85
Славгородский	0,90	0,92	0,86	0,89	0,92	0,92	0,92	0,90	0,78	0,85
Алейский	0,91	0,90	0,91	0,93	0,89	0,91	0,92	0,92	0,83	0,84
Залесовский	0,94	0,89	0,92	0,94	0,90	0,92	0,92	0,94	0,90	0,84
Смоленский	0,83	0,82	0,91	0,89	0,84	0,84	0,87	0,91	0,90	0,84
Шипуновский	0,88	0,89	0,90	0,90	0,92	0,91	0,90	0,93	0,78	0,84
Егорьевский	0,90	0,78	0,86	0,86	0,82	0,92	0,91	0,84	0,78	0,82
Ребрихинский	0,76	0,78	0,83	0,83	0,77	0,87	0,84	0,88	0,83	0,82
Ельцовский	0,74	0,56	0,67	0,70	0,72	0,62	0,72	0,84	0,83	0,81
Кытмановский	0,83	0,84	0,81	0,78	0,76	0,73	0,73	0,75	0,75	0,81
Новичихинский	0,89	0,80	0,84	0,85	0,80	0,82	0,81	0,73	0,86	0,81
Советский	0,84	0,84	0,78	0,86	0,81	0,83	0,81	0,84	0,76	0,81
Целинный	0,83	0,80	0,85	0,84	0,85	0,82	0,79	0,83	0,84	0,81
Петропавловский	0,91	0,87	0,89	0,90	0,88	0,87	0,82	0,80	0,87	0,78
Поспелихинский	0,87	0,88	0,85	0,92	0,87	0,89	0,86	0,89	0,87	0,77
Табунский	0,78	0,76	0,77	0,81	0,84	0,81	0,79	0,78	0,82	0,77
Алтайский	0,86	0,93	0,85	0,86	0,88	0,88	0,81	0,79	0,65	0,76
Панкрушихинский	0,89	0,86	0,77	0,80	0,90	0,90	0,85	0,79	0,79	0,76
Третьяковский	0,82	0,82	0,78	0,79	0,81	0,85	0,84	0,76	0,80	0,76
Тюменцевский	0,89	0,88	0,88	0,86	0,86	0,86	0,84	0,88	0,84	0,76
Чарышский	0,76	0,76	0,85	0,79	0,86	0,80	0,82	0,80	0,73	0,73
Солтонский	0,69	0,65	0,78	0,75	0,77	0,74	0,71	0,78	0,71	0,72
Баевский	0,75	0,82	0,83	0,90	0,83	0,89	0,87	0,83	0,81	0,69
У-Калманский	0,81	0,71	0,87	0,86	0,88	0,92	0,90	0,84	0,83	0,69
Тогульский	0,76	0,72	0,79	0,81	0,71	0,70	0,76	0,69	0,67	0,64
Суетский	0,72	0,56	0,60	0,61	0,66	0,67	0,66	0,64	0,68	0,63
Хабарский	0,87	0,76	0,79	0,79	0,82	0,80	0,84	0,83	0,83	0,63
Быстроистокский	0,84	0,74	0,70	0,68	0,75	0,80	0,78	0,77	0,69	0,60
Заринский	0,89	0,89	0,86	0,88	0,89	0,89	0,90	0,89	0,88	-
Среднегодовой коэффициент результативности по районам края	0,86	0,84	0,85	0,86	0,86	0,87	0,87	0,87	0,85	0,84

цинской помощи (*табл.1*). Информацию представляют главные специалисты края по основным клиническим службам, КГБУЗ «Алтайское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы», отдел организации медицинской помощи и взаимодействия с органами местного самоуправления Главного управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности.

Итоговые коэффициенты результативности ЦРБ Алтайского края с учетом понижающих коэффициентов приведены в *таблице 2* в динамике за 10 лет (2003-2012 гг.). Районы ранжированы по итоговым коэффициентам результативности за 2012 год от лучшего к худшему.

В 2012 году лучшие результаты деятельности показали центральные районные больницы 11 районов края: Благовещенский, Локтевский, Завьяловский, Рубцовский, Бийский, Мамонтовский, Павловский, Косихинский, Крутихинский, Романовский, Тальменский. Последние 8 мест заняли центральные районные больницы следующих районов края: Чарышский, Солтонский, Баевский, Усть-Калманский, Тогульский, Суетский, Хабарский, Быстроистокский.

Недостовверные сведения об участии в Федеральном контроле качества лабораторных исследований представили 3 центральные районные больницы: Целинная ЦРБ, Солонешенская ЦРБ, Панкрушихинская ЦРБ (в 2011 году Целинная ЦРБ, так же предоставила недостоверные сведения).

За последние 3 года (2010-2012) отмечена ежегодная тенденция улучшения результативности деятельности ЦРБ следующих районов (табл. 3).

За 2010-2012 гг. отмечена ежегодная тенденция ухудшения результативности деятельности ЦРБ следующих районов (табл. 4).

Таким образом, в 2012 году количество районов с ежегодной тенденцией улучшения результативности деятельности ЦРБ за последние 3 года уменьшилось на 4,9% (5 районов в 2011 году, 2 района в 2012 году).

Следует отметить, что в 2012 году количество районов с ежегодной тенденцией ухудшения результативности деятельности ЦРБ за последние 3

Таблица 3

Районы Алтайского края с ежегодной тенденцией улучшения результативности деятельности ЦРБ (за 2010-2012 годы)

Районы	2010	2011	2012
Курьинский	0,90	0,91	0,92
Зональный	0,75	0,89	0,90

года уменьшилось на 4,7% (16 районов в 2011 году, 13 районов в 2012 году).

Таким образом, рейтинг медицинских организаций является современным и объективным инструментом для развития конкуренции в сфере здравоохранения в свете нового законодательства об обязательном медицинском страховании, об основах охраны здоровья граждан в РФ, в условиях модернизации здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елманова Т.В. Нормативно-правовое обеспечение лицензирования медицинской деятельности учреждений муниципальной и частной систем здравоохранения в условиях разграничения властных полномочий Текст. // Главный врач. — 2008. — №12. — С. 57-67.

2. Захаренков В.В., Вибляя И.В., Бурдейн А.В., Колядо В.Б. Организационные аспекты региональной системы охраны

Таблица 4

Районы Алтайского края с ежегодной тенденцией ухудшения результативности деятельности ЦРБ (за 2010-2012 годы)

Районы	2010	2011	2012
Крутихинский	0,93	0,91	0,90
Кулундинский	0,90	0,89	0,88
Первомайский	0,90	0,89	0,87
Залесовский	0,94	0,90	0,84
Смоленский	0,91	0,90	0,84
Ребрихинский	0,88	0,83	0,82
Ельцовский	0,84	0,83	0,81
Поспелихинский	0,89	0,87	0,77
Тюменцевский	0,88	0,84	0,76
Баевский	0,83	0,81	0,69
Усть-Калманский	0,84	0,83	0,69
Тогульский	0,69	0,67	0,64
Быстроистокский	0,77	0,69	0,60

здоровья трудовых ресурсов (на примере Кемеровской области) // Проблемы управления здравоохранением. — 2009. — №3. — С. 27-29.

3. Федеральный закон от 13 июля 2001 г. «О лицензировании отдельных видов деятельности» // Собрание законодательства Российской Федерации. 2001. № 33 (часть 1). Ст. 3430.

Информация об авторах: Колядо Елена Владимировна — научный сотрудник, к.м.н., доцент, г. Барнаул, ул. Ляпидевского 1, e-mail: buolicmed@inbox.ru; Лазарев Виталий Сергеевич — начальник отдела, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Красноармейский, 68-а; Перфильев Алексей Анатольевич — к.м.н., Алтайский край, г. Барнаул, пр. Калинина, 6-а.

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© СОСНОВСКАЯ Е.В. — 2013

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА НА СТРУКТУРУ ОБЩИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИЧЕСКОГО И ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

Евгения Валерьевна Сосновская

(Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н. Ф.И. Петровский; Омский научно-исследовательский центр СО РАМН, директор — д.м.н., проф. В.В. Семченко)

Резюме. Проведен анализ состояния здоровья жителей Западной Сибири, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (n=413). Использовался опросник SF-36. Корреляционный, кластерный анализ и метод многомерного шкалирования результатов опроса показал, что признаки физического и психического здоровья образуют кластеры, структура которых четко реагирует на то, какой вид лечения требуется пациенту — амбулаторный или стационарный. Полученные результаты могут быть использованы для понимания скрытых механизмов заболевания и улучшения качества оценки состояния пациентов.

Ключевые слова: язвенная болезнь, хронический гастрит, физическое и психическое здоровье, Западная Сибирь.

INFLUENCE OF CHRONIC DISEASES OF THE UPPER SECTION OF THE DIGESTIVE TRACT ON THE STRUCTURE OF GENERAL INDICES OF PHYSICAL AND MENTAL HEALTH

E. V. Sosnovskaya

(Hanti-Mansiysk State Medical Academy, Hanti-Mansiysk, Omsk SIC SP RAMS)

Summary. The analysis of a state of health of inhabitants of Western Siberia, suffering from chronic inflammatory diseases of the upper section of gastrointestinal tract (n=413) has been carried out. Questionnaire SF-36 was used. Correlation, cluster analysis and a method of multidimensional scaling results of interrogation has shown, that signs of physical and mental health form clusters, whose structure accurately reacts to what kind of treatment is required to the patient — out-patient or stationary. The received results can be used for understanding the latent mechanisms of disease and improvement of quality of an estimation of a patient's condition.

Key words: stomach ulcer, chronic gastritis, physical and mental health, Western Siberia.

Оценка состояния здоровья и качества жизни пациентов с хроническими заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта является сложной задачей, осуществляется на больших выборках с помощью выборочного опроса [3, 8, 9]. Физический и психический компоненты здоровья пациентов рассматриваются как самостоятельные (независимые) критерии оценки эффективности терапии, по значимости близкие к клиническим методам [3, 6]. Поэтому показатели, отражающие состояние физического и психического компонента здоровья, можно использовать для выявления глубинных, подчас скрытых, зависимостей при характеристике самочувствия больного и контроля эффективности терапии [3, 6]. Большое значение имеет также определение зависимости состояния здоровья от возраста, пола и места жительства больных, срока проживания в данной местности.

Однако, литературный поиск не выявил работ, посвященных корреляционному/регрессионному анализу компонентов состояния здоровья пациентов с одинаковыми хроническими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, проживающих в Западной Сибири. Отсутствие подобных исследований обедняет наши представления о внутренней организации связей между показателями, характеризующими состояние здоровья больных с хроническими воспалительными заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.

Цель работы: с помощью методов многомерного шкалирования и кластерного анализа выявить скрытые взаимосвязи компонентов физического и психического здоровья пациентов с хроническими заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта в Западной Сибири.

Материалы и методы

На базе различных муниципальных амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждений Омска и Омской области, Тюмени и Тюменской области,

Ханты-Мансийского автономного округа выполнено исследование-опрос, которое включило 413 пациентов с хроническими заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. После сортировки, на основании основного диагноза, формировали две группы пациентов: 1) с хроническим гастритом (группа 1, n=225) и 2) язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (группа 2, n=188). Кроме того, пациентов группы 1 и 2 делили по месту лечения (амбулаторное — 286, стационарное — 127), полу, возрасту и длительности проживания в Западной Сибири.

Состояние здоровья пациентов оценивали с применением опросника SF-36, который позволяет рассчитать уровень его физического и психического компонентов. Результаты представляли в виде баллов по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывала на лучшее состояние здоровья [10].

Количественно оценивали следующие показатели:

1. Physical Functioning (PF) — физическое функционирование, отражающее степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей).

2. Role-Physical (RP) — влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности).

3. Bodily Pain (BP) — интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома.

4. General Health (GH) — общее состояние здоровья — оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения.

5. Vitality (VT) — жизнеспособность (подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным).

6. Social Functioning (SF) — социальное функционирование, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение).

Таблица 1

Парный сравнительный анализ суммарных компонентов физического и психического здоровья пациентов с хроническими заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта

Показатель здоровья	Место лечения		p
	Амбулатория (n=152)	Стационар (n=73)	
Хронический гастрит			
PH	64,6 (57,7; 71,7)	60,6 (43,7; 67,2)	p<0,005*
Mh	66,5 (53,4; 75,2)	49,0 (37,3; 59,1) [^]	p<0,001*
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки			
PH	65,0 (54,4; 72,0)	54,5 (53,4; 59,5)	p<0,001*
Mh	65,6 (52,8; 75,3)	47,9 (47,2; 60,6) [^]	p<0,001*

Примечание: * — различия между группами статистически значимы при p<0,05 (критерий Колмогорова-Смирнова). [^] — различия между суммарным показателем компонентов физического и психического здоровья статистически значимы при p<0,05 (критерий Вилкоксона). PH — суммарный компонент физического здоровья, Mh — суммарный компонент психического здоровья.

7. Role-Emotional (RE) — влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества).

8. Mental Health (MH) — оценка психического здоровья, характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

Все шкалы опросника объединены в два суммарных показателя — физический компонент здоровья (PH, 1-4 шкалы) и психический (Mh, 5-8 шкалы).

Статистическую обработку полученного материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA-8.0 (StatSoft, Inc), согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных [4, 7]. Проверку статистических гипотез проводили с помощью двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова (для независимых выборок), критерия Вилкоксона (для зависимых выборок) и корреляционного анализа по Спирмену. Использование непараметрических методов статистического анализа обусловлено тем, что при проверке вариационных рядов их характеристика не во всех случаях соответствовала условиям применения параметрических методов (распределение, равенство дисперсии). Нулевая гипотеза отвергалась, а альтернативная принималась при p<0,05. Для оценки внутренних связей и распределения признаков здоровья по группам использовались кластерный анализ и метод многомерного шкалирования [1, 5].

Результаты и обсуждение

Установлено, что между пациентами с хроническими воспалительными заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ХВЗВОЖКТ), проходившими лечение в амбулаториях и стационарах Западной Сибири, существовали статистически значимые различия по трем (PF, RP, BP) показателям физического здоровья и четырем показателям психического здоровья (VT, SF, RE, MH), что в совокупности отразилось на суммарных показателях здоровья (табл. 1).

В большей степени различались показатели, характеризующие психическое здоровье пациентов. При этом среди амбулаторных пациентов статистически значимых различий между суммарным показателем физического и психического здоровья выявлено не было, а у пациентов стационаров самооценка психического здоровья была существенно ниже, чем физического (табл. 1). По возрасту, полу и длительности проживания в Западной Сибири сравниваемые группы не различались (критерий Колмогорова-Смирнова, критерий с2; p>0,05).

При хронических заболеваниях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта наиболее низкая оценка своего здоровья отмечалась у мужчин и пациентов средней и старшей возрастной группы вне зависимости от места происхождения лечения (табл. 2).

В результате корреляционного анализа получены следующие матрицы (табл. 3, 4). Сравнение этих таблиц позволяет, даже визуально, определить наличие различий внутренней структуры корреляционных связей у пациентов, проходивших лечение в амбулаторных и стационарных условиях. Выявлена отрицательная корреляционная связь между возрастом пациентов и показателями здоровья (табл. 3, 4).

Для объективного сравнения корреляционных матриц и внутренних связей изученных признаков физического и психического здоровья пациентов нами при-

Таблица 2

Дисперсионный анализ физического и психического здоровья пациентов с хроническими заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, проходивших лечение в амбулаториях и стационарах Западной Сибири, при дискриминации по полу и возрасту

Показатель	ANOVA Краскела-Уоллиса	
	Амбулатория (n=286)	Стационар (n=127)
Пол		
PH	H (df=1, N=286) =4,8; p=0,03*	H (df=1, N=127) =9,4; p=0,002*
Mh	H (df=1, N=286) =19,0; p=0,0000*	H (df=1, N=127) =13,0; p=0,0003*
Возраст (градация: 20-30, 31-40, 41-50, 51-60 и >60 лет)		
PH	H (df=4, N=286) =20,2; p=0,0002*	H (df=4, N=127) =10,5; p=0,003*
Mh	H (df=4, N=286) =51,2; p=0,0000*	H (df=4, N=127) =14,4; p=0,0001*

Примечание: * — различия статистически значимы при p<0,05. PH — суммарный компонент физического здоровья, Mh — суммарный компонент психического здоровья. H — критерий Краскела-Уоллиса.

менялось сочетанное использование кластерного анализа и многомерного шкалирования [2]. Кластеризация — это классификация объектов на основе их сходства друг с другом, когда принадлежность обучающих объектов каким-либо классам не задается. Многомерное шкали-

Таблица 3

Матрица корреляционных связей показателей физического и психического здоровья пациентов с хроническими заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, проходивших лечение в амбулаториях Западной Сибири

	Возраст	Пол	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст	-	-	-0,54	-0,49	-0,40	-0,59	-0,53	-0,40	-0,43	-0,38
Пол	-	-	-0,23	-0,19	-0,22	-0,13	-0,14	-0,27	-0,24	-0,23
PF	-0,54	-0,23	-	0,77	0,63	0,66	0,63	0,62	0,72	0,53
RP	-0,49	-0,19	0,77	-	0,73	0,65	0,61	0,72	0,84	0,57
BP	-0,40	-0,22	0,63	0,73	-	0,61	0,61	0,75	0,67	0,59
GH	-0,59	-	0,66	0,65	0,61	-	0,69	0,59	0,55	0,61
VT	-0,53	-	0,63	0,61	0,61	0,69	-	0,64	0,64	0,79
SF	-0,40	-0,27	0,62	0,72	0,75	0,59	0,64	-	0,74	0,65
RE	-0,43	-0,24	0,72	0,84	0,67	0,55	0,64	0,74	-	0,62
MH	-0,38	-0,23	0,53	0,57	0,59	0,61	0,79	0,65	0,62	-

Примечание: в таблицах 3 и 4 представлены только статистически значимые связи при p<0,05 (коэффициент корреляции Спирмена — мера линейной связи между случайными величинами — r). Жирным курсивом отмечены сильные связи (r≥0,70), жирным — средние (0,50≤r<0,70), без выделения — слабые (r<0,50) связи.

Матрица корреляционных связей показателей физического и психического здоровья пациентов с хроническими заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, проходивших лечение в стационарах Западной Сибири

	Возраст	Пол	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст	-	0,28	-0,60	-0,39	-	-0,30	-0,32	-0,21	-0,54	-
Пол	0,28	-	-0,37	-0,30	-0,32	-0,20	-0,47	-0,30	-0,28	-0,36
PF	-0,60	-0,37	-	0,85	0,52	0,50	0,48	0,73	0,86	0,53
RP	-0,39	-0,30	0,85	-	0,53	0,62	0,55	0,72	0,86	0,69
BP	-	-0,32	0,52	0,53	-	0,39	0,47	0,74	0,43	0,38
GH	-0,30	-0,20	0,50	0,62	0,39	-	0,45	0,57	0,49	0,45
VT	-0,32	-0,47	0,48	0,55	0,47	0,45	-	0,51	0,49	0,57
SF	-0,21	-0,30	0,73	0,72	0,74	0,57	0,51	-	0,61	0,59
RE	-0,54	-0,28	0,86	0,86	0,43	0,49	0,49	0,61	-	0,64
MH	-	-0,36	0,53	0,69	0,38	0,45	0,57	0,59	0,64	-

рование — это математический инструмент, который позволяет изобразить сходства и различия объектов в пространственной карте. Методы объединяет графическое представление полученного решения [2].

Входная информация для задачи многомерного шкалирования — сведения о попарных сходствах или связях анализируемых объектов, а выходная — приписанные каждому из объектов числовые значения координат в некоторой вспомогательной (найденной в процессе решения) координатной системе. В многомерном

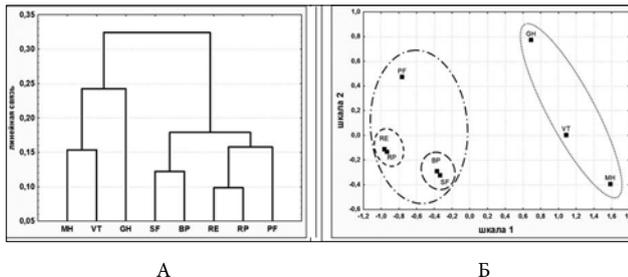


Рис. 1. Результаты иерархического кластер-анализа (А) и многомерного шкалирования (Б) матриц связей показателей физического и психического здоровья пациентов с хроническими заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, проходивших лечение в амбулаториях.

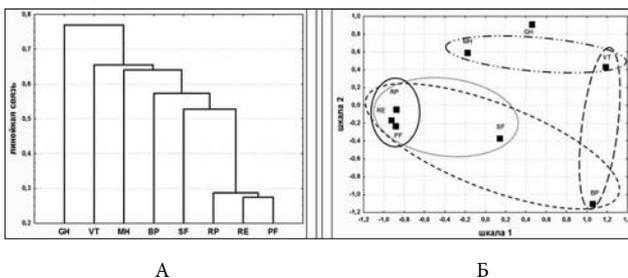


Рис. 2. Результаты иерархического кластер-анализа (а) и многомерного шкалирования (б) матриц связей показателей физического и психического здоровья пациентов с хроническими заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, проходивших лечение в стационарах.

шкалировании основными данными являются меры близости. При условии, что исходные данные были стандартизированы, корреляции являются значениями сходства и расстояния вычислены с помощью евкли-

довой метрики, как метод многомерного шкалирования, так и компонентный анализ в результате воспроизводят идентичный график [2].

Фактически мы проводили наложение результатов, полученных с помощью иерархического кластерного анализа (рис. 1а, 2а) на карту, полученную с помощью методов многомерного шкалирования (рис. 1б, 2б). Результат наложения свидетельствовал о том, что с помощью кластерного анализа выделялись объекты (признаки здоровья), расположенные рядом и реально соответствующие действительности. Наиболее ярко такое соответствие проявляется при исследовании группы пациентов, лечившихся в амбулатории (рис. 1а, б).

Полученная при кластер-анализе и подтвержденная многомерным шкалированием группировка признаков позволяет утверждать, что при оценке здоровья у этих пациентов в одном кластере наиболее близко располагаются такие признаки как MH, VT и GH, а в другом — SF, BP, RE, RP и PF. По структуре это не соответствует простому делению на признаки физического (PF, RP, BP, GH) и психического здоровья (VT, SF, RE, MH). То есть выявляется скрытая связь признаков физического и психического здоровья, которую трудно было уловить при простом сравнении признаков.

В группе пациентов, проходивших лечение в стационарах, выявлена более сложная структура связей признаков психического и физического здоровья — большее количество возможных кластеров. Однако и здесь четко выявляется кластер, состоящий из следующих очень близко расположенных признаков (RE, RP, PF, SF и BP). Можно предположить, что это своеобразное ядро очень тесно связанных признаков здоровья, характерных для пациентов с хроническими заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. При этом в группе амбулаторных и стационарных пациентов максимальная связь характерна для пар RE&RP, RE&PF (признаки и физического и психического здоровья) и PF&RP (признаки физического здоровья). Следовательно, у исследованных пациентов наиболее сильной оказывается связь признаков эмоционального состояния и ролевого функционирования, проявляющаяся в снижении их работоспособности — (работа, выполнение будничной деятельности, самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что признаки физического и психического здоровья пациентов с хроническими заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта тесно взаимосвязаны, образуют многоуровневые кластеры, а структура этих скрытых взаимосвязей четко реагирует на то, какой вид лечения требуется пациенту — амбулаторный или стационарный (как правило, более тяжелое состояние больного) уровень. Полученные результаты могут быть использованы для понимания скрытых механизмов заболевания, а также для улучшения качества объективной оценки состояния пациентов с хроническими заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и коррекции схем комплексного лечения этих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дейвисон М. Многомерное шкалирование. — М., 1988. — 204 с.
2. Костенко С.А. Технология применения многомерного шкалирования и кластерного анализа // Фундаментальные исследования. — 2012. — №11. — С. 927-930.
3. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — СПб.: Нева; М.: ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир, 2002. — 320.

4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2002. — 305 с.
5. Симчера В.М. Методы многомерного анализа данных: учебное пособие. — М.: Финансы и статистика, 2008. — 400 с.
6. Сосновская Е.В., Николаев Н.А., Федосеева Н.Н. Фармакоэкономические аспекты лечения жителей Западной Сибири с хроническими заболеваниями верхнего отдела желудочно-

кишечного тракта. — Ханты-Мансийск-Тюмень-Омск: Омская областная типография, 2011. — 184 с.

7. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. — Пер. с англ. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 352 с.

8. Харченко Н.В. Клиническая гастроэнтерология / Под ред. Н.В. Харченко. — Киев: Здоров'я, 2000 — 448 с.

9. Шевченко Ю.Л. Концепция исследования качества жизни в здравоохранении России // Мед. новости. — 2001. — №4. — С. 51-52.

10. Ware J.E., Gandek B. The IQOLA Project Group. The SF-36 Health Survey: Development and use in mental health research and the IQOLA Project // International Journal of Mental Health. — 1994. V. 23, N2. — P. 49-73.

Информация об авторе: Сосновская Евгения Валерьевна — доцент к.м.н., 628011, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ, г. Ханты-Мансийск, ул. Рознина, д. 73, тел./факс (3467) 390088, e-mail: evg-sosnovskaya@yandex.ru

© ГОРБУНОВ Н.С., ЧИКУН В.И., ГОРБУНОВ Д.Н., ЗАЛЕВСКИЙ А.А., РУССКИХ А.Н., ХЛУДНЕВА Н.В., ШЕХОВЦОВА Ю.А., АРХИПКИН С.В. — 2013
УДК 572.087055.1:340.626.6

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ УТОНУВШИХ МУЖЧИН

Николай Станиславович Горбунов^{1,2}, Владимир Иванович Чикун¹, Дмитрий Николаевич Горбунов¹, Анатолий Антонович Залевский¹, Андрей Николаевич Русских¹, Наталья Владимировна Хлуднева¹, Юлия Александровна Шеховцова¹, Сергей Викторович Архипкин¹

(¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, зав. — д.м.н., проф. Н.С. Горбунов, кафедра судебной медицины ИПО, зав. — д.м.н., доц. В.И. Чикун; ²НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор — чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. В.Т. Манчук)

Резюме. В работе представлены результаты сравнительного антропометрического обследования 605 живых и 730 трупов мужчин первого периода зрелого возраста (22-35 лет). Выявлены анатомические особенности утонувших мужчин, которые отличаются значительно большими размерами грудной клетки (поперечные и продольные диаметры, окружность), преобладанием доли лиц с брахиморфным (в 59,8% случаев), гиперстеническим (в 65,9%), андроморфным (в 76,1%) и пикническим (в 82,6%) типами телосложения.

Ключевые слова: размеры тела, тип телосложения, утонувшие мужчины.

ANTHROPOMETRICAL PORTRAIT OF DROWNED MEN

N.S. Gorbunov^{1,2}, V.I. Chikun¹, D.N. Gorbunov¹, A.A. Zalevskij¹, A.N. Russkikh¹, N.V. Chludneva¹, Ju.A. Shehovtsova¹, S.V. Arkhipkin¹

(¹Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasensky; ²Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russia)

Summary. In the work the results of comparative anthropometrical inspection of 605 live and 730 corpses of men of the first period of mature age (22-35 years) are presented. Anatomic features of the drowned men have been revealed, which differ in significantly big sizes of a thorax (cross-sectional and longitudinal diameters, a circle), prevalence of a share of persons with brachymorphic (in 59,8 % causes), hypersthenic (in 65,9 %), andromorphic (in 76,1 %) and picnic (in 82,6 %) constitution types.

Key words: body size, body type, drowned men.

Утопление в воде является довольно распространенной причиной смерти, особенно, среди мужчин трудоспособного возраста. Смертность от утопления в мире по данным ВОЗ составляет 1012 человек на 100 000 населения, а в России этот показатель составляет 9,513 [3, 5]. Учитывая, что в подавляющем большинстве случаев (98,07%) утопление происходит в результате несчастного случая и чаще среди лиц мужского пола, необходимы сведения о предрасположенности к этому определенной категории мужчин [4]. Понимание с помощью антропологии предрасполагающих к утоплению факторов позволит разработать эффективные методы профилактики [2]. Тем более, что уже имеются положительные результаты по другим видам смерти [1, 7].

В этой связи обоснованным является изучение морфометрических параметров и типов телосложения трупов мужчин, погибших от утопления.

Материалы и методы

Проведено антропометрическое обследование 605 живых и 730 трупов мужчин первого периода зрелого возраста (22-35 лет), из последней группы: 142 погибли от утопления (группа исследования), а 588 — от болезни сердца, отравлений, утопления и других причин (группа сравнения). Измерение студентов 4 курса про-

водили на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии Красноярского государственного медицинского университета, а трупов — в отделе экспертизы трупов Красноярского краевого бюро судебно-медицинской экспертизы. Антропометрическое исследование

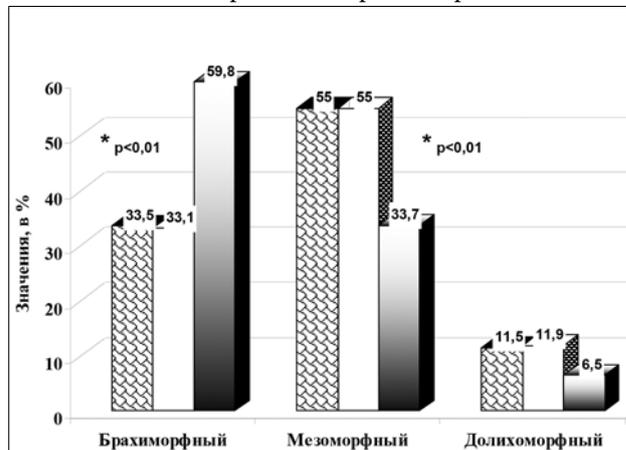


Рис. 1. Распределение мужчин по индексу относительной длины туловища (* различия значимы между живыми и группой сравнения с одной стороны и утонувшими мужчинами — с другой).

дование трупов включало определение габаритных размеров тела и типов телосложения по В.Н. Шевкуненко [8], В.М. Черноуцкому [6], Л. Риз и Х. Айзенку [9], Д. Таннеру [10].

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью Statistica for Windows 6.0. Оценку статистической значимости выявленных результатов проводили с использованием критерия Стьюдента и критерия. При парном сравнении признаков применяли поправку Бонферрони.

Результаты и обсуждение

Сравнение результатов антропометрического обследования 605 живых мужчин первого периода зрелого возраста (2235 лет) (по данным А.В. Почекутова, 2006), 588 трупов мужчин первого периода зрелого возраста (2235 лет), погибших от разных причин (по данным В.И. Чикуня, 2008) и на основании собственных исследований 142 трупов мужчин первого периода зрелого возраста (2235 лет), погибших от утопления выявило отличительные особенности размеров тела (табл. 1).

Антропометрическое исследование 142 трупов мужчин первого периода зрелого возраста (2235 лет), погибших от утопления, установило, что их средняя площадь тела составляет $1,83 \pm 0,02$ м², рост $173,33 \pm 0,9$ см, масса тела $71,1 \pm 1,2$ кг. Как следует из таблицы 1 у утопленников, в отличие от живых и трупов мужчин группы сравнения, значимо больше диаметр плеч и таза, размеры грудной клетки, толщина жировой складки на животе, существенно отличаются индексные показатели тела.

Определение типов телосложения также выявило значимые различия между живыми и трупами мужчин, погибшими от утопления. Так, при анализе индекса В.Н. Шевкуненко (1935) установлено, что распределение трупов утонувших мужчин по вариантам относительной длины туловища значимо отличается от живых и трупов мужчин группы сравнения (рис. 1). Как следует из графика, у трупов утонувших мужчин в 1,8 раза чаще выявляется брахиморфный тип телосложения ($p < 0,01$). Наоборот, мезоморфный тип телосложения значимо ($p < 0,01$) реже в 1,6 раза выявляется у трупов утонувших мужчин. Доля долихоморфного типа телосложения также меньше в 1,8 раза выявляется у трупов мужчин, погибших от утопления.

Следовательно, среди трупов утонувших мужчин в 1,79,2 раза преобладает доля брахиморфного типа телосложения (59,8%) над мезо- и долихоморфным (35% и 6,5%). Соотношение: 9,2:5,4:1,0.

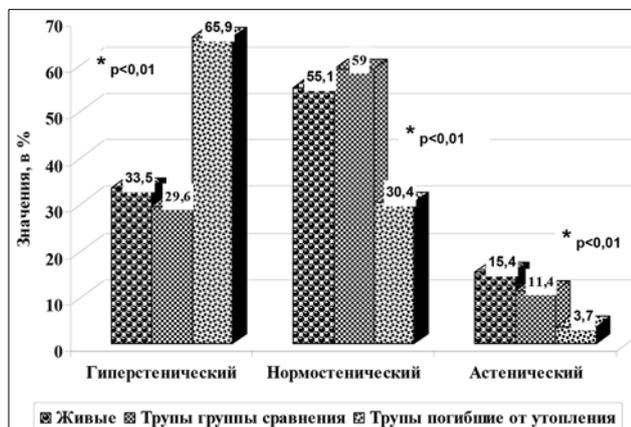


Рис. 2. Распределение мужчин по индексу Пинье (* различия значимы между живыми и группой сравнения с одной стороны и утонувшими мужчинами с другой).

Таблица 1
Размеры тела мужчин первого периода зрелого возраста (2235 лет)

Показатели	Живые (n=605)	Трупы (n=588 и n=142)	
		Контроль	Утонувшие
1	2	3	4
Рост стоя, в см	$176,47 \pm 0,32^{3,4}$	$172,89 \pm 0,34^2$	$173,33 \pm 0,96^2$
Масса тела, в кг	$67,99 \pm 0,45^{3,4}$	$72,95 \pm 0,88^2$	$71,07 \pm 1,2^2$
Площадь тела, в м ²	$1,81 \pm 0,01$	$1,84 \pm 0,03$	$1,83 \pm 0,02$
Диаметр плеч, в см	$38,53 \pm 0,13^{3,4}$	$36,04 \pm 0,14^{2,4}$	$47,55 \pm 0,8^{2,3}$
Диаметр таза, в см	$28,16 \pm 0,06^{3,4}$	$30,5 \pm 0,15^{2,4}$	$34,39 \pm 0,47^{2,3}$
Поперечный диаметр грудной клетки, в см	$27,6 \pm 0,09^{3,4}$	$28,15 \pm 0,1^{2,4}$	$36,84 \pm 0,7^{2,3}$
Продольный диаметр грудной клетки, в см	$19,9 \pm 0,09^{3,4}$	$21,3 \pm 0,1^{2,4}$	$28,43 \pm 0,61^{2,3}$
Обхват грудной клетки, в см	$93,04 \pm 0,29^{3,4}$	$86,63 \pm 0,41^{2,4}$	$98,19 \pm 0,84^{2,3}$
Толщина жировой складки на животе, в см	$1,34 \pm 0,03^4$	$1,42 \pm 0,03^4$	$1,67 \pm 0,06^{2,3}$
Толщина жировой складки над гребнем подвздошной кости, в см	$0,9 \pm 0,05^{3,4}$	$1,47 \pm 0,03^{2,4}$	$0,56 \pm 0,13^{2,3}$
Длина туловища, в см	$53,67 \pm 0,14$	$53,13 \pm 0,16^4$	$54,72 \pm 0,51^3$
Индекс Шевкуненко	$30,49 \pm 0,07^4$	$30,71 \pm 0,1^4$	$31,59 \pm 0,28^{2,3}$
Индекс Пинье	$15,93 \pm 0,66^4$	$13,04 \pm 1,15^4$	$7,04 \pm 1,18^{2,3}$
Индекс Таннера	$874,44 \pm 3,9^{3,4}$	$774,99 \pm 4,56^{2,4}$	$1082,73 \pm 21,11$
Индекс РизАйзенка	$109,31 \pm 0,54^{3,4}$	$102,76 \pm 0,43^{2,4}$	$77,14 \pm 1,45^{2,3}$
Индекс Кетле, кг/м ²	$21,87 \pm 0,14^{3,4}$	$23,13 \pm 0,45^2$	$23,54 \pm 0,25^2$
Индекс Рорера, в кг/м ³	$13,1 \pm 0,3$	$13,2 \pm 0,3$	$13,7 \pm 0,3$

Примечание: $M \pm m^{2,3,4}$ – различия значимы (при $p < 0,01, 0,001$) у живых и трупов мужчин разных групп.

По индексу Пинье (В.М. Черноуцкий, 1928) различия выражены еще сильнее (рис. 2). Так, у трупов утонувших мужчин гиперстенический тип телосложения встречается значимо ($p < 0,01$) чаще в 2 раза чем у живых и в 2,2 раза — чем в группе сравнения. Наоборот, нормо- и астенический типы телосложения у трупов утонувших мужчин выявляется значимо ($p < 0,01$) реже в 1,8-4,2 раза в сравнении с живыми мужчинами и в 1,9-3,1 раза — с трупами группы сравнения.

Следовательно, среди мужчин утопленников также преобладает гиперстенический тип телосложения (65,9%) над нормо- и астеническим (30,4% и 3,7%). Соотношение: 17,8:8,2:1,0.

По индексу Д. Таннера (1986) выявленная тенденция сохраняется (рис. 3). Как следует из графика, у трупов утонувших мужчин в 2,6-7,3 раза значимо ($p < 0,001$) чаще, чем у живых и группы сравнения, выявляется доля андроморфного типа телосложения, наоборот, меньше в 2,8-4,4 раза доля — мезоморфного и в 2,1-4,3 раза — гинекоморфного.

Следовательно, среди трупов утонувших мужчин также преобладает андроморфный тип телосложения

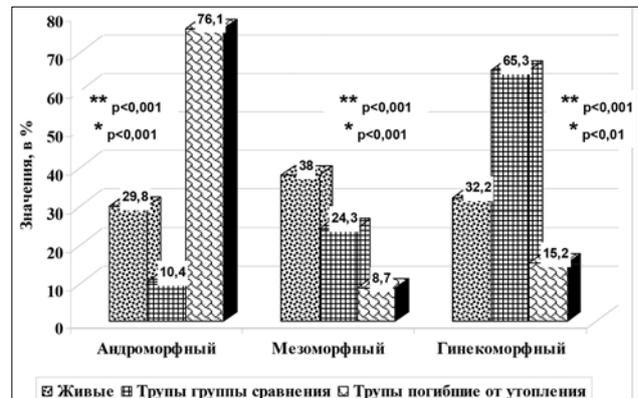


Рис. 3. Распределение мужчин по индексу Таннера (* различия значимы между соседними группами, ** различия значимы между крайними группами).

(76,1%) над мезо- и гинекоморфным (8,7% и 15,2%), соотношение перечисленных типов — 8,7:1,0:1,7.

По индексу РизАйзенка (L. Rees, H.J. Eisenk, 1945) различия выражены наиболее значительно (рис. 4). Так, у трупов утонувших мужчин пикнический тип телосложения встречается значимо ($p < 0,001$) чаще в 3,612,7 раза, чем у живых и группы сравнения, наоборот, в 1,9-3,0 раза встречается реже нормо- и в 10,320,4 раза — астенический типы.

Следовательно, среди мужчин утопленников также преобладает пикнический тип телосложения (82,6%) над нормо- и астеническим (14,1% и 3,3%), соотношение перечисленных типов телосложения — 25,0:4,3:1,0.

Таким образом, для трупов утонувших мужчин характерны значимо большие поперечные и обхватные размеры грудной клетки, у них преимущественно встречается брахиморфный тип телосложения по В.Н. Шевкуненко (в 59,8% случаев), гиперстенический по Черноруцкому (в 65,9%), андроморфный по Таннеру (в 76,1%) и пикнический по РизАйзенку (в 82,6%).

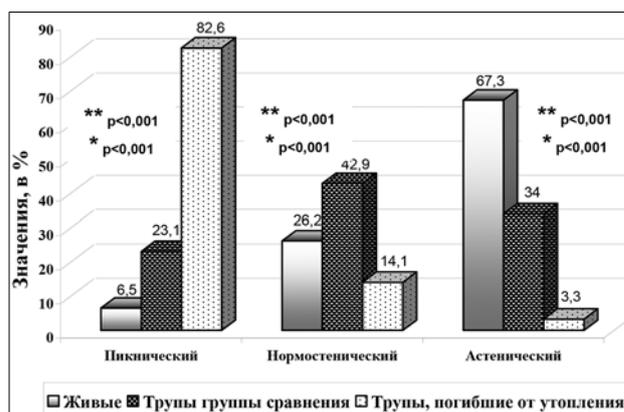


Рис. 4. Распределение мужчин по индексу РизАйзенка (* различия значимы между соседними группами, ** различия значимы между крайними группами).

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбунов Н.С., Чикун В.И., Самотесов П.А. Абдоминальная идентификация возраста // Сибирское медицинское обозрение. — 2007. — Т. 45. №4. — С. 45-47.
2. Зиненко Ю.В., Горбунов Н.С., Чикун В.И. Антропометрическая и лапарометрическая характеристика трупов мужчин, погибших от странгуляционной механической асфиксии // Сибирское медицинское обозрение. — 2010. — Т. 66. №6. — С. 4952.
3. Кокорин П.А. Социальнодемографические показатели утопления в воде и иных жидкостях по Иркутской области // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2010. — №8. — С. 115116.
4. Коротун В.Н., Наумова Н.А. Эпидемиология утоплений в Пермском крае (19982007 гг.) // Проблемы экспертизы в медицине. — 2008. — Т. 8. №302. — С. 1618.
5. Усенко Л.В., Аряев Л.Н. Первая помощь на воде и реанимация при утоплении. Киев.: Здоров'я, 1976. — 112 с.
6. Черноруцкий, В.М. Учение о конституции в клинике внутренних болезней // Труды 17-го съезда Российских терапевтов. — Л., 1925. — С. 304-312.
7. Чикун В.И., Горбунов Н.С. Абдоминальный метод судебно-медицинской идентификации личности // Сибирский медицинский журнал (Томск). — 2009. — Т. 24, №1. — С. 113-116.
8. Шевкуненко В.Н., Геселевич А.М. Типовая анатомия человека. — Ленинград, 1935. — 232 с.
9. Rees L., Eisenck H.J. A factorial study of some morphological aspects of human constitution // J. Mental. Sci. — 1945. — V. 91, № 383. — P. 8-21.
10. Tanner, J.M. Physical development // Brit. Med. Bull. — 1986. — V. 42, №2. — P. 131-138.

Информация об авторах: Горбунов Николай Станиславович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, e-mail: gorbutov_ns@mail.ru, тел. (391) 2201410; Чикун Владимир Иванович — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой, e-mail: krsk.edu@sudmed.info, тел. (391) 2201391; Горбунов Дмитрий Николаевич — к.м.н., ассистент, тел. (391) 2201410; Залевский Анатолий Антонович — д.м.н., профессор кафедры, e-mail: hiatus39@ya.ru, тел. (391) 2201410; Русских Андрей Николаевич — к.м.н., ст. преподаватель, e-mail: chegevara-84@mail.ru, тел. (391) 2201410; Хлуднева Наталья Владимировна, ассистент, e-mail: krsk.edu@sudmed.info, тел. (391) 2201391; Шеховцова Юлия Александровна — к.м.н., ассистент, e-mail: uyum@rambler.ru, тел. (391) 2201410; Архипкин Сергей Викторович — аспирант, e-mail: sergey1510@yandex.ru; тел. (391) 2201410.

© ЗИЯДУЛЛАЕВ У.Х. — 2013
УДК 618.282-613.956. 053.2

ПРИМЕНЕНИЕ «ТАФ» ЛАКТО-ФЛОРА ПРИ КАНДИДОЗНОМ ВУЛЬВОВАГИНИТЕ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

Уктам Худайбердиевич Зиядуллаев

(Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан, ректор — д.м.н., проф. Б.Т. Даминов, кафедра акушерства и гинекологии, детской гинекологии, зав. — д.м.н., проф. Д.Д. Курбанов)

Резюме. Генитальный кандидоз у подростков в первую очередь связан с возрастными особенностями функционирования иммунной системы. Для эрадикации *Candida* spp. у подростков с кандидозным вульвовагинитом одновременно с «Микофлю-150» был применен иммуномодулирующий препарат «ТАФ» Лакто-Флор. Комплексное антимикотическое лечение с иммуномодулирующим препаратом — «ТАФ» Лакто-Флор, проявлялось 100% эрадикацией возбудителя, нормализацией клинических показателей и параметров иммунологической реактивности. Эффективность комплексного лечения «ТАФ» Лакто-Флор, безопасность и доступность, отсутствие осложнений при его применении позволяют рекомендовать широкое использование этого метода в комплексе лечебных мероприятий КВВ у девочек-подростков.

Ключевые слова: кандидный вульвовагинит, иммунный статус, подростки, «ТАФ» Лакто-Флор.

CATION OF «ТАФ» LACTO-FLOR IN CANDIDAL VULVOVAGINITIS IN ADOLESCENT GIRLS

U.Kh. Ziyadullaev

(Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan)

Summary. Genital candidiasis in adolescents is primarily associated with age-related features of the immune system. For the eradication of *Candida* spp. in adolescents with vulvovaginal candidiasis simultaneously with “Mikoflyu-150”

immunomodulator «TAF» Lacto-Flor was used. The integrated antimycotic treatment with disease-modifying drug — «TAF» Lacto-Flor, showed 100% eradication of the pathogen, the normalization of clinical parameters and parameters of immune reactivity. The effectiveness of integrated treatment with «TAF» Lacto-Flor, safety and affordability, absence of complications allow to recommend the widespread use of this method in a complex therapeutic measures VVC in adolescent girls.

Key words: candidal vulvovaginitis, immune status, adolescents, «TAF» Lacto-Flor.

Грибковые инфекции представляют собой одну из ведущих групп заболеваний в мире [7,8,9]. По данным ВОЗ, каждый пятый житель планеты страдает каким-либо микозом. За последние 30-40 лет отмечается неуклонный рост числа больных воспалительными заболеваниями гениталий. При этом кандидозным вульвовагинит является одной из важнейших статей расходов на лечение, госпитализацию и причиной ухудшения качества жизни детей, подростков и их родителей [1,6,10]. Анализ заболеваемости по возрастам показал, что максимальная доля кандидных вульвовагинитов (КВВ) приходится на подростковый период. Так, грибы рода *Candida* обнаруживаются у 30-40% подростков с воспалительными заболеваниями половых органов [3,4,11]. Генитальный кандидоз в подростковом возрасте в первую очередь связан с особенностями функционирования иммунной системы, а также недостаточными гигиеническими навыками девочек-подростков, психоэмоциональными стрессами, увеличением количества простудных заболеваний, длительное и зачастую бесконтрольное применение антибиотиков, на фоне гиповитаминоза, дисбаланса микрофлоры влагалища, на фоне ухудшения экологической обстановки, неправильного питания и др. [2,5,12,13]. Изучение иммунного гомеостаза в период приспособительных реакций у девочек-подростков представляет интерес как в аспекте изучения межсистемных связей в организме, так и в чисто прикладных целях, с одной стороны, с необходимостью мониторинга иммунного статуса подростка, а с другой выбора патогенетически обоснованных лекарственных средств.

Целью настоящего исследования явилось изучить особенности иммунного статуса девочек-подростков с КВВ и оценить клинко-иммунологическую эффективность иммуномодулирующего препарата «TAF» Лакто-Флор в комплексе антимикотической терапии.

Материалы и методы

Нами обследовано 74 девочек подросткового возраста, страдающих КВВ в возрасте от 12 до 15 лет. Верификация диагноза КВВ проводилась согласно международной классификации ВОЗ (МКБ-Х, рубрики V37.3 и N77.1). Диагноз кандидоза гениталий устанавливали на основании клинических и лабораторных признаков. На этапе клинического обследования проводили анализ анамнеза жизни и болезни, общий и гинекологический осмотр пациенток. Диагноз кандидоза считали подтвержденным при наличии вегетирующих форм *Candida* spp. (почкующихся дрожжевых клеток, псевдомицелия и/или мицелия) в окрашенных по Граму мазках со слизистых оболочек вульвы, уретры. Иммунный статус оценивали с помощью набора моноклональных антител, определяя общий пул Т- и В-лимфоцитов. Определяли содержание циркулирующих в крови Т-лимфоцитов и их субпопуляций: Т-хелперов CD4⁺, Т-супрессоров CD8⁺ и NK-клеток CD16⁺, а также количество CD19⁺, CD23⁺, CD95⁺ лимфоцитов. Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) периферической крови определяли по их способности поглощать частицы меламинового латекса размером 1,2-1,5 микрон (производства ВНИИ биологического приборостроения, г.Москва). Определение содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов основных трех классов А, М и G проводили методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц соответствующего возраста и пола. Для эрадикации

Candida spp. у подростков с КВВ одновременно с «Микофлю-150» был применен иммуномодулирующий препарат «TAF» Лакто-Флор. «TAF» Лакто-Флор — природный комплекс белков молекулярной массой от 140 кД и ниже, получаемый из молозива коров на ранний срок лактации. Родители всех обследованных лиц подросткового возраста проинформированы о сущности данного лечения и дали свое письменное согласие на участие в ней.

Полученные данные подвергали статистической обработке по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (M), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %). После проверки распределения на нормальность методом Шапиро-Уилка был выбран критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты исследований

Клинические признаки включали жалобы (выделения из половых путей различного характера и интенсивности, зуд, жжение наружных половых органов, болезненность мочеиспускания) и объективные признаки заболевания (выделения из половых путей различного характера, отечность и гиперемия слизистых оболочек вульвы, уретры, кожи перианальной области).

При изучении Т-клеточного иммунного звена в контингенте обследованных пациентов (табл. 1) установлено статистически значимое снижение среднего уровня относительного содержания Т-лимфоцитов у больных КВВ в пубертатном возрасте ($46,0 \pm 0,59\%$ по сравнению с $51,0 \pm 0,57\%$ в контроле, $p < 0,01$). Т-хелперная субпопуляция CD4⁺ характеризовалась уровнем $22,1 \pm 0,3\%$ по сравнению с $24,0 \pm 0,3\%$ в контроле ($p < 0,02$). Содержание Т-супрессоров CD8⁺ также статистически значимо снижено до $19,2 \pm 0,36\%$ при $22,0 \pm 0,32\%$ в контроле ($p < 0,01$). Результаты, полученные в отношении NK-клеток при КВВ в пубертатном возрасте, свидетельствуют о некотором повышении данного показателя ($23 \pm 0,39\%$ по сравнению с $19,5 \pm 0,34\%$ в контроле). При исследовании иммунного статуса пациентов значения ФАН, которые указывают на заметное угнетение указанного звена ($53,4 \pm 0,34$ по сравнению с $61,1 \pm 1,38$ у здоровых девочек, $p < 0,02$).

Таким образом, проведенные исследования количественных параметров ИКК у подростков, страдающих КВВ, свидетельствуют в основном о дисбалансе субпопуляций иммунорегуляторных Т-лимфоцитов на фоне дефицита общего пула Т-лимфоцитов.

Данные полученные при изучении содержания иммуноглобулинов сыворотки крови у больных КВВ приведены также в таблице. Можно видеть, что для контингента подростков с КВВ в содержании сывороточных иммуноглобулинов классов G, M характерны существенные изменения проявляющиеся выраженным увеличением, за исключением иммуноглобулина А, уровень которого оказался статистически значимо снижен у больных КВВ подростков. Следует отметить, что в контингенте исследованных пациентов имело место статистически значимое увеличение количества В-лимфоцитов. Результаты исследований показали, что у больных подростков страдающих КВВ имеет место статистически значимое повышение количества как CD19⁺ — В-лимфоцитов, так и CD23⁺-клеток, являющихся фактором алергизации.

Таблица 1

Показатели иммунного статуса больных КВВ в пубертатном возрасте

Показатель	Практически здоровые (n=30)	Исходные значения (n=44)	Антимикотическая терапия+«ТАФ» Лакто-Флор (n=44)	t	p<
Лимфоциты, %	29±0,73	25±0,6	28,2±0,46	4,22	0,02
CD3 ⁺ (общий пул Т-лимфоцитов), %	51,0±0,57	46,0±0,59	50,8±0,91	4,42	0,02
CD4 ⁺ (Т-хелперы), %	24,0±0,30	22,1±0,33	23,9±0,21	4,60	0,02
CD8 ⁺ (Т-цитотоксические лимфоциты), %	22,0±0,32	19,2±0,36	21,2±0,24	4,62	0,01
CD16 ⁺ (естественные киллеры), %	19,5±0,34	23,0±0,39	24,1±0,58	1,57	-
CD23 ⁺ (фактор аллергизации), %	19,0±0,36	24,1±0,54	21,4±0,47	3,77	0,05
CD95 ⁺ (фактор апоптоза), %	18,9±0,34	25,0±0,43	24,8±0,25	0,40	-
IgG, мг%	950±24,43	1070,1±25,0	1089,4±23,43	0,56	-
IgA, мг%	118,4±2,28	104,2±2,0	134,2±3,41	7,58	0,01
IgM, мг%	80,5±3,38	148,2±1,85	151,3±8,77	1,17	-
ЦИК крупные (связанные с IgM), у.е.	20,1±2,38	24,0±1,36	21,1±3,61	0,75	-
ЦИК мелкие (связанные с IgG), у.е.	40,8±4,44	32,2±3,38	36,1±1,21	1,08	-
CD19 ⁺ (В-лимфоциты), %	18,0±0,3	23,7±0,30	22,9±3,52	0,22	-
ФАН, %	61,1±1,38	53,4±0,34	59,2±1,15	4,83	0,02

Примечание: — указан в случае статистически незначимых величин.

Полученные нами данные по результатам комплексного лечения больных КВВ дополнительно «ТАФ» Лакто-Флор указывают на значительно более выраженные изменения со стороны иммунной системы при данной схеме терапевтического лечения. Эффект включения в комплекс «ТАФ» Лакто-Флор проявляется восстановле-

нием параметров циркулирующих в периферической крови CD3⁺-клеток лимфоцитов до уровня нормы. В отношении субпопуляции иммунорегуляторных Т-лимфоцитов при использованном способе лечения характерным можно считать статистически значимое повышение относительного содержания субпопуляций CD4⁺, CD8⁺, а также тенденция к повышению CD16⁺. Включение в комплексную терапию «ТАФ» Лакто-Флор отражается статистически значимым повышением концентрации IgA и тенденцией к повышению уровня Ig классов М и G. После применения «ТАФ» Лакто-Флор у больных КВВ отмечено улучшение показателя фагоцитарной активности нейтрофилов (p<0,02).

Комплексное антимикотическое лечение с иммуномодулирующим препаратом — «ТАФ» Лакто-Флор, проявлялось 100% эрадикацией возбудителя, нормализацией клинических показателей и параметров иммунологической реактивности. Эффективность комплексного лечения «ТАФ» Лакто-Флор, безопасность и доступность, отсутствие осложнений при его применении позволяют рекомендовать широкое использование этого метода в комплексе лечебных

мероприятий КВВ у девочек-подростков.

Таким образом, для успешной терапии генитального кандидоза необходимо обязательное сочетание антимикотического и системного лечения с назначением иммуномодулирующего препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз. Рациональная фармако-терапия. // Гинекология. — 2006. — Экстра-выпуск. — С. 7-10.
2. Боровиков И.О. Прегравидарная подготовка женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом с использованием тонической иммуномодулирующей терапии // Российский вестник акушера и гинеколога. — 2007. — Т. 7. № 6. — С. 59-64.
3. Кисина В.И., Степанова Ж.В., Мирзабекова М.А., Курчаков В.А. Зависимость клинической картины кандидозного вульвовагинита от видового состава грибов *Candida* и эффективность флуконазола при первичной и рецидивирующей кандидоз-инфекции // Гинекология. — 2000. — Т. 2. №6. — С. 193-195.
4. Коколина В.Ф., Зубакова О.В. Диагностика и лечение урогенитальных инфекций в гинекологии детского и подросткового возраста: Методическое пособие. — М., 1998. — с.
5. Кулаков В.И., Уварова Е.В. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. — М.: ТриадаХ, 2004. — С. 40, 41, 64-68.
6. Кулаков В.И., Алёшкин В.А., Богданова Е.А. и др. Инфекции, передаваемые половым путём у девочек: Пособие для врачей. — М., 2000. — 19 с.
7. Куперт А.Ф., Акудович Н.В. Вульвовагинальный канди-
- доз и беременность. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2004. — Т. 48. №7. — С. 38-39.
8. Малова И.О., Кузнецова Ю.А., Коган Г.Ю., Карноухова О.Г. Микробиологическая характеристика хронического рецидивирующего урогенитального кандидоза в сочетании с кандидозом кишечника. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2012. — Т. 108. №1. — С. 91-94.
9. Попова Н.В., Куперт А.Ф., Киборт Р.В. и др. Вагинальный кандидоз у пациенток гинекологического отделения. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. — 2005. — №1. — С. 85-87.
10. Прилепская В.Н. Клиника, диагностика и лечение вульвовагинального кандидоза (клиническая лекция) // Гинекология. — 2001. — Т. 3. №6. — С. 201-205.
11. Уварова Е.В. Кандидный вульвовагинит в практике детского гинеколога // Русский медицинский журнал. — 2000. — Т. 10. №18. — С. 798-802.
12. Fidel P.J. Vaginal-associated immunity in women/ With recurrent vulvovaginal candidiasis evidence for vaginal Th-I-type responses following intravaginal challenge with *Candida* antigen. // J. Infect Dis. — 2001. — Vol. 176 (3). — P. 728-739.
13. Mikamo H., Kawazoe K., Sato Y., Izumi K., Ito T. Penetration of Oral Fluconazole into Gynecological Tissues // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 1999. — Vol. 43. №1. — P. 148-151.

Информация об авторах: Зиядуллаев Уктам Худайбердиевич — старший научный сотрудник, e-mail: uktamn@rambler.ru.

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ,
ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**Екатерина Аркадьевна Круглова¹, Галина Юрьевна Коган¹, Ольга Геннадьевна Карноухова¹,
Любовь Анатольевна Распопина², Александр Дмитриевич Ботвинкин¹¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов;
²Иркутская областная инфекционная клиническая больница, гл. врач — к.м.н. В.А. Хабудаев)

Резюме. Проведено сравнительное исследование типа «случай-контроль» по сплошной выборке данных бактериологической лаборатории в г. Иркутске за 2011 г. Группа «случаи»: 937 больных ВИЧ-инфекцией из инфекционного стационара, 140 изолятов *S. aureus* и 92 изолятов *E. coli*. Группа «контроли»: 1922 амбулаторных пациента с неустановленным ВИЧ-статусом, 142 изолята *S. aureus* и 100 изолятов *E. coli*. Частота выделения была выше в группе больных ВИЧ-инфекцией, в сравнении с амбулаторными пациентами: 14,9% (12,7÷17,1) против 9,8% (8,8÷10,8) для *S. aureus* и 7,4% (6,8÷8,0) против 5,2% (4,7÷5,7) для *E. coli*. Частота резистентности изученных изолятов *S. aureus* и *E. coli* к антибиотикам также была существенно выше в группе больных ВИЧ-инфекцией, в сравнении с контролем.

Ключевые слова: Условно-патогенные микроорганизмы, *S. aureus*, *E. coli*, лекарственная резистентность, пациенты с ВИЧ-инфекцией, г. Иркутск.

DRUG RESISTANCE OF OPPORTUNISTIC BACTERIA, ISOLATED FROM THE PATIENTS WITH HIV-INFECTIONE.A. Kruglova¹, G.U. Kogan¹, O.G. Karnoukhova¹, L.A. Raspopina², A.D. Botvinkin¹¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; ²Irkutsk Regional Infectious Clinic, Russia)

Summary. The comparative case-control study on the base of the data of bacteriological laboratory for 2011 was performed in Irkutsk. Case group: 937 hospital patients with HIV-infection, 140 isolates of *S. aureus* and 92 isolates of *E. coli*. Control group: 205 outpatients with unknown HIV-status, 142 isolates of *S. aureus* and 100 isolates of *E. coli*. Bacteria isolation frequency was greater in HIV-patients, in compare with outpatients: *S. aureus* — 14,9% (12.7÷17.1) against 9,8% (8.8÷10.8) and *E. coli* — 7.4% (6.8÷8.0) against 5.2% (4.7÷5.7). Frequency of drug resistance of *S. aureus* and *E. coli* was also significantly greater in group of HIV-patients in comparison with patients of control group.

Key words: *Staphylococcus aureus*, *Esherihia coli*, drug resistance, HIV-infection, Irkutsk-city.

Заболееваемость ВИЧ-инфекцией в мире имеет тенденцию к росту, а смертность от этого заболевания в подавляющем большинстве случаев возникает вследствие развития оппортунистических инфекций и вторичных злокачественных новообразований [6]. Число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции в Иркутской области на начало 2013 г. составило более 30 тысяч [9]. В настоящее время в Российской Федерации, в том числе и в Иркутской области, наблюдается тенденция к увеличению числа больных, доживших до поздних стадий ВИЧ-инфекции. В структуре вторичных поражений у больных ВИЧ-инфекцией значительное место занимают различные оппортунистические инфекции, в том числе обусловленные условно-патогенной микрофлорой [6].

Инфекции органов дыхания занимают первое место среди рецидивирующих инфекционных заболеваний у ВИЧ-инфицированных. *Staphylococcus aureus* — наиболее часто выделяемый возбудитель при поражении органов дыхания и кожи у ВИЧ-инфицированных, кроме того, он вызывает «катетерные» инфекции и сепсис [3,5]. Второе место среди вторичных инфекционных заболеваний у ВИЧ-инфицированных занимают инфекции мочевых путей, часто ассоциированные с *Esherihia coli*. Патология мочевыделительной системы у ВИЧ-инфицированных протекает, в основном, в виде нефротического синдрома, проявляющегося массивной и длительной протеинурией. На начальных стадиях процесса ВИЧ-инфекции преобладают хронические формы пиелонефрита, в более поздних — хронический гломерулонефрит [8].

Устойчивость условно-патогенных микроорганизмов к противомикробным средствам растет, при этом отмечается значительная географическая вариабельность этого признака [2,8,13]. Опубликованы отдельные работы по резистентности к АБП условно-патогенной флоры в Иркутской области [1,2], однако сведений о резистентности микроорганизмов, выделенных от ВИЧ-инфицированных больных в этом регионе, обнаружить не удалось.

Цель исследования — сравнение частоты выделения и характеристики антибиотикорезистентности изолятов *S. aureus* и *E. coli* от больных ВИЧ-инфекцией из стационара и амбулаторных пациентов г. Иркутска с неустановленным ВИЧ-статусом, у большинства из которых отсутствовали показания для обследования на ВИЧ.

Материалы и методы

Исследование типа случай-контроль проведено по результатам мониторинга лекарственной резистентности микроорганизмов в бактериологической лаборатории Иркутского государственного медицинского университета. Группы сравнения сформированы на основе сплошной выборки пациентов за 2011 г. В опытную группу включены 937 пациентов с лабораторно подтвержденной ВИЧ-инфекцией, которые бактериологически обследованы во время стационарного лечения в Иркутской областной инфекционной клинической больнице по клиническим показаниям, независимо от цели данной работы. Персональные данные пациентов были скрыты, пациентов не дифференцировали по стадиям ВИЧ-инфекции, основному диагнозу и другим характеристикам. От этой группы больных выделено и изучено 140 культур золотистого стафилококка и 92 культуры кишечной палочки. Контрольную группу составили 1922 амбулаторных пациента с неизвестным ВИЧ-статусом, направленных из различных медицинских учреждений г. Иркутска на бактериологическое обследование. Исходя из распространенности ВИЧ-инфекции среди населения Иркутской области [9], среди амбулаторных пациентов ожидаемая доля ВИЧ-инфицированных была менее 5%. От пациентов контрольной группы выделено 142 культуры *S. aureus* и 100 культур *E. coli*.

В обеих группах микроорганизмы выделены из различного биологического материала (моча, эякулят, секрет предстательной железы, мазки из носа, зева, уретры, влагалища). Выделение возбудителей проводили в двух лабораториях по идентичным методикам — путём

Таблица 1

Объемы выборок и частота выделения *S. aureus* и *E. coli* от больных ВИЧ-инфекцией и амбулаторных пациентов с неизвестным ВИЧ-статусом

Группы пациентов и критерии достоверности различий между ними	Исследовано проб	Выделено культур <i>S. aureus</i> абс. /%	Выделено культур <i>E. coli</i> абс. / (%)
Больные ВИЧ-инфекцией	937	140 14,9 (12,7÷17,1)	92 9,8 (8,8÷10,8)
Амбулаторные пациенты	1922	142 7,4 (6,8÷8,0)	100 5,2 (4,7÷5,7)
Критерий t		5,6	4,1
Критерий χ^2		930,0	510,1

секторного посева (метод Gould) на плотные питательные среды: питательный агар с дефибрированной кровью, желточно-солевой агар, среды Эндо и Сабуро. Идентификация микроорганизмов, выполнена в одной лаборатории на полуавтоматическом анализаторе «AutoScan4 System» (Siemens, USA) путем инокуляции микробной взвеси в сухую панель для идентификации грамположительных бактерий (MicroScan, тип RBPC20) и в сухую панель для идентификации грамотрицательных бактерий (MicroScan, тип NBC41). С помощью вышеуказанных панелей определяли резистентность *S. aureus* к 32, а *E. coli* — к 29 антибактериальным препаратам (АБП) методом серийных разведений, в соответствии с рекомендациями Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам CLSI/NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) [12]. Для сравнительного анализа отобраны те АБП, чувствительность к которым определена анализатором у всех исследованных культур: для стафилококка — 12, для кишечной палочки — 23. Изоляты распределены по величине минимальной подавляющей концентрации (МПК) АБП с помощью компьютерной программы анализатора на категории: чувствительные (S), умеренно чувствительные (I), резистентные (R) и продуценты бета-лактамаз (BLAC для *S. aureus* и ESBL для *E. coli*).

Опытную и контрольную группы сравнивали по частоте выделения возбудителей и частоте обнаружения резистентных изолятов (R), выраженных в процентах, с расчетом ошибки доли (m). Значимость различий оценивали по доверительному интервалу ($\pm 2m$), t-критерию Стьюдента и критерию χ^2 . Результаты считали статистически значимыми, если вероятность нулевой гипотезы не превышала 0,05 ($p < 0,05$). Статистическая и графическая обработка данных была проведена при помощи программы Microsoft Excel 2010.

Результаты и обсуждение

Показатели высеваемости стафилококка и кишечной палочки из проб биологического материала от ВИЧ-инфицированных пациентов из стационара были достоверно выше, чем от амбулаторных пациентов с неизвестным ВИЧ-статусом (табл. 1). Очевидно, среди пациентов, госпитализированных в специализированное по ВИЧ-инфекции отделение, многие имели вторичные оппортунистические инфекции на фоне иммунодефицита, что отразилось на результатах исследования.

Установлено, что 100% изолятов *S. aureus*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов, и 88,7% (83,3÷93,2) — от амбулаторных пациентов, были продуцентами бета-лактамаз. Штаммы, выделенные от ВИЧ-инфицированных больных, проявили умеренную чувствительность к эритромицину, тетрациклину, ципрофлоксацину, гентамицину, офлоксацину и рифампицину. Данные микроорганизмы оказались чувствительными к клиндамицину, триметоприм/сульфаметоксазолу и ванкомицину.

Частота резистентности штаммов, выделенных от амбулаторных больных, колебалась от 2 до 30%. Толь-

ко единичные изоляты (менее 5%) были резистентны к ванкомицину и синергиду, без статистически значимых различий между группами. Группы также существенно не различались по относительно редко встречающейся резистентности к триметоприм/сульфаметоксазолу. Подавляющая часть изолятов в обеих группах была резистентна к пенициллину. Частота устойчивости к другим антибиотикам оказалась достоверно выше в группе изолятов от больных ВИЧ-инфекций (рис. 1).

Среди изолятов *E. coli*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов, 50% (39,6÷60,4) были продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра действия (ESBL), в то время как среди штаммов от амбулаторных пациентов таковых обнаружено не было.

Штаммы, выделенные от ВИЧ-инфицированных больных проявили лекарственную резистентность к ампициллин/сульбактаму, цефалотину, ампициллину, пиперациллину, левофлоксацину и тетрациклину, умеренная чувствительность данных изолятов наблюдалась к цефазолину, цефепиму, цефуроксиму и ципрофлоксацину. Выделенные штаммы оказались чувствительными к амоксициллин/клавуланату, гентамицину, тобрамицину, триметоприм/сульфаметоксазолу, тикариллин/клавуланату, амикацину, цефокситиму, имипенему и нитрофурантоину. Частота резистентности штаммов, выделенных от амбулаторных больных, колебалась от 0 до 46%. Только менее 25% изолятов были резистентны к тобрамицину и единичные штаммы (менее 2%) к тикариллин/клавуланату и имипенему, без статистически значимых различий между группами. Группы также существенно не различались по резистентности к триметоприм/сульфаметоксазолу. Частота резистентности к другим антибиотикам колебалась от 25 до 100% в группе от ВИЧ-инфицированных пациентов и от 2 до 46% — в группе амбулаторных пациентов со статистическим значимым превышением показателей в первой группе (рис. 2).

Известно, что большинство госпитальных штаммов *S. aureus* устойчивы к бензилпенициллину. Всё чаще

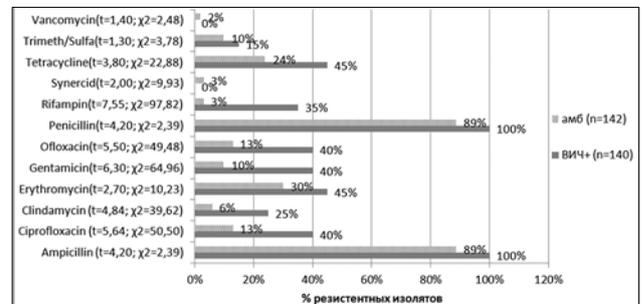


Рис. 1. Сравнительный анализ резистентности к АБП изолятов *S. aureus* от амбулаторных пациентов (n=142) и больных ВИЧ-инфекцией (n=140) в г. Иркутске с оценкой статистической значимости различий.

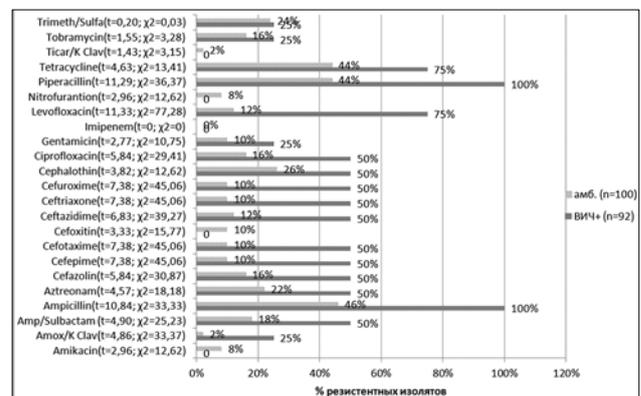


Рис. 2. Сравнительный анализ резистентности к АБП изолятов *E. coli* от амбулаторных пациентов (n=100) и больных ВИЧ-инфекцией (n=92) в г. Иркутске с оценкой статистической значимости различий.

встречаются штаммы, устойчивые метициллину и оксациллину. Единственным антибиотиком, активным в отношении большинства штаммов, нередко оказывается ванкомицин, но и к этому препарату у бактерий может выработаться резистентность. При лечении инфекций, вызванных *E. coli*, также могут возникнуть трудности, т.к. все шире распространяются штаммы, устойчивые к препаратам выбора (триметоприм/сульфаметоксазол, цефтриаксон, цефотаксим) [1,8,10,11]. Известно также, что для госпитальных изолятов бактерий характерна более высокая степень резистентности, в сравнении с внебольничными изолятами. В том числе, такие данные имеются для Иркутска [1, 2].

В результате данного исследования установлено, что частота выделения резистентных культур *S. aureus* и *E. coli* существенно выше в группе стационарных больных ВИЧ-инфекцией, в сравнении с амбулаторными пациентами с неизвестным ВИЧ-статусом, представляющими популяцию жителей г. Иркутска. Для более обоснованных выводов планируется сравнительное обследование пациентов с различным ВИЧ-статусом в одном стационаре.

Результаты исследования можно объяснить тем, что каждый случай применения антибиотиков служит фак-

тором риска возникновения антибиотикорезистентности микроорганизмов и носительства резистентных бактерий в популяции, что требует в последующем терапии антибиотиками «второй линии» при лечении инфекций. Так как ВИЧ-инфицированные пациенты, вследствие ослабленного вирусом иммунодефицита иммунитета, более подвержены различным инфекциям, чем амбулаторные пациенты, можно предположить, что терапия АБП им проводилась чаще и риск возникновения у них устойчивых к антибиотикам штаммов микроорганизмов выше. Другим механизмом формирования носительства антибиотикорезистентных штаммов у ВИЧ-позитивных больных может служить инфицирование резистентными микроорганизмами в процессе лечения в стационаре. Таким образом, пациенты с ВИЧ-инфекцией способствуют формированию резервуара возбудителей оппортунистических инфекций с лекарственной устойчивостью, что необходимо учитывать в практике работы госпитального эпидемиолога.

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Изучение региональных особенностей патогенной и условно-патогенной микрофлоры», с частичным финансированием за счет субсидии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагина С.А. Внутрибольничные инфекции в многопрофильном хирургическом стационаре: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2005. — 13 с.
2. Гымнинова И.С., Ботвинкин А.Д., Коган Г.Ю. и др. Видовой состав и лекарственная резистентность условно-патогенной микрофлоры амбулаторных пациентов в г. Иркутске. // Медицинский альманах. — 2012. — №3 (22) — С. 113-117.
3. Евстигнеев И.В., Махова И.Б., Василенко П.И. и др. Легочная патология у ВИЧ-инфицированных в практике терапевта // Оригінальні дослідження. Український терапевтичний журнал. — 2011. — №1. — С. 70-75.
4. Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Шахильдяев В.И. и др. Анализ причин летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — №3. — С. 19-22.
5. Затолока П.А., Щемерова М.С. Микробиологическая обсемененность слизистой оболочки полости носа у ВИЧ-инфицированных пациентов, не имеющих патологии ЛОР-органов. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2010. — №4. — С. 52-56.
6. Карпов И.А., Ильенкова В.С., Василенко А.И., Тумаиш О.Л. Клинические стандарты (протоколы) проведения антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. Диагностика, лечение и профилактика оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом взрослых и подростков — Минск: Белсэкс, 2005. — 130 с.
7. Матущенко Е.В., Гнатко Ю.В., Голиусов А.Т. Лаборатор-
- ная диагностика ВИЧ-инфекции в Сибирском Федеральном округе. // Журнал эпидемиол., микробиол., иммунобиол. — 2011. — №5. — С. 86-89.
8. Руководство по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям. / Под ред. С. Зайхнер, Дж. Рид. — Нью-Йорк: Изд-во Кембридж. ун-та, 2005. — 600 с.
9. Экспресс-информация об эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции на 01.03.2013г. по Иркутской области. Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. <http://www.spidcentr38.com/page/professional/professional4.html?lang=ru>
10. Goldstein F.W., Kitzis M.D. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: no apocalypse now// Clin. Microbiol. and Infect. — 2003. — Vol. 9. — P. 761-765.
11. Hoban D.J., Nicolle L.E., Hawser S., et al. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009-2010. // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 2011. — Vol. 70 (4). — P. 507-511.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing: 16th informational supplement. NCCLS document M100-S16. 2006. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Wayne, PA. 26 (3).
13. World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. In: WHO/CDS/CRS/DRS/2001.2; 2001.

Информация об авторах: Круглова Екатерина Аркадьевна — интерн; Карноухова Ольга Геннадьевна — доцент кафедры, к.м.н., e-mail: olga196464@rambler.ru; Коган Галина Юрьевна — заведующая центром лабораторной диагностики; Распопина Любовь Алексеевна — заведующая лабораторией; Ботвинкин Александр Дмитриевич — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952) 240841, e-mail: botvinkin_ismu@mail.ru

© ПИЩУГИНА А.В., БЕЛЯКОВА Н.А., ИВАНОВ А.Г., ЛЯСНИКОВА М.Б. — 2013
УДК 616.441-036.22

ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ ЙОДЕФИЦИТНОГО РЕГИОНА

Алёна Владимировна Пищугина, Наталья Александровна Белякова,
Александр Геннадьевич Иванов, Мария Борисовна Лясникова

(Тверская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. М.Н. Калинин, кафедра эндокринологии, зав. — д.м.н., проф. Н.А. Белякова, кафедра общественного здоровья и здравоохранения с курсом истории медицины, зав. — д.м.н., проф. В.Л. Красненков)

Резюме. Изучена распространенность заболеваний ЩЖ среди отдельных контингентов трудоспособного населения йоддефицитного Тверского региона. По данным официальной статистики она составляет 121,6 на 1000 рабо-

тающих в группе КАЭС, 76,1 — у работающего населения района и 52,1 — работников ТВЗ ($p < 0,01$). По результатам проведенного комплексного исследования, патология ЩЖ выявляется у каждого пятого работника (130,4; 156,5 и 159,1 соответственно на 1000 работающих). В её структуре преобладают узловые и очаговые образования ЩЖ, как по официальным данным, так и по нашим результатам. Узловой зоб пальпируется в три раза реже, чем определяется по данным УЗИ (9,2%; $p < 0,01$), в то время как увеличение ЩЖ, диагностируемое пальпаторно в 16%, подтверждается при ультразвуковом сканировании как диффузный зоб только в 5% случаев. При диффузных и фокальных изменениях эхоструктуры ЩЖ её суммарный объём у большинства обследованных не превышает общепринятых нормативных значений. Для выявления истинной распространенности заболеваний ЩЖ в регионе йодной недостаточности требуется проведение ультразвукового скрининга ЩЖ.

Ключевые слова: заболеваемость, щитовидная железа, трудоспособное население, промышленные предприятия, ультразвуковое исследование.

FEATURES OF THYROID GLAND PATHOLOGY IN POPULATION OF IODINE DEFICIENT REGION

A.V. Pischugina, N.A. Belyakova, A.G. Ivanov, M.B. Lyasnikova
(Tver State Medical Academy, Russia)

Summary. Prevalence of thyroid diseases was researched in some categories of able-bodied citizens living in iodine deficient Tver region. On official data it is 121,6 per 1000 of working at Kalinin Atomic Power Station group, 76.1 — in able-bodied citizens of Udomlya's District and in 52.1 — in Carbuilding Factory working citizens ($p < 0.01$). Complex examination revealed thyroid diseases in each 5-th working citizen (130.5; 156.5 and 159.1 per 1000 of workers). Predominance of nodular and focal formations was detected on actual and on official data. Nodular goiter was detected by palpation more rare than by ultrasound scanning (9.2%; $p < 0.01$). At the same time an enlargement of thyroid gland was detected by palpation in 16% of cases and was proved by ultrasound scanning as diffuse goiter only in 5%. In diffuse and focal changes in echostructure of thyroid gland (by ultrasound scanning) its total volume in most investigated patients did not exceed standard ranges. It needs Ultrasound Screening examination in iodine deficient region to detect real prevalence of thyroid diseases.

Key words: prevalence of diseases, thyroid gland, iodine deficiency, able-bodied population, factories, ultrasound scanning.

Социально-экономические и медико-демографические факторы во многом определяют востребованность медицинской помощи населением [2]. Патология щитовидной железы (ЩЖ) является одной из наиболее частых причин обращаемости населения в медицинские учреждения, что обусловлено доступностью ультразвуковых методов исследования, а также высокой распространенностью этой патологии в йододефицитных и техногенно загрязнённых территориях, к каковым относятся и Тверской регион [3,10].

Однако до настоящего времени не существует единого мнения в вопросах целесообразности ультразвукового скрининга ЩЖ среди различных групп населения и отношения к очаговым образованиям ЩЖ размерами до 1 см. Открытым остается вопрос понятия нормы объема ЩЖ и определения среднего уровня тиреотропного гормона (ТТГ) у населения трудоспособного возраста. Кроме того, данные официальной статистики представляют весьма вариабельные показатели заболеваемости населения, в том числе трудоспособного возраста, работающего в различных условиях труда. Указанные проблемы обусловили актуальность нашего исследования.

Цель работы: изучить особенности патологии ЩЖ среди отдельных контингентов трудоспособного населения йододефицитного Тверского региона и оценить у них структурные и функциональные характеристики ЩЖ.

Материалы и методы

Было проведено комплексное обследование 681 человека трудоспособного возраста г. Твери и Удомельского района Тверской области. Участники исследования были заранее информированы о целях и характере исследования, и все они предоставили письменное добровольное согласие на его проведение.

По результатам обследования были сформированы три группы, сопоставимые по возрасту (от 21 года до 60 лет), полу и длительности проживания в единых территориально-экологических условиях (не менее 5 лет). Основную группу составили сотрудники Калининской атомной электростанции (КАЭС) в количестве 231 человека (мужчин — 70,9%, женщин — 29,1%), их средний возраст составил $42,0 \pm 10,3$ года. В контакте с основной производственной вредностью (источниками ионизирующего излучения, далее — ИИИ) работают 90,9%,

в том числе мужчин — 77,6%, женщин — 22,4%. В 1-ю группу сравнения включили 230 человек, проживающих в Удомельском районе и занятых в субподрядных организациях КАЭС со сходными условиями труда, но вне контакта с основной производственной вредностью. В этой группе мужчин оказалось 67,8%, женщин — 32,2%, а их средний возраст составил $41,9 \pm 10,5$ лет. Во 2-ю группу сравнения вошли работники Тверского вагоностроительного завода (ТВЗ) — 221 человек (мужчин — 68,9 %, женщин — 31,1%; средний возраст — $39,1 \pm 10,5$ лет). Сравнимые группы различались по кратности и объему периодических медицинских осмотров, а именно: основная группа ежегодно, 1-ая и 2-я группы сравнения 1 раз в 2 года.

Комплексное обследование включало сбор анамнеза, выкопировку данных из медицинских карт амбулаторных больных (форма № 025/у-04), врачебный осмотр с проведением антропометрии, пальпацию и ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ на сканере LOGIQ tm a 100 Service Manual. По результатам сонографии в понятие «очаговая патология» включались фокальные изменения эхоструктуры ЩЖ (диаметр образования < 1 см). Термин «узловой зоб» применялся к очаговым образованиям ЩЖ, имеющим чёткие ультразвуковые критерии и диаметр более 1 см. Диффузный зоб — увеличение ЩЖ у женщин > 18 мл, у мужчин > 25 мл [9]. Для уточнения функции и морфологии, выявленных при УЗИ изменений ЩЖ, осуществлялось определение в сыворотке крови уровней ТТГ и антител к тиреоидной пероксидазе (а-ТПО) иммунохимическим методом на автоматическом анализаторе Access (норма: соответственно 0,34-5,6 мкМЕ/мл и 0-40 МЕ/мл).

Кроме того, были проанализированы данные официальной статистики за 2010-2011 гг. (форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения»). При этом регистрировались все случаи заболеваний на основании талонов амбулаторного пациента (форма № 025-12/у, далее ТАП).

Заболеваемость рассчитывали по общепринятой методике (соотношение количества случаев заболеваний на 1000 соответствующего контингента населения).

Статистическую обработку и анализ материалов исследования проводили с использованием программного комплекса Statistica 6.1. Был проведён анализ данных

на нормальность функций распределений параметров: суммарного объема ЩЖ, массы тела и площади поверхности тела. Выявленное несоответствие нормальному закону распределения потребовало применения непараметрических методов статистики (коэффициент корреляции Спирмена). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным анамнеза и медицинской документации, ранее известные заболевания ЩЖ имели 80 (11,7%) обследованных всех групп, при этом сотрудники основной группы составили 30 (13%), сотрудники 1-ой группы сравнения — 24 (10,4%) и 2-ой группы сравнения — 26 (11,8%). В структуре всех официально зарегистрированных заболеваний ЩЖ преобладал узловой и многоузловой эутиреоидный зоб (48,1%; по группам соответственно: основная группа — 53,4%; 1-я группа сравнения — 42,9%; 2-я группа сравнения — 46,2%). Далее следовали тиреоидиты — 25,9% (26,7%, 23,8% и 26,9% соответственно) и послеоперационный гипотиреоз — 18,2% (13,3%, 28,6% и 15,4% соответственно). Доля диффузного эутиреоидного зоба (ДЗ) составила 5,2% (3,3%, 0,0% и 11,5% соответственно), заболевания ЩЖ с синдромом гипертиреоза (СГТ) были зарегистрированы в 2,6% случаев. Заболеваемость ЩЖ по данным официальной статистики составила: в основной группе — 121,6, в 1-й группе сравнения — 76,1 и во 2-й группе сравнения — 52,1 на 1000 работающих.

По результатам собственного обследования, патология ЩЖ диагностировалась у 19,2% всех работников (в 1,7 раз больше, чем по официальным данным), из них 80,1% без нарушения функции ЩЖ. В структуре патологии в большинстве случаев (55,4%; по группам соответственно: основная — 58,8%, 1-я группа сравнения — 52,4% и 2-я — 55,6%) отмечались узловые образования (УЗ) в ЩЖ; в 23,2% (23,5%, 23,8% и 22,2% по группам соответственно) выявлен аутоиммунный тиреоидит (АИТ); послеоперационный гипотиреоз — 12,5% (11,8%, 14,3%; и 11,1% по группам соответственно). Доля ДЗ составила 6,3% (2,9%, 4,8% и 11,1% по группам соответственно), СГТ — 2,7%.

Анализ полученных данных позволил заключить, что уровень заболеваемости ЩЖ в сравниваемых группах работающего населения статистически не различался (130,4, 156,5 и 159,1 на 1000 работающих по группам соответственно; $p>0,05$), в группе КАЭС соответствовал официальным данным по медицинским организациям (130,4 — 121,6; $p>0,05$), однако в группах сравнения, как в 1-й, так и во 2-й — статистически значимо превышал их (156,5 — 76,3 и 159,1 — 52,1 соответственно; $p<0,01$). В то же время по данным официальной статистики показатель заболеваемости ЩЖ среди работающих на КАЭС достоверно превышал данные по Тверской области (121,6 против 46,7 соответственно; $p<0,01$).

Первичная заболеваемость ЩЖ по данным официальной статистики составила 7,4, 12, и 3,3 на 1000 работающих по группам соответственно, тогда как при обследовании она оказалась в 5 раз выше (13,0, 73,9 и 40,7 на 1000 работающих соответственно), и достоверно различалась по группам. Так, в основной группе показатель заболеваемости по данным обследования превышал официально зарегистрированный в 1,7 раза (13,0 и 7,4 на 1000 работающих, $p<0,01$), в 1-й группе сравнения — в 5,8 раз (73,9 и 12,7 на 1000 работающих, $p<0,01$), во 2-й — в 12,2 раза (40,7 и 3,3 на 1000 работающих, $p<0,01$).

Приведенные данные свидетельствуют о более полном и качественном учёте заболеваемости сотрудников КАЭС по сравнению с учётом заболеваемости работников других предприятий и учреждений Удомельского района и ТВЗ.

Ультразвуковой скрининг показал, что структурные изменения в ЩЖ были выявлены у трети всех работа-

ющих (31,2%, из них у 11,5 % мужчин и 29,7% женщин). УЗ при скрининге обнаружен у 9,2% всех обследованных (7,2% мужчин и 13,7% женщин). Очаговые изменения в ЩЖ диаметром до 1 см наблюдались у 15,7% (13,6% мужчин и 20,3% женщин). Доля ДЗ составила 4,7% (эндемический зоб — 1%, АИТ — 3,7%). Полученные результаты соответствовали литературными данными, согласно которым в возрастной группе 40- 49 лет распространенность УЗ составила 8,5%, фокальных изменений в ЩЖ — 17,9%, ДЗ — 5,3% [7].

В структуре впервые выявленных при исследовании заболеваний ЩЖ во всех группах преобладал УЗ — 71,4% и тиреоидиты — 14,3%. ДЗ впервые был выявлен в 8,6% случаев, СГТ — в 2,9%. При ДЗ у 95% обследованных имелись эхографические признаки АИТ и повышение титра а-ТПО, однако ТТГ оставался в пределах нормы. В связи с отсутствием нарушения функции ЩЖ диагноз АИТ не выставлялся.

При диффузных и фокальных изменениях эхоструктуры ЩЖ суммарный объем ЩЖ не превышал общепринятых нормативных значений (у мужчин — $17,3\pm 3,93$ мл, у женщин — $14,1\pm 2,76$ мл), однако был выше, чем у лиц с нормальной морфологией ЩЖ ($15,6\pm 3,24$ мл и $11,8\pm 2,95$ мл соответственно у мужчин и женщин).

При проведении корреляционного анализа в группе лиц без патологии ЩЖ установлено наличие линейной связи между суммарным объемом ЩЖ и массой тела (коэффициент корреляции Спирмена для всех групп составил: $r=0,91$, $p<0,01$; мужчины: $r=0,88$, $p<0,01$; женщины: $r=0,96$, $p<0,01$), а так же наличие линейной связи между суммарным объемом ЩЖ площадью поверхности тела (для всех групп: $r=0,89$ $p<0,01$, в том числе женщины: $r=0,84$, $p<0,01$; женщины: $r=0,93$, $p<0,01$ — в обоих случаях без значимых различий по сравниваемым группам. Полученные данные согласуются с результатами известных ранее научных исследований [1, 4, 6].

Полученные данные позволяют предположить, что используемые в настоящее время нормативы объема ЩЖ у взрослого населения нуждаются в коррекции.

По данным УЗИ ЩЖ, превышение суммарного объема встречалось реже, чем по данным пальпации, — всего в 6,2% случаев (у мужчин $29,0\pm 4,26$ мл и у женщин $26,5\pm 8,01$ мл). Среди пальпируемого зоба диффузное увеличение эхографически нормальной ЩЖ подтвердилось только в 2,3% случаев, у остальных были выявлены различные структурные изменения: УЗ (42,9%) и диффузно-очаговые изменения эхоструктуры (54,8%). Из узловой патологии 69,6% обследованных имели диагноз АИТ, подтвержденный в ходе нашего исследования. Полученные результаты совпали с данными ультразвукового скрининга населения Тверского региона, где диффузный эндемический зоб составил всего 6% [3]. Узловые образования ЩЖ пальпировались в 3,2% случаев, а по УЗИ имели место у 9,2% обследуемых. Таким образом, не пальпируемые узловые образования в 2,5 раза превышали число пальпируемых.

Средний уровень ТТГ при диффузной и фокальной патологии ЩЖ равнялся $1,5\pm 0,97$ мкМЕ/мл и не отличался от группы здоровых лиц ($1,5\pm 0,86$ мкМЕ/мл), при этом гендерных различий получено не было. Наши данные согласуются с рядом крупных популяционных исследований, полученных на корготе здоровых американцев в возрасте старше 12 лет, показавших типичный популяционный средний уровень ТТГ $1,5$ мкМЕ/мл, с колебаниями с 95% интервалом от 0,4 до 4,0 мкМЕ/мл [5]. Высокие показатели а-ТПО у пациентов с диффузными и фокальными изменениями ЩЖ встречались в 10% случаев, при этом у женщин в 1,7 раза чаще, чем у мужчин. Среди них уровень ТТГ выше референтных значений имели 1,4% обследованных, из них 2/3 женщины. Все пациенты с высоким уровнем ТТГ игнорировали необходимость заместительной гормональной терапии и находились в состоянии декомпенсации.

Таким образом, резюмируя всё выше изложенное можно сказать, что распространенность и структура заболеваний ЩЖ у сотрудников атомной электростанции сопоставима с аналогичными показателями работающего населения Тверского региона, занятых в других сферах профессиональной деятельности вне контакта с ИИИ. По результатам проведенного комплексного исследования, патология ЩЖ выявлена у 19,2% всех обследованных работников, что в 1,7 раз больше, чем по официальным данным.

Следовательно, данные официальной статистики отражают уровень заболеваемости работающего населения в зависимости от обращаемости в лечебные учреждения, кратности и объема периодических медицинских осмотров и доступности медицинской помощи [8].

Узловые образования в ЩЖ пальпировались в 3 раза реже, чем по результатам ультразвукового скрининга (у 9,2% всех обследованных) без достоверных различий по сравниваемым группам. В то же время очаговые изменения в ЩЖ диаметром до 1 см. обнаруживались в 15,7% случаев, при этом у женщин чаще, чем у мужчин. При пальпации увеличение ЩЖ диагностировалось у 16% обследованных, а при УЗИ ЩЖ оно подтверждалось только у каждого четвертого мужчины и второй женщины.

При диффузных и фокальных изменениях экоструктуры ЩЖ её суммарный объем у большинства работающих не превышал общепринятых нормативных значений.

Проведенное исследование показало наличие линейной корреляционной связи между суммарным объемом ЩЖ, массой и площадью поверхности тела обследованных. На основании полученных нами данных можно предположить, что используемые в настоящее время нормативы объема ЩЖ у взрослых нуждаются в коррекции.

Средний уровень ТТГ в группе здоровых лиц был ниже средних референсных значений и без гендерных различий. Носительство а-ТПО встречалось в 10% случаев, при этом у женщин в 1,7 раза чаще, чем у мужчин.

Для выявления истинной распространенности заболеваний ЩЖ в регионе йодной недостаточности требуется проведение ультразвукового скрининга среди отдельных контингентов работающего населения с последующим углубленным обследованием лиц с выявленной патологией. С целью препятствия гипердиагностике заболеваний ЩЖ необходимо внедрять в практику врача-эндокринолога обучающие программы по УЗИ ЩЖ для формирования рационального подхода к оценке очаговых образований ЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агапитов Ю.Н. Ультразвуковой мониторинг тиреоидной патологии в эндемическом регионе (Верхнее Поволжье): автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Обнинск, 1996. — 22 с.
2. Артохов И.П., Наркевич И.В., Богданов В.В. Кластеризация муниципальных образований по состоянию доступности медицинской помощи населению субъекта Российской Федерации (на модели Красноярского края) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2010. — №8. — С. 109-112.
3. Белякова Н.А. Эпидемиология, медико-социальные аспекты йододефицитных состояний и их профилактика у детей (на модели Тверской области): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006. — 43 с.
4. Ильин А.А. Ультразвуковая морфометрия щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Обнинск, 1995. — 130 с.
5. Мельниченко Г.А. Актуальные проблемы современной тиреодологии и пути их решения // Диагностика и лечение узлового зоба: материалы третьего Всероссийского тиреодологического конгресса (29-30 ноября 2004 г.). — М., 2004. — С. 15-18.
6. Паришин В.С. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы (по данным клинических и скрининговых исследований): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Обнинск, 1994. — 33 с.
7. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Галкина Н.В., Мартиросян И.Т. Структурные изменения щитовидной железы: результаты скринингового ультразвукового обследования населения Москвы // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т.51, № 5. — С. 36-39.
8. Цыб А.Ф. Качество окружающей среды и здоровье населения Центрального федерального округа // Социально-медицинские аспекты экологического состояния Центрального экономического района России: материалы всероссийской научной конференции с международным участием (25-26 октября 2007 г.). — Тверь, 2007. — С. 189-196.
9. Gutekunst R., Benmiloud M., Chaouri M.L., et al. Field assessment of goiter: comparison of palpation, surface outline and ultrasonograf. // Abstract International Symposium on Iodide the thyroid. — Athens, 1990. — P. 23-24.
10. Trerotoli P., Ciampolillo A., Marinelli G., et al. Prevalence of thyroid nodules in an occupationally radiation exposed group: A cross sectional study in an area with mild iodine deficiency. // BMC Public Health. — 2005. — Vol.7 (5). — P. 73.

Информация об авторах: Пищугина Алена Владимировна — аспирант кафедры, e-mail: pishuginav@mail.ru; Белякова Наталья Александровна — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., e-mail: tverendo@mail.ru; Иванов Александр Геннадьевич — декан международного факультета медицинского образования, профессор кафедры, д.м.н., e-mail: ivanov.algentgma@gmail.com; Лясникова Мария Борисовна — доцент кафедры, к.м.н., e-mail: mashulyasnik@mail.ru

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ РАСТЕНИЙ ТУЛУНСКОГО РАЙОНА ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Светлана Сергеевна Дубынина
(Институт географии им. В.Б. Сочавы СО РАН, директор — д.г.н., проф. В.М. Плюсин, лаборатория геохимии ландшафтов и географии почв, зав. — к.г.н. И.А. Белозерцева)

Резюме. Представлены результаты эколого-геохимического состояния растений, выросших на отвалах угольного разреза относительно фоновых данных региона и предельно-допустимых концентраций (ПДК). Приведены ряды коэффициентов концентраций химических элементов для почв и растений. Анализ выявил повышенное содержание Са, Mg, Sr в почве. Данный факт усиливается за счет воздушных переносов пыли вскрышных пород разреза Азейский. В ягодах и грибах выявлено повышенное содержание Са, Mn, Cu, которые без сомнения могут повлиять на состояние здоровья населения. Показана избирательная способность накопления химических элементов.

Ключевые слова: почва, фитомасса, коэффициент концентрации, коэффициент биологического поглощения, макро- и микроэлементы, окружающая среда, Тулунский район.

CHEMICAL COMPOSITION OF PLANTS TULUNSKY DISTRICT OF IRKUTSK REGION

S.S. Dubynina

(V.B. Sochava Institute of Geography SB RAS, Irkutsk, Russia)

Summary. There have been presented the data on the ecological and geochemical state of plants, grew on the dumps of strip mine concerning the background data for the region, and maximum allowable concentration (MAC). Series of chemical element concentration coefficients are given for soils and plants. The analysis revealed elevated Ca, Mg, Sr in the soil. This fact is reinforced by the air transport of dust of rocks of Azejsky's open-pit mine. In berries and mushrooms revealed high content of Ca, Mn, Cu, which no doubt can affect the health of the population. Selectivity of their accumulation by vegetable crops is demonstrated.

Key words: soil, phytomass, concentration coefficient, biological absorption coefficient, macro- and microelements, environment, Tulunsky district.

Анализируя многие аспекты химизма биосферы, становится ясным, что биогеохимический принцип в подходе к проблеме человек — окружающая среда по праву занимает одно из ведущих мест в области охраны окружающей среды и здравоохранения. Человеку с самого начала его истории был свойственен большой интерес к познанию проблем жизни и смерти, здоровья и болезней. Почва и растения являются важнейшим звеном техногенной миграционной цепи химических элементов. Более того, в условиях загрязнения не исключена возможность включения целого ряда химических элементов в пищевую цепь, что может представлять опасность для здоровья человека [4].

Тулунский район находится в северо-западной части Иркутской области. Основным богатством района является угледобывающая промышленность. При добыче открытым способом исключаются из обращения земли, а в дальнейшем, после рекультивации, либо передаются в лесной фонд, либо переводятся в земли сельхозназначения. Комплексное изучение почвенного и растительного покрова отвалов, зарастающих без вмешательства человека, дает возможность оценить скорость и направленность восстановительных процессов нарушенных земель, а также оценить санитарное состояние этих земель, вызванных угледобывающим производством.

Территория Азейского бурогоугольного месторождения расположена на Иркутско-Черемховской равнине, которая представляет собой всхолмленную возвышенность с преобладанием высот порядка 550-600 м над уровнем моря. Поверхность плоскогорья изрезана долинами рек, самой крупной из которых является Ия. Долина ее довольно сильно заболочена и закорчарена.

Климат Тулунского района резко континентальный. Здесь наблюдаются отрицательные среднегодовые температуры воздуха и сильные перепады их в течение суток, неравномерное выпадение осадков по годам и сезонам года, контрастный радиационный режим зимних и летних месяцев. Таким образом, суровые природные факторы способствовали тому, что господствующим типом растительности здесь являются хвойно-лиственные леса. При изучении растительного покрова на Азейском бурогоугольном месторождении, мы стремились, по возможности, составить представление о загрязнении растительности химическими элементами и оценить современное состояние рекультивируемых земель.

Цель работы — выявить особенности эколого-геохимического состояния природной среды в системе почва-растение нарушенных земель Тулунского района Иркутской области. В связи с этим решался ряд задач: определение и выявление коэффициентов концентрации и биологического поглощения химических элементов растениями, которые прямо или косвенно через пищевую цепь воздействуют на человека.

Материалы и методы

Объект исследования — почвенный и растительный покров, трансформированный в результате угледобычи, утративший свою биологическую продуктивность,

сопровождается огромным экологическим ущербом природным экосистемам.

Методы изучения биологической продуктивности, проводили путем учета надземной фитомассы укосами с площади 0,25 м² в 3-х кратной повторности, а также отбирались ягоды и грибы, которые могут служить продуктами питания человека [5].

Геохимическая характеристика содержания элементов в растениях зависит в первую очередь от физиологической роли данного элемента, систематической принадлежности растения и экологических условий среды обитания. Элементарный химический состав растений очень сложный. Каждое растение состоит из воды и сухого вещества. При высушивании растений при температуре 105-110°C до постоянного веса сухое вещество, состоит из различных органических соединений и золы. Зольность растительных образцов производили в муфельной печи при температуре 450°C. Макро- и микроэлементы определяли методом количественного эмиссионного спектрального анализа на приборах ИСП-30 и ДФС-8. Запасы химических элементов пересчитывали в мг/кг на золу.

Способность растений данного вида накапливать определенные химические элементы в больших количествах по сравнению с другими видами, растущими в одинаковых экологических условиях, называется их избирательной способностью. Сравнительную величину избирательной способности разных видов по отношению к любому зольному элементу можно охарактеризовать коэффициентом биологического поглощения ($K_{б.п.}$). Мерой фитогеохимического фона служит ее контрастность (K_c) [6].

Для определения среднего содержания химических элементов в надземной массе и подсчета средней ошибки, полученный цифровой материал был обработан методом вариационной статистики, кроме расчета среднего арифметического значения (M) вычисляли квадратичное отклонение (σ) и рассчитывали среднюю ошибку, которая показывает точность расчета среднего арифметического (m) [7].

Результаты и обсуждение

Почвенный покров района — это сложная и неоднородная природно-антропогенная биогеохимическая система, а растительный покров является первым экраном, который находится под техногенным прессом поллютантов. По содержанию химических элементов в почво-грунтах и фитомассе относительно фоновых данных региона можно судить о характере геохимического изменения нарушенных земель Тулунского района (табл. 1).

Степень техногенной трансформации почв и растительности по содержанию в них химических элементов удобно характеризовать формулой геохимических рядов. Следует отметить, что это формула, кроме сравнительного анализа материала, включает в себе большую количественную информацию о содержании элементов. Составление формулы производится путем расчета коэффициента концентрации (K_c), показываю-

Таблица 1

Среднее и фоновое содержание химических элементов нарушенных земель Азейского угольного месторождения, мг/кг

Элемент	Почва-грунт, слой 0-20 см		Надземная фитомасса	
	Среднее содержание	Фон	Среднее содержание	Фон
Sr	216	300	565	609
Ca	28031	8271	184325	190789
Ba	847	596	809	4665
Mg	11771	7408	71545	56499
Pb	10	10	9	10
Cu	26	16	108	82
Co	8	3	5	4
Mn	612	587	2667	3149
V	82	32	27	26
Ti	5236	3399	956	1004
Ni	44	20	36	52
Cr	107	74	30	31

Примечание: анализы почвы на содержание химических элементов произведен, н.с. лаборатории геохимии ландшафта и географии почв — Н.В. Власовой.

щего, во сколько раз содержание элемента в почвах и растениях выше его содержания в фоновых аналогах. Коэффициент K_c отражает интенсивность загрязнения. Для горизонта глубиной 0-20 см в почво-грунтах отвалов Азейского разреза коэффициент концентрации имеет следующий вид: $K_c = Ca_{3,4} Co_{2,7} V_{2,6} Ni_{2,2} Mg_{1,6} Cu_{1,6} Ti_{1,5} Ba_{1,4} Cr_{1,4} Mn_{1,0} Pb_{1,0} Sr_{0,7}$. При накоплении растениями щелочноземельных элементов кальция и магния отмечается обратная зависимость, по сравнению с почвами, так как эти элементы по своей избирательной способности являются конкурентами. Биогеохимический ряд надземной фитомассы представлен в виде формулы: $K_c = Mg_{1,3} Cu_{1,3} Co_{1,3} V_{1,0} Cr_{1,0} Ca_{1,0} Sr_{0,9} Pb_{0,9} Ti_{0,9} Mn_{0,8} Ni_{0,7} Ba_{0,2}$.

При изучении степени загрязненности почв техногенных территорий весьма важным представляется оценка содержания химических элементов путем сравнения не только с фоновыми значениями, но с их предельно-допустимыми концентрациями (ПДК) для человека. В растительном покрове содержание марганца в 1,8; бария в 1,6 раза, выше ПДК, а стронция, меди в 1,1 раза. Остальные элементы в фитомассе по нормативам не превышают ПДК [8].

Для изучения неоднородности структуры почвенного и растительного покрова, трансформированных в результате угледобычи, были заложены экспериментальные профили с включением техногенных, рекультивированных и естественных территорий.

Участок Заазейский — III начинается с наиболее молодых почв отвалов (вершина гребня), где почвообразующими породами являются грунто-смеси. Основу пионерной растительности, составляют виды сорных растений — эксплеренты. Они обладают высокой жизнеспособностью и приспособлением к неблагоприятным условиям произрастания, обладая большой энергией размножения. Пионерная стадия сменяется на длиннокорневищно-злаковую с большим участием лугового разнотравья. Профиль заканчивается березово-сосновым лесом с вейниково-высокотравной растительностью с участием брусники. Древесная растительность представлена сосной обыкновенной, березой плосколистной.

Участок «Восточный» начинается с вершины отвала и основу пионерной

растительности, составляют сеgetально-рудеральные виды растений, которые способны быстро захватывать свободную территорию, так как они обладают высокой жизнеспособностью. Затем образуются (многовидовые) смешанные группировки с господством корнеотпрысковых и глубокостержнекорневых растений, т.е. образуется злаково-разнотравно-бобовый луг. Далее идет сосново-лесная восстановительная стадия, которая представляет собой формирующийся лес на месте нарушенной территории. В напочвенном покрове незначительно появляются мхи и лишайники. Отмечено обилие съедобных грибов. Под пологом леса начинает развиваться разнотравно-злаковая растительность.

Растительный покров участка IV у водной поверхности. Выровненная поверхность затронута стадией олуговения — разнотравно-бобово-злаковый луг. Наблюдается закустаренность ивой, черемухой, облепихой и шиповником. Следующий участок представлен осиново-березовым лесом с разнотравно-хвощево-злаковой растительностью. Территория представляет собой длительно производную восстановительную серию светлохвойных лесов, характерных для Иркутско-Черемховской равнины. Подлесок развит слабо, кустарничковый ярус — это редкие кусты брусники, костяники. Завершает профиль участка IV сосновый лес с осиной и березой, который сильно захламлен валежником из веток, со следами рекреации (сбор грибов, ягод). Природные экосистемы загрязнены бытовым мусором.

Фоновая территория — это участки, на которых встречаются уцелевшие естественные леса. Данные участки с древесным пологом характеризуются дерново-лесными почвами с березово-сосновыми, осиновыми высокотравными лесами. Они имеют хорошо выраженный, но маломощный гумусовый горизонт и подвержены незначительному техногенному влиянию.

Перенос пылевых загрязнителей и химических реагентов, используемых в технологии угледобычи (из анионов преобладает HCO_3^- , из катионов Ca^{2+} , Mg^{2+}), загрязняя надземную массу, происходит за счет осаждения пылевых металлосодержащих частиц на листовую поверхность с последующей ионизацией микроэлементов под воздействием атмосферной влаги и поглощения ионов через устьица. Кроме этого, листовые поверхности могут орашаться химическими элементами с осадками или водой при таянии снега [1,2,3].

Результаты анализа по содержанию химических элементов в надземной фитомассе исследуемых участков, имеют свои характерные особенности и представлены в таблице 2.

Таблица 2

Средние показатели химических элементов в надземной массе исследуемых участков Азейского разреза, мг/кг (n=10)

Элемент	Исследуемые участки							
	Заазейский — III		Восточный		Участок — IV		Природный фон	
	М	m	М	m	М	m	М	m
Sr	616	±55,4	476	±42,8	629	±56,6	609	±54,8
Ca	121803	±109622	97741	±11728,9	145074	±17408,8	190789	±22894,7
Ba	918	±73,4	200	±18	200	±16	4665	±373,2
Mg	225720	±20315	70000	±6300	166410	±14976,9	56499	±5084,9
Pb	10	±0,5	10	±0,5	10	±0,5	10	±0,5
Cu	59	±4,7	154	±7,7	97	±5,6	82	±4,1
Co	4	±0,2	6	±0,3	3	±0,2	4	±0,2
Mn	1072	±96,5	330	±29,7	12670	±114,	3149	±283,4
V	32	±1,3	38	±1,9	16	±0,8	26	±1,3
Ti	1272	±114,5	1249	±112,4	604	±54,4	1004	±90,4
Ni	67	±3,4	20	±1,0	35	±1,8	44	±2,2
Cr	70	±3,5	29	±1,5	26	±1,3	31	±1,5

Примечание: М — среднее арифметическое значение показателя для каждого из элементов, рассчитанное на основе многолетних данных; m — средняя ошибка при расчете среднего арифметического, показывает точность расчета среднего значения [7].

Таблица 3

Среднее содержание химических элементов в лесных ягодах и грибах, мг/кг

Элемент	Среднее содержание			Природный фон		
	Шиповник	Брусника	Грибы	Шиповник	Брусника	Грибы
Sr	624	499	150	595	нет	150
Ca	203141	95648	16410	126537	81017	8498
Ba	200	2755	200	нет	нет	нет
Mg	48685	27051	15346	38026	27951	12449
Cu	84	95	1 00	32	101	119
Co	5	2	6	4	2	4
Mn	837	2830	344	1124	2496	271
V	15	45	40	нет	нет	10
Ti	443	592	1345	нет	851	нет
Ni	24	29	24	44	26	16
Cr	5	26	40	нет	30	нет

Полученные данные о накоплении растениями на нарушенных землях отвалов химических элементов на всех участках, коэффициенты концентрации образуют следующий биогеохимический ряд: За-азейский — III- $K_c = Mg_{4,0} > Cr_{2,3} > Ni_{1,5} > Ti_{1,3} > V_{1,2} > Co_{1,0} = Pb_{1,0} = Sr_{1,0} > Ca_{0,6} > Mn_{0,3} > Ba_{0,2} > Sr_{0,2} > Ni_{0,5} > Mn_{0,01} > V_{0,1} > Mg_{1,2} > Ti_{1,2} > Pb_{1,0} > Cr_{0,9} > Sr_{0,8} > Ca_{0,5} > Ni_{0,5} > Mn_{0,01} > Ba_{0,01}$; Участок — IV — $K_c = Mg_{2,9} > Cu_{1,2} > Pb_{1,0} = Sr_{1,0} > Cr_{0,8} = Ni_{0,8} = Ca_{0,8} = Co_{0,8} > Ti_{0,6} = V_{0,6} > Mn_{0,4} > Ba_{0,04}$. При накоплении растениями почти на всех участках, магний выходит на первое место. Коэффициент

концентрации бария для растений на всех участках находится на последнем месте.

В работе был определен уровень содержания химических элементов в лесных ягодах и грибах, собранных в окрестностях отвалов угольных разрезов. Диктовалось это массовым употреблением их в пищу как человеком, так и животными. В соответствии с этим были выбраны контрольные места сбора ягод и грибов на фоновых участках активно посещаемых населением (табл. 3).

Обнаружено, что содержание кальция в плодах шиповника, по сравнению с грибами больше в 12, стронция в 4, магния в 3 раза. Об интенсивности накопления элементов ягодами и грибами, можно судить по коэффициенту биологического поглощения, которые составляют следующие ряды: $K_{0,5}^{д.п. для шиповника} > Ba_{0,2} > V_{0,2} > Ti_{0,08} > Cr_{0,05} > K_{0,1}^{д.п. для брусники} = Ca_{7,2} > Mg_{7,1} > Cu_{3,2} > Sr_{2,9} > Mn_{1,4} > Co_{0,6} > Ca_{3,4} > Ba_{3,3} > Sr_{2,3} > Mg_{2,3} > Ni_{0,7} > V_{0,5} > Co_{0,3} > Cr_{0,2} > Ti_{0,1} > K_{0,5}^{д.п. для грибов} = Cu_{3,8} > Mg_{1,3} > Co_{0,8} > Sr_{0,7} > Ca_{0,6} > Mn_{0,6} > V_{0,5} > Ni_{0,5} > Cr_{0,4} > Ti_{0,3} > Ba_{0,2}$.

Таким образом, анализ биогеохимической ситуации данного района в режиме постоянного техногенного воздействия показал повышенное содержание Ca, Mg, Sr в почве. Данный факт усиливается за счет воздушных переносов пыли вскрышных пород разреза Азейский. В ягодах и грибах выявлено повышенное содержание Ca, Mn, Cu, которые без сомнения могут повлиять на состояние здоровья населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева И.Б., Власова Н.В. Геохимическая оценка земель, нарушенных при открытой разработке бурогоугольного разреза в условиях Восточной Сибири // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. — 2012. — №6. — С. 10-13.
2. Баркан В.Ш., Панкратова Р.П., Силина А.В. Накопление никеля и меди лесными ягодами и грибами, произрастающими в окрестностях комбината „Североникель“ (г. Мончегорск). // Растительные ресурсы. — 1990. — Вып. 4. — С. 1-9.
3. Елпатьевский П.В., Аржанов В.С., Власов А.В. Взаимодействие растительности с потоком металлоносных аэрозолей // Миграция загрязняющих веществ в почвах и сопредельных средах. — Ленинград, 1985. — С. 97-100.
4. Кабата-Пендиас А., Пендиас Х. Микроэлементы в почвах и растениях. — Пер. с англ. — М.: Мир, 1989. — 439 с.
5. Методы изучения биологического круговорота в различных природных зонах. — М.: Мысль, 1978. — 182 с.
6. Перельман А.И. Геохимия ландшафта. — М.: Высшая школа, 1975. — 342 с.
7. Плохинский Н.А. Алгоритм биометрии. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1967. — 81 с.
8. СанПиН 42-123-4089-86. Предельно допустимые концентрации тяжелых металлов и мышьяка в продовольственном сырье и пищевых продуктах. — М., 1986.

Информация об авторе: Дубынина Светлана Сергеевна — научный сотрудник, к.г.н., 664033, Иркутск, ул. Уланбаторская, 1, ИГ СО РАН. Тел. (3952)427089, e-mail: dubynina@irigs.irk.ru.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© ЗЫКОВА И.Д., ЕФРЕМОВ А.А. — 2013
УДК 615.322:547.913

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОСТАВОВ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ *MELILOTUS ALBUS MEDIKUS* И *MELILOTUS OFFICINALIS L. PALL*

Ирина Дементьевна Зыкова, Александр Алексеевич Ефремов
(Сибирский федеральный университет, Красноярск, ректор — акад. РАН, д.б.н. Е.А. Ваганов,
кафедра химии, зав. — д.х.н., проф. А.Г. Аншиц)

Резюме. С помощью метода хромато-масс-спектрометрии был проведен сравнительный анализ компонентных составов эфирных масел *Melilotus albus Medikus* and *Melilotus officinalis L. Pall.*, произрастающих в окрестностях Красноярска. Идентифицировано 30 компонентов эфирного масла *M. albus* и 18 компонентов масла *M. officinalis*. Сравнительный анализ показал, что основным компонентом эфирного масла *M. albus* является ди-2-этилгексилловый эфир пальмитиновой кислоты (32,6%), а эфирного масла *M. officinalis* — 4-эпи-аколон (19,6%).

Ключевые слова: *Melilotus albus Medikus*, *Melilotus officinalis L. Pall.*, эфирное масло, сравнительный анализ, хромато-масс-спектрометрия.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE COMPOSITION OF ESSENTIAL OILS OF *MELILOTUS ALBUS MEDIKUS* AND *MELILOTUS OFFICINALIS L. PALL*

I.D. Zykova, A.A. Efremov
(Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia)

Summary. By means of the method GC-MS there was conducted the comparative analysis of component compositions of essential oil from *Melilotus albus Medikus* and *Melilotus officinalis L. Pall.*, growing in the vicinity of Krasnoyarsk. 30 compounds of essential oil from *M. albus* and 18 compounds of essential oil from *M. officinalis* were identified. The comparative analysis has shown, that in the composition of essential oil of *Melilotus albus Medikus* di-2-ethylhexyl ester of palmitic acid (32.6 %) prevailed, while in the composition of essential oil of *Melilotus officinalis L. Pall* 4-*epi*-acorenone (19.6 %) was the main component.

Key words: *Melilotus albus Medikus*, *Melilotus officinalis L. Pall*, essential oil composition, comparative analysis, method GC-MS.

На территории Сибири произрастает огромное число весьма интересных растений, полезные свойства которых издавна используются народной медициной [2,5,6]. Поэтому детальное исследование состава их метаболитов является исключительно важной задачей, так как позволяет выявить химические вещества (или комплексы веществ), которые обуславливают те или иные полезные свойства растений.

Донники — поселенцы лугов, бросовых земель и старых залежей — принадлежат к семейству бобовых (*Fabaceae*). На территории Красноярского края из всех видов донников наиболее распространены: донник белый — *Melilotus albus Medikus* и донник желтый (лекарственный) — *Melilotus officinalis L. Pall*. Встречаются как заносные растения в южной части лесостепной и степной зонах в западных районах края [5].

Донник белый находит применение пока только в народной медицине. Настой его травы используют при лихорадке, простудных заболеваниях, как гипотензивное и диуретическое средство. Из цветков и листьев готовят мазь, обладающую ранозаживляющим свойством [7]. Согласно литературным данным в траве растения содержатся фенолкарбоновые кислоты (кумариновая, о-кумаровая), кумарины (дикумарол), кроме того, медикарпин, флавоноиды, каротин, аскорбиновая кислота, дубильные вещества и эфирное масло [1,8,10]. В отечественной литературе донник белый представлен как примесь к официальному виду (доннику желтому) и является менее изученным растением с химической и фармагностической точек зрения.

В научной медицине используется лишь трава донника желтого, в которой содержатся кумариновая и мелилотовая кислоты, большое количество кумарина — 0,9 %, дубильные вещества, гликозид, мелилотозид, белки (до 17 %), мелилотин, холин, витамины С и Е, каротин и эфирное масло (до 0,01 %) [3,10]. В Болгарии из травы донника лекарственного получены препараты с гипотензивным действием.

Цель работы: провести сравнительное хромато-масс-спектрометрическое изучение компонентных составов эфирных масел донника белого и донника желтого, произрастающих в окрестностях г. Красноярска.

Материалы и методы

Сбор исследуемого материала — надземную часть донника белого и донника желтого — осуществляли в естественных популяциях окрестностей г. Красноярска в фазе цветения растения в июле — августе месяца 2011

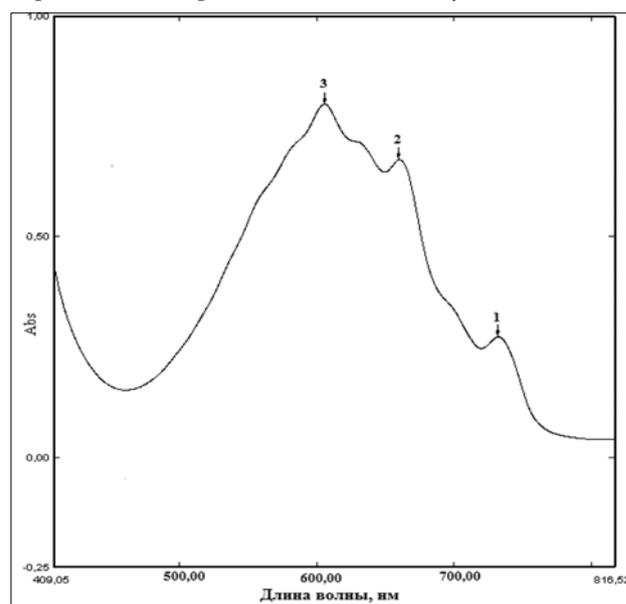


Рис. 1. Электронный спектр поглощения в видимой области спектра эфирного масла в гексане: 1- 732 нм; 2- 660 нм; 3- 605 нм.

Содержание основных компонентов эфирных масел двух видов донника

№	Линейные индексы удерживания	Компонент	Содержание, масс.% от масла в целом	
			Донник белый	Донник желтый
1	1033	бензиловый спирт	11,1	17,6
2	1041	салициловый альдегид	2,5	-
3	1156	изоборниол	0,5	-
4	1193	метилсалицилат	0,7	-
5	1210	вербенон	0,2	-
6	1287	борнилацетат	4,1	-
7	1385	β -(E)-дамасценон	1,3	1,9
8	1422	кариофиллен	2,9	1,5
9	1456	гумулен	3,2	-
10	1463	4,11-диметилтетрадеканол	-	4,8
11	1484	гермакрен Д	1,2	1,3
12	1488	β -(E)-ионон	1,4	-
13	1498	α -аласкен	1,3	-
14	1502	α -мууролен	2,0	-
15	1524	сесквифелландрен	1,9	-
16	1527	δ -кадинен	4,4	1,5
17	1534	(E)- γ -бизаболон	1,3	-
18	1541	α -кадинен	0,6	-
19	1546	α -калакорен	1,3	1,6
20	1559	элемицин	1,6	-
21	1629	дигидроксиизокаламендиол	0,7	7,3
22	1632	эремолигенол	1,4	-
23	1644	τ -мууролол	0,8	-
24	1655	(E)-изоэлемицин	2,5	-
25	1662	10-гидрокси- <i>цис</i> -каламенен	-	2,8
26	1670	10-гидрокси- <i>транс</i> -каламенен	-	2,4
27	1677	(Z)-неролидолацетат	-	4,0
28	1678	4-эпи-акоренон	-	19,6
29	1686	α -эпи-бизаболол	0,7	-
30	1695	гермакрон	-	2,0
31	1730	хамазулен	7,4	8,5
32	1739	минтсульфид	-	1,5
33	1755	ди-2-этилгексильный эфир пальмитиновой кислоты	32,6	-
34	1820	2-пентадеканол	3,6	7,9
35	1846	гексагидрофарнезилацетон	3,1	-
36	1918	цитронилоктаноат	2,3	-
37	1965	ди- <i>n</i> -бутилфталат	1,4	11,4

Примечание: * - означает, что компонент не обнаружен.

мендиол и ди-*n*-бутилфталат.

В составе эфирного масла донника белого обращает на себя внимание повышенное содержание ди-2-этилгексильного эфира пальмитиновой кислоты (32,6 %) и его отсутствие в масле донника желтого. Мажорный компонент эфирного масла донника желтого — 4-эпи-акоренон (19,6%) — не содержится в масле донника белого. Возможно данные вещества можно было бы использовать в качестве химических маркеров в хемосистематике рода *Melilotus*, но отсутствие в литературе данных по компонентным составам различных видов донника делает это предположение преждевременным.

г. Толщина верхней части побегов не превышала 3 мм. Сырьё сушили воздушно-теньевым способом.

Образцы эфирных масел получали методом испаряющей гидропародистилляции из воздушно-сухого сырья в течение не менее 18 часов до прекращения выделения эфирного масла. Продолжительность процесса гидропародистилляции установлена экспериментально на основании изучения динамики изменения выхода эфирного масла во времени. Ввиду малого количества эфирного масла его экстрагировали из насадки Клевенджера гексаном.

Хромато-масс-спектрометрический анализ проводили на хроматографе Agilent Technologies 7890 А с квадрупольным масс-спектрометром MSD 5975 С в качестве детектора. Колонка 30 метровая кварцевая HP-5 (сополимер 5 %-дифенил — 95 %-диметилсилоксан) с внутренним диаметром 0,25 мм. Температура испарителя 280 °С, температура источника ионов 173 °С, газ-носитель — гелий — 1 мл/мин. Температура колонки: 50 °С (2 мин), 50-270 °С (со скоростью 4 °С в мин), изотермический режим при 270 °С в течение 10 мин.

Идентификацию компонентов эфирных масел осуществляли сравнением индексов удерживания и полных масс-спектров анализируемых компонентов с данными специализированной библиотеки, составленной в Лаборатории терпеновых соединений НИОХ СО РАН им. Н.Н. Ворожцова под руководством А.В. Ткачева [9]. Индексы удерживания рассчитывались программой AMDIS с использованием *n*-алканов C8-24 в качестве внутренних стандартов.

Результаты и обсуждение

Полученные образцы эфирных масел представляют собой легко подвижные, маслянистые, не смешивающиеся с водой жидкости темно-синего цвета, свидетельствующего о наличии, по всей видимости, хамазулена. Действительно, в электронных спектрах поглощения имеются характерные для хамазулена полосы поглощения при 732, 660 и 605 нм (рис. 1) [4].

Согласно данным хромато-масс-спектрометрического анализа в эфирном масле сравниваемых видов донника содержится не менее 60 компонентов. При этом 30 индивидуальных компонентов в количествах, превышающих 0,2 %, идентифицированы при анализе масла донника белого. Для сравнения: в работе [3] при анализе эфирного масла цветков донника белого выявлено 24 вещества, идентифицировано 21, а эфирного масла листьев — 28 соединений, из них идентифицированы 23.

В составе эфирного масла донника желтого с содержанием более 0,1% от целого масла идентифицированы 18 компонентов, составляющих 99,9 % от суммы всех компонентов. Результаты исследования приведены в таблице 1.

Из данных, приведенных в таблице, видно, что более разнообразно по компонентному составу эфирное масло донника белого. Так же следует отметить, что характерным признаком исследуемых образцов эфирных масел является низкое содержание низколетучих компонентов (монотерпеноидов) и преобладание массовой доли «тяжелых» составляющих масла — сесквитерпеноидов.

В ряду идентифицированных веществ общими для анализируемых образцов являются бензиловый спирт, β -(E)-дамасценон, кариофиллен, δ -кадинен, 2-пентадеканол α -калакорен, гермакрен Д, дигидроксиизокала-

ЛИТЕРАТУРА

1. Бубенчикова В.Н. Изучение состава фенольных соединений донника лекарственного методом ВЭЖХ // Химико-фармацевтический журнал. — 2004. -Т. 38, № 4. — С. 24-25.

2. Горина Я.В., Краснов Е.А. Фитохимическое исследование некоторых видов рода *Stellaria* // Журнал Сибирского федерального университета. Серия «Химия». — 2010. — №3. — С. 200-203.

3. Грудько И.В., Ковалева А.М., Колесник Я.С. Хромато-масс-спектрометрическое определение компонентов эфирных масел донника белого, донника крымского и донника волжского [Электронный ресурс]. URL: <http://gisap.eu/ru/node/1629> (дата обращения: 30.03.2013).

4. Коновалов Д.А. Природные азублены // Растительные ресурсы. — 1995. — Т.31, Вып.1. — С.101-132.

5. Махов А. А. Зеленая аптека. — Красноярск: Книжное изд-во, 1993. — 528с.

6. Минович В.М., Коненкина Т.А., Федосеева Г.М. Компонентный состав эфирного масла рододендронов Адамса и мелколистного, произрастающих в Восточной Сибири // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — Т. 76. №1. — С. 5-8.

7. Носаль М. А., Носаль И. М. Лекарственные растения и способы их применения в народе. — Л.: Науч. центр проблем диалога, 1991. — С. 171.

8. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование / Под ред. А.А. Федорова. — Л.: Наука, 1986. 336 с.

9. Ткачев А.В. Исследование летучих веществ растений. — Новосибирск: Наука, 2008. — 969 с.

10. Martino E., Ramaiola I., Urbano M., et al. Microwave-assisted extraction of Coumarin and related compounds from *Melilotus officinalis* (L.) pallas as an alternative to soxhlet and ultrasound assisted extraction // Journal of Chromatography A. — 2006. — Vol.1125. — № 2. — P. 147-151.

Информация об авторах: Зыкова Ирина Дементьевна — к.т.н., доцент, доцент кафедры, 660074, г. Красноярск, ул. Киренского, д. 26, ИФП СФУ, кафедра химии, тел. (391) 2497559, e-mail: izykova@sfu-kras.ru; Ефремов Александр Алексеевич — д.х.н., профессор, профессор кафедры, заведующий лабораторией.

© ГОРЯЧКИНА Е.Г., ДАНИЛЬЦЕВ И. А., ФЕДОСЕЕВА Г.М. — 2013
УДК 582.751.2:577.118

МИНЕРАЛЬНЫЙ СОСТАВ НАДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ РОДА ГЕРАНЬ

Елена Геннадьевна Горячкина, Иван Александрович Данильцев, Галина Михайловна Федосеева
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фармакогнозии и ботаники, зав. — д.ф.н. В.М. Минович)

Резюме. Установлен качественный состав и количественное содержание макро-, микро- и ультрамикроэлементов, накапливающихся в траве следующих видов — *Geranium eriostemon* Fischer., *G. pratense* subsp. *sergievskajae* Peschkova, *G. wlassowianum* Fischer., *G. albiflorum* var. *Krilovii*. Выявлено максимальное накопление калия и кальция для всех представителей. Среди микро- и ультрамикроэлементов обнаружены значительные количества кремния, марганца, алюминия, бария и железа

Ключевые слова: минеральный состав, *Geranium L.*

MINERAL STRUCTURE OF ELEVATED PARTS OF SOME TYPES OF THE GERANIUM L.

E.G. Goryachkina, I. A. Daniltsev, G.M. Fedoseeva
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The qualitative structure and the quantitative contents of macro — micro and the ultramicrocells collecting in a herb of the following types — *Geranium eriostemon* Fischer., *G. pratense* subsp. *sergievskajae* Peschkova, *G. wlassowianum* Fischer., *G. albiflorum* var. *Krilovii* have been established. The maximum accumulation of potassium and calcium for all representatives is revealed. Among micro- and ultramicrocells significant amounts of silicon, manganese, aluminum, barium and iron are revealed.

Key words: mineral structure, *Geranium L.*

Биологически активные вещества (БАВ) лекарственных растений подразделяются на группы — основные (или действующие), сопутствующие и балластные. Основные — обеспечивают фармакотерапевтический эффект, сопутствующие — либо не оказывают действия на организм человека, либо потенцируют действие первых, а балластные — чаще являются объектом технологической стадии очистки при изготовлении лекарственных форм из растительного сырья.

По своей природе БАВ относятся к органическим и минеральным. Последние обнаруживаются в золе при сжигании растительных объектов. Минеральные вещества являются регуляторами жизненных процессов, протекающих в растениях, входят в состав молекул перечисленных выше БАВ, а также накапливаются в виде индивидуальных компонентов или солей.

Содержание минеральных веществ в растениях может меняться в зависимости от состава почвы, влажности, биологии растения и др. Часто состав минерального комплекса обеспечивается приуроченностью растений к определенным биогеоценозам. По количественному содержанию минеральных элементы подразделяются на макроэлементы — их содержание в растительных клетках от десятых до сотых долей процента, микроэлементы — содержатся в концентрациях от 10^{-2} до 10^{-5} ; и ультрамикроэлементы — обычно содержатся в кон-

центрации менее 10^{-6} . Кроме того данный показатель является необходимым при установлении экологической чистоты лекарственного растительного сырья.

Растения рода *Geranium L.* широко распространены на территории Восточной Сибири. Данные виды достаточно популярны в народной медицине в качестве противовоспалительных, гемостатических и вяжущих средств [3].

Цель работы: определить качественный состав и оценить количественное содержание минеральных компонентов надземных органов некоторых представителей рода *Geranium L.*

Материалы и методы

Объектами исследования послужили высушенные надземные органы (травы) следующих видов — *G. eriostemon* Fischer. (герани волосисто-тычиноковой), *G. pratense* subsp. *sergievskajae* Peschkova (г. луговой подвид Сергиевской), *G. wlassowianum* Fischer. (г. Власова), *G. albiflorum* var. *Krilovii* (г. белоцветковой подвид Крылова), собранные в период массового цветения. Образцы готовили методом мокрого озоления с азотной кислотой и перекисью водорода. В качестве основы взята методика, описанная ранее [2]. Для более полного и надежного извлечения элементов из растительного сы-

Таблица 1
Содержание макроэлементов в сухих образцах некоторых видов рода герань по результатам ICP-MS анализа, %

Элемент	ПО	Лист березы (СОС ЛБ-1)	НП	ГВт	ГЛС	ГВл	ГБК
Na	0,00032	0,18	1300,0	1,9	2,1	0,35	0,029
Mg	0,0000011	0,44	400,0	0,18	0,21	0,38	0,26
P	0,000045	0,15	800,0	0,78	0,6	0,59	0,86
S	0,0011	0,1	1000,0—3000,0	0,16	0,15	0,22	0,18
Cl	0,000082	0,045	2300,0	0,23	0,15	0,066	0,37
K	0,000013	0,71	2500,0	3,2	2,1	2,3	5,6
Ca	0,000016	1,6	1000,0—1200,0	1,3	1,4	1,9	1,7

* ПО — нижний предел обнаружения, НП — нормы потребления в сутки, мг, ГВт — герань волосисто-тычиноковая, ГЛС — герань луговая подвид Сергиевской, ГВл — герань Власова, ГБК — герань белоцветковая подвид Крылова.

рья, в отличие от указанной выше работы, использовали большее количество азотной кислоты (2-х кратный мольный избыток для окисления органического вещества согласно уравнению реакции: $4\text{HNO}_3 + \text{C} = 4\text{NO}_2 + \text{CO}_2$; при расчётах принято, что массовая доля углерода в органическом веществе составляет 50%). Для лучшей стабилизации многозарядных ионов, конечные растворы озоления разбавляли водой, содержащей следы кислоты плавиковой (кислоты фтороводородной 0,001%, ОСЧ 27-5 ТУ 6-09-3401-88, ОАО «Галоген», Пермь).

Согласно модифицированной методике образцы готовили следующим образом. В предварительно взве-

Таблица 2
Сравнительное содержание микро- и ультрамикроэлементов в сухих образцах некоторых видов рода герань

Виды	Элементы
Герань волосисто-тычиноковая	Cd<Li<Ce<Sc<La<Mo<Cr<I<Zr<Pb<Ni<Rb<Cu<B<Br<Zn<Al<Mn<Fe<Sr<Si<Ti
Герань луговая подвид Сергиевской	V<Cd<Ce<Sc<Cr<La<Li<Pb<Zr<Mo<Ni<Cu<Br<Rb<Be<Zn<Al<Sr<Fe<Ba<Ti<Si
Герань Власова	V<La<Y<Sc<Pb<Zr<I<Cr<Ce<Ni<Mo<Br<Rb<Cu<Zn<B<Ba<Mn<Al<Fe<Sr<Ti<Si
Герань белоцветковая подвид Крылова	Li<Sc<V<Ce<Mo<I<Zr<Cr<Pb<Ni<Rb<Cu<B<Zn<Mn<Al<Sr<Fe<Ba<Ti<Si

шенные одноразовые полипропиленовые пробирки с закручивающейся крышкой (производство Ахуген, 15 мл) отвешивали по 50 мг сухого измельченного сырья, добавили 0,3 мл водорода перекиси 30% и 1 мл кислоты азотной 70%. Пробирки оставляли на сутки при комнатной температуре, периодически встряхивая. После окончания реакции (выделение газа) в пробирки добавили еще 0,3 мл водорода перекиси 30%, герметично закрывали крышками и поместили в сушильный шкаф на сутки при температуре. Далее пробирки охлаждали, добавляли 14 мл кислоты фтороводородной 0,001% (дистиллированная вода очищена на приборе «Водолей», НПП «Химэлектроника», г. Москва) и снова ставили в сушильный шкаф на сутки при той же температуре. Затем отбирали аликвоты растворов в микроцентрифужные полипропиленовые пробирки (Ахуген, 2 мл), центрифугировали 20 минут (центрифуга MiniSpin, 13 000 об/мин) и разбавили в четыре раза кислотой азотной 2%, содержащим внутренний стандарт индия (In = 12 ppb). Разбавление позволило определить и макроэлементы. Аналогично готовили холостые пробы.

Все этапы пробоподготовки, численные характеристики которых необходимы для последующих расчетов (массы растворов, разбавление, приготовле-

ние рабочих растворов и пр.), выполнялись весовым методом на аналитических весах Mettler Toledo AG104.

Анализируемые растворы измеряли на квадрупольном ICP-MS масс-спектрометре Agilent 7500 се. Система ввода проб: концентрический кварцевый распылитель (400 мкл/мин, режим подачи растворов — самораспылением), кварцевая распылительная камера Скотта, кварцевая горелка с системой ShieldTorch.

Для калибровки масс-спектрометра использовали смешанный стандарт, приготовленный из многоэлементных стандартных растворов фирмы HIGH-PURITY STANDARDS (Charleston, USA):

1. ICP-MS-68A-A (Al, As, B, Ba, Be, Bi, Ca, Cd, Ce, Co, Cr, Cs, Cu, Dy, Er, Eu, Fe, Ga, Gd, Ho, In, K, La, Li, Lu, Mg, Mn, Na, Nd, Ni, P, Pb, Pr, Rb, Re, Sc, Se, Sm, Sr, Tb, Th, Tl, Tm, U, V, Y, Yb, Zn — 10.14 ppb)

2. ICP-MS-68A-B (Ag, Ge, Hf, Mo, Nb, Sb, Si, Sn, Ta, Te, Ti, W, Zr — 10.07 ppb),

3. стандартный образец состава листа березы ЛБ-1, ГСО № 8923-2007, (Na, Mg, Al, Si, P, S, K, Ca, Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, As, Br, Rb, Sr, Y, Cd, Sb, Cs, Ba, La, Ce, Nd, Sm, Eu, Tb, Yb, Lu, W, Pb, Th, U) (Свидетельство на стандартный образец, 2007).

Результаты и обсуждение

Содержание макроэлементов в пересчёте на сухую биомассу с указаниями рекомендуемых норм потребления [1] представлены в таблицах 1 и 2. Анализ подтвердил результаты количественного содержания минеральных компонентов не менее 100 мкг/кг и относительной ошибкой определения не более 5%.

Как видно из таблицы 1, больше всего в надземных органах изучаемых видов накапливаются калий и кальций. В траве герани волосисто-тычиноковой и г. луговой подвид Сергиевской обнаружены также в значительных количествах натрий и магний.

Среди микроэлементов обращает внимание значительное количество кремния в каждом из исследуемых видов, а также марганца, алюминия, бария и железа.

Следует отметить, что данные компоненты имеют особое значение для организма человека. В частности, кальций (Ca) является важнейшим компонентом свертывающей системы крови, калий (K) участвует в ферментативных процессах организма и совместно с внеклеточными ионами натрия (Na) играет большую роль в регуляции водного обмена. Сера (S) входит в состав таких аминокислот, как метионин и цистин, содержится в ферменте инсулин. Она активно помогает организму бороться с вредными бактериями, защищая протоплазму крови. Железо (Fe) является составной частью гемоглобина, сложных железо-белковых комплексов и ряда ферментов, усиливающих процессы дыхания в клетках. Кремний (Si) вносит свой вклад в архитектуру и упругость соединительной ткани. Марганец (Mn) является компонентом множества ферментов.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности изучения видов рода *Geranium* L. в качестве гемостатических и эпителизирующих средств, что подтверждает эмпирический опыт народной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. МР 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. — Утв. 2008-12-18. — М.: Федеральный центр

гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. — 38 с.

2. Пецуха В.С., Чебыкин Е.П., Федосеева Г.М. Изучение элементного состава крапивы коноплевой // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — №6. — С. 88-90.

Информация об авторах: Горячкина Елена Геннадьевна — доцент, к.ф.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. 61-31-74, e-mail: rosforest@mail.ru; Данильцев Иван Александрович — аспирант; Федосеева Галина Михайловна — профессор, д.ф.н.

© БАЛЬЖИНИМАЕВ Э.Б., ЖИГАЕВ Г.Ф., РЯБОВ М.П. — 2013
УДК 615.2.03

КОМПЛЕКСНЫЕ ФИТОСРЕДСТВА «ДИАБЕФИТ» И «ЧЕРНИКА-ФОРТЕ» В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Эрдэм Батоевич Бальжинимаев^{1,2}, Геннадий Федорович Жигаев^{1,2}, Михаил Петрович Рябов^{1,2}
(¹Бурятский государственный университет», Улан-Удэ, ректор — член-корр. РАО, д.п.н., проф. С.В. Калмыков;
²Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко, Улан-Удэ, гл. врач — к.м.н. Е.Ю. Лудупова)

Резюме. В работе представлены результаты изучения клинической эффективности «Диабифита» и «Черника-Форте» в сочетании с базисной фармакотерапией при неproлиферативной стадии диабетической ретинопатии у 97 пациентов; применялись традиционные офтальмологические методы исследования. В зависимости от проводимого лечения больные были распределены на 4 группы сопоставимые по возрасту, полу, характеру и длительности заболевания: 1-я группа (21 больных), принимавшие базисную фармакотерапию; 2-я — (24 пациента), принимавшие «Диабифит» в сочетании с базисной фармакотерапией; 3-я группа (23) — на фоне базисной фармакотерапии принимали «Черника-Форте»; 4-я группа (29), в схему лечения вводили прием «Диабифита» и «Черника-Форте» в сочетании с базисной фармакотерапией. Наилучшие анатомо-функциональные показатели сетчатки отмечались в 4-й группе больных с диабетической ретинопатией. Применение «Диабифита» и «Черника-Форте» в сочетании с базисной фармакотерапией является перспективным базисным методом лечения больных с микрососудистыми осложнениями при сахарном диабете.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, артериальная гипертензия, свободнорадикальное окисление биомакромолекул.

LEX PHYTOREMEDIES «DIABEFIT» AND «CHERNIKA-FORTE» IN TREATMENT AND PREVENTION OF NONPROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

E.B. Balzhinimaev^{1,2}, G.F. Zhigaev^{1,2}, M.P. Ryabov^{1,2}
(¹Buryat State University, Ulan-Ude; ²Buryat Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Ulan-Ude, Russia)

Summary. The paper presents the results of study of the clinical efficiency of «Diabefit» and «Chernika-Forte» in combination with basic pharmacotherapy of non-proliferative stage of diabetic retinopathy in 97 patients; applied traditional ophthalmological research methods. Depending on the treatment, patients were divided into 4 groups comparable on age, sex, type and duration of the disease: 1st group (21 patients), taking a basic pharmacotherapy; the 2nd — (24 patients), who took «Diabefit» in combination with basic pharmacotherapy; 3-rd group (23) — on the background of basic pharmacotherapy took «Chernika-Forte»; 4th group of patients (29), in the scheme of treatment received «Diabefit» and «Chernika-Forte» in combination with basic pharmacotherapy. The best anatomical and functional characteristics of the retina were observed in the 4th group of patients with diabetic retinopathy. The use of «Diabefit» and «Chernika-Forte» in combination with basic pharmacotherapy is a promising basic method of treatment of patients with micro-vascular complications of diabetes.

Key words: diabetic retinopathy, arterial hypertension, free radical oxidation of biomacromolecules.

Сахарный диабет и его осложнения являются одной из актуальных медико-социальных и экономических проблем современного здравоохранения, особенно, если учесть профилактическую направленность диабетологии. Поражение органа зрения при сахарном диабете занимает особое место, резко влияющее на качество жизни пациентов [11].

Из всех клинических проявления диабетического поражения глаз наибольшую опасность представляет ретинопатия, являясь основной причиной прогрессирующего и безвозвратного снижения зрения, риск развития диабетической ретинопатии (ДР) зависит, в основном, от типа, длительности и компенсации сахарного диабета. К факторам риска, влияющим на частоту ретинопатии, также относятся артериальная гипертензия, нефропатия и гиперлипидемия [2; 14; 20]. Под эгидой Всемирной организации здравоохранения и Международной диабетической федерации «Сент-Винсентской декларации» была разработана и внедрена комплексная программа по выявлению и лечению сахарного диабета и его осложнений, поставлена конкретная цель — достичь на базе уже имеющихся научных знаний о диабете, применять уже разработанные и доказавшие свою эффективность методы. В частности была поставлена задача снижения на 1/3 и более числа новых случаев

слепоты, обусловленные диабетом [19]. Тем не менее, для предотвращения поздних осложнений сахарного диабета существуют различные потенциальные препятствия: отсутствие у больных сахарным диабетом (СД) информации о ДР и её последствиях; отсутствие у врачей первичного звена представления о проявлениях угрожающей зрению ДР, поскольку она часто протекает бессимптомно; отсутствие у врачей первичного звена представления о преимуществах своевременного выявления ДР и эффективности её лечения; отсутствие необходимых офтальмоскопических навыков у врачей первичного звена; и др. поэтому даже в тех странах, где программы скрининга ретинопатии и динамического наблюдения за больными СД существуют уже давно, менее половины пациентов, нуждающихся в офтальмологическом осмотре, обращаются за консультацией, а менее половины обратившихся, получают адекватное офтальмологическое обследование [11; 20]. Прогрессирование ДР происходит последовательно от небольших начальных проявлений, которые характеризуются повышенной проницаемостью ретинальных сосудов (неproлиферативная ретинопатия) до наиболее тяжелой стадии диабетического поражения сетчатки, которой свойственно разрастание новообразованных сосудов и фиброзной ткани — пролиферативная ретинопатия [5; 9; 12; 16; 17]

Показатели липидного спектра у больных ДР до лечения (числитель), и после лечения (знаменатель), M±m

Показатели	Здоровые лица (добровольцы) (n=13)	Группы			
		1-я (n=21)	2-я (n=24)	3-я (n=23)	4-я (n=29)
Общий холестерин (ОХС), моль/л	3,62±0,88	5,78±0,29	5,89±0,11	4,29±1,20	4,36±1,16*
		5,46±0,16	5,32±0,14	3,78±0,44	3,82±0,04*
ЛПОНП, ммоль/л	0,52±0,02	0,68±0,03	0,74±0,10*	0,69±0,07	0,64±0,09
		0,61±0,02	0,62±0,04	0,60±0,03	0,57±0,01*
ЛПНП, ммоль/л	4,69±0,29	3,54±0,09	3,80±1,01	3,92±1,13	3,98±0,92
		3,21±0,13	3,49±0,07	3,57±0,74	3,48±0,21
ЛПВП, ммоль/л	1,07±0,71	0,92±0,02	0,88±0,03	0,91±1,01	0,94±0,03
		1,20±0,01	0,99±0,16	0,99±0,89	1,02±0,02
Триацилглицериды (ТГ), ммоль/л	1,39±0,25	1,68±0,05	1,89±0,08	1,71±0,16	1,59±0,17*
		1,53±0,14	1,76±0,11	1,62±0,19	1,41±0,08*
Индекс атерогенности, (ИА), ед.	2,38±0,06	2,70±0,28	2,69±0,17	2,71±0,05	2,61±0,07
		2,62±0,17	2,47±0,06	2,46±0,03	2,41±0,06

Примечание: * — здесь и далее статистическая значимость различий с показателями до и после лечения, при $p \leq 0,05$; n — количество больных в группах.

Окклюзия и отек — это основные патологические проявления процесса диабетического поражения сетчатки, причем окклюзия поражает в основном периферические отделы сетчатки, а отек преобладает в центральной части сетчатки, в макулярной зоне. Многие авторы [1; 2; 14; 15] показали, что главную роль в развитии ДР играет хроническая гипергликемия и артериальная гипертензия, в этой связи и принцип фармакотерапии ДР заключается в положительном влиянии компенсации метаболических нарушений и нормализации артериального давления.

Лечение ДР комплексное, проводится эндокринологом, терапевтом и офтальмологом. Немаловажное значение отводится витаминотерапии, особенно группы В (В₁, В₂, В₆, В₁₂, В₁₅); протекторное действие на сосудистую стенку оказывают витамины С, Р, Е (4 раз в день курсом 1 месяц); ангиин (продектин), доксиум и др.; блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) — кандесартан, лосартан, эналаприл. Это так называемая базовая фармакотерапия диабетической ретинопатии. Клинические исследования показали, что стабильная компенсация сахарного диабета может предотвратить слепоту более чем в 90% случаев (DCCT, 1993; UKPDS, 1998). Для фармакотерапии сахарного диабета, в частности, диабетической ретинопатии, комплексные растительные средства могут найти применение на начальных стадиях заболевания, профилактики данной патологии. препараты, лекарственные средства растительного происхождения обладают крайне низкой токсичностью, «мягкостью» действия и широким спектром фармакологических эффектов [8; 10].

В отделе биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН, (г. Улан-Удэ) был создан комплексный фитоэкстракт «Диабифит», полученный из побегов черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus L.*), наземной части горца птичьего (*Polygonum aviculare L.*), корневищ и корней девясилы высокой (*Inula helenium L.*), листьев крапивы двудомной (*Urtica dioica L.*) и коры ивы козьей (*Salix caprea L.*) [свидетельство о государственной регистрации №RU77.99.11.003.Е 002049.01.12 от 27.01.2012 и фитосредство «Черника-Форте» (СЭЗ №77.99.20.919.Б.00948.06.04 от 02.06.2004)].

В эксперименте было доказано, что «Диабифит» обладает выраженным гипогликемическим действием (Николаев С.М. и др., 2004), а «Черника-Форте» способствует регенерации светочувствительного пигмента сетчатки, увеличивает приток крови к последней и др. В этой связи мы предположили, что именно сочетанное применение данных фитоэкстрактов в комплексе с базисной фармакотерапией позволит обеспечить фармакологический эффект при сахарном диабете и профилактике ДР.

Материалы и методы

Работа выполнена в ФГ БОУ «Бурятский государственный университет» и ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А.Семашко», г. Улан-Удэ в 2010-2013 гг. Проведены клинические исследования растительных лекарственных средств «Диабифита» и «Черника-форте» в соответствии с Конституцией Российской Федерации (ст. 24) и Хельсинской декларацией (Ethical Principles for Medical Research Helsinki, 1964; 2000). От всех пациентов было получено письменное согласие на участие в исследованиях, протокол которого был одобрен комиссией по этике (протокол №12 от 21.05.2010г.). Для изучения фармакоэффективности и переносимости указанных выше лекарственных средств отбирались больные с сахарным диабетом при наличии информированного согласия, в том числе здоровые люди (добровольцы).

Клиника достаточно сложная, обусловлена необычным течением болезни; так поздние осложнения сахарного диабета отличаются многообразием проявлений общего и местного характеров.

На начальных стадиях клиника ретинопатии фактически невыразительна и проявляет себя лишь в период обострения основного заболевания. Пациенты начинают предъявлять жалобы на слабость, недомогание, нелокализованные боли в животе, поясничной области, отрыжку, головную боль, головокружение, похудание. На фоне истощения (или ожирения) появляются признаки невроза, истерии, снижения зрения, которые бывают либо следствием основного заболевания, либо — возникновением стабилизации и нарастания «вторичной» болезни — диабетической ретинопатии. Во время беседы с больными оценивалась выраженность субъективных симптомов: головная боль (37,9%), головокружение, шум в голове (9,2%), нарушение сна, повышенная утомляемость (28,4%), снижение памяти, чувство тревоги, депрессия, эмоциональная лабильность; были выявлены гипотония — 6,4%; диспепсический — 40,2% и геморрагический синдромы — 11,7%.

Частота встречаемости сопутствующей патологии: хронический гастрит — 20,7%, ЖКБ — 25,2%, гипотиреоз — 7,3%, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — 4,2%, пиелонефрит — 30,01%, мочекаменная болезнь — 35%, кисты почек — 16,2%, ишемическая болезнь сердца — 15,5%, полинейропатия — 16,6%, нефропатия — 34,2%, ретинопатия — 34,2%.

Распространенность артериальной гипертензии при сахарном диабете второго типа составляет 40-50%, даже при условии учета таких факторов, как возраст, пол, ожирение. Клинические же исследования фармакотерапевтической эффективности комплексных фитосредств «Диабифит» и «Черника-Форте» основано на анализе результатов обследования и лечения 97 больных диабетической ретинопатией, в возрасте от 20 до 60 лет и старше. Женщин было 59 (61%), мужчин — 38 (39%). В зависимости от проводимого лечения больные были распределены на 4 группы, сопоставленные по возрасту, полу, характеру и длительности заболевания. Первую группу (1) составили 21 (21,6%) человек, получавшие базисную фармакотерапию, принятую в отделении микрохирургии глаза взрослых и эндокринологическом диспансере г. Улан-Удэ. Вторая (2) группа — 24 (24,7%) пациента, в сочетании с базисной фармакотерапией они получали «Диабифит» в дозе 300 мг/сутки; в третью (3) группу входили 23 (23,7%) больных, которым в комплексе с базисной терапией применяли «Черника-Форте», в дозе 300 мг/сутки; четвертая (4) группа состояла из 29 (30%) человек, у них базисная схема фармакотера-

пии была дополнена приемом «Диабифита» и «Черника-Форте» в дозе по 300 мг/сутки *per os*. Курс лечения для всех групп составил 21 день. Контрольную группу составили 13 практически здоровых людей (добровольцы).

При оценке фармакотерапевтической эффективности комплексных фитосредств «Диабифит» и «Черника-Форте» в сочетании с базисной схемой лечения наряду со стандартными исследованиями органов зрения, определяли показатели свободнорадикального окисления биомолекул и биохимические параметры слезной жидкости. Исследования состояния липидного обмена проводились по следующим показателям: липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП); содержание в сыворотке крови общего холестерина (ХС), триацилглицеридов (ТГ) проводили на автоанализаторе «НТАСН-70». В качестве показателя, отражающего интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ), определяли по содержанию ТБК-активных продуктов (МДА) в сыворотке крови, концентрацию диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови по К.С. Казакову; в слезной жидкости ТБК-активных продуктов и ДК определяли по методике Л.И. Андреевой.; состояние антиоксидантного статуса оценивали по активности фермента супероксиддисмутазы (СОД) с помощью набора «Randox Laboratories. LTD» по методике Е.Е. Дубининой; активность каталазы (КТ) в сыворотке крови — по М.Д. Королук [7]; в слезной жидкости (СЖ) и крови определяли уровень оксида азота (NO) — по основным, стабильным его метаболитам (NO₂ и NO₃), оцениваемым с помощью реактива Грисса [4], активность NO-синтазы — NOS [3]; уровень пероксинитрита (ONOO-) — по методике N.W. Кооу и соавт. в модификации А.С. Комарина и Р.К. Рахимова [6].

Статистическую обработку фактического материала проводили с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Office Excel. При сравнении средних значений использовали непараметрические методы вычислений U — критерий Манна-Уитни. Различия средних величин считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Начальная стадия ДР характеризовалась отсутствием глазных симптомов (снижение остроты зрения, боли и др.). Основная причина потери зрения у больных сахарным диабетом — это поражение сосудов сетчатки (рети-

нопатия), поздний симптом, сигнализирующий о далеко зашедшем процессе. Главными мишенями для структурных изменений в сетчатке являются: поражение прекапиллярных артериол и капилляров в задней области глазного дна, расширение и деформация вен, дилатация, увеличение проницаемости, местная закупорка капилляров, утолщение базальных мембран, образование микроаневризмов, кровоизлияния, артериовенозные шунты, неоваскуляризация, облаковидные пятна, выраженные экссудаты, отек диска зрительного нерва, атрофия и отслойка сетчатки.

Артериальная гипертензия является важнейшим фактором риска в развитии прогрессирования диабетической ретинопатии. Так, увеличение диастолического артериального давления на каждые 10 мм рт.ст. повышало риск прогрессирования ДР на 50%. т.е. имеется взаимосвязь системной гипертензии с частотой развития экссудатов, кровоизлияний и других тяжелых повреждений сетчатки.

Возникновение, прогрессирование ДР сопровождалось ухудшением состояния липидного обмена, при нарушении которого в клетках инициируются процессы свободнорадикального окисления липидов клеточных мембран. Применение «Диабифита» и «Черника-форте» в сочетании с базисной фармакотерапией сопровождаются улучшением показателей липидного спектра (табл. 1).

Данные таблицы свидетельствуют что фитосредства «Диабифит» и «Черника-Форте» в сочетании базисной фармакотерапией у больных с ДР проявляют тенденцию к снижению содержания в крови холестерина, ЛПНП, ТГ и индекса атерогенности. В этой связи можно полагать, что данные лекарственные средства замедляют образование продуктов перекисидации липидов, оказывают благоприятное воздействие на липидный спектр.

Свободные радикалы оказывают повреждающее действие на эндотелиальные клетки, выработка свободных радикалов при СД резко повышено. Динамика показателей состояния эндотелиальной функции про- и антиоксидантной системы в сыворотке крови отражены в таблице 2.

Как следует из данных таблицы, содержание МДА и ДК в группе больных (1-я) с ДР, получавших базисную фармакотерапию, превышало их активность в сыворотке крови в 1,12 и 1,26 раза соответственно. Включение в лечение больных с ДР (2-я, 3-я, 4-я группы) «Диабифита» и «Черника-Форте» в сочетании с базисной фармакотерапией приводило к снижению содержания МДА и ДК в сыворотке крови соответственно, в 1,48 раза, 1,34 и 1,57

Таблица 2

раза.

После лечения у пациентов 1-й группы наблюдалась тенденция к снижению показателей свободно-радикального окисления — МДА на 33,7% и повышение функциональной активности ферментов антиоксидантной системы на 30%, во 2-й — на 51,7% и 37,3%; в 3-й — на 49,5% и 38,2%; в 4-й группе — на 72,6% и 49,6% соответственно.

Среди пациентов 4-й группы показатели свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты становились не только выраженными, но и носили статически значимый характер. Таким образом, «Диабифит» и «Черника-форте» обладают выраженными антиоксидантными свойствами.

Учитывая, что ранние признаки поражения любой ткани проявляются на уровне биохимических процессов, обеспечивающих функциональную деятельность клеток, были изучены показатели интенсивности процессов свободнорадикального окисления липидов, активность некоторых ферментов антиоксидантной защиты и состояние эндотелиальной функ-

Динамика показателей состояния эндотелиальной функции про- и антиоксидантной системы в сыворотке крови больных ДР до лечения (числитель) и после лечения (знаменатель), M \pm m

Показатели	Здоровые лица n=13	Группы			
		1-я n=21	2-я n=24	3-я n=23	4-я n=29
NO, мкмоль/л	9,30 \pm 0,23	17,86 \pm 0,55	17,68 \pm 0,54	16,73 \pm 0,57	16,91 \pm 0,32
		14,79 \pm 0,46*	9,26 \pm 0,26*	11,77 \pm 0,36*	10,18 \pm 0,23*
NOS, мкмоль/л/мин	14,21 \pm 0,47	11,20 \pm 0,35	11,48 \pm 0,46	13,70 \pm 0,39	13,90 \pm 0,26
		12,11 \pm 0,30	14,21 \pm 0,43*	0,52 \pm 0,02	0,48 \pm 0,03
ONOO-, мкмоль/л	0,31 \pm 0,02	0,50 \pm 0,01	0,49 \pm 0,03	0,52 \pm 0,02	0,48 \pm 0,03
		0,42 \pm 0,01*	0,31 \pm 0,01*	0,40 \pm 0,01*	0,31 \pm 0,01*
МДА, нмоль/мл	2,96 \pm 0,07	4,41 \pm 0,15	4,39 \pm 0,13	4,16 \pm 0,15	4,28 \pm 0,16
		3,96 \pm 0,11	3,16 \pm 0,08*	3,45 \pm 0,12*	3,09 \pm 0,06
ДК, ммоль/л	7,78 \pm 0,08	12,23 \pm 2,41	13,00 \pm 0,74	12,16 \pm 2,08	11,78 \pm 2,09
		11,34 \pm 1,65	8,89 \pm 0,08*	10,18 \pm 2,32	8,83 \pm 0,07*
СОД, усл.ед/мл	3,03 \pm 0,07	2,24 \pm 0,12	2,34 \pm 0,15	2,29 \pm 0,11	2,28 \pm 0,10
		2,59 \pm 0,08	3,05 \pm 0,09*	2,89 \pm 0,70	2,98 \pm 1,12
Каталаза (КТ) нмоль H2O2 (мл/мин)	19,19 \pm 0,53	13,60 \pm 0,41	14,01 \pm 0,19	13,68 \pm 0,29	15,07 \pm 2,11
		14,49 \pm 0,44	15,18 \pm 0,52*	18,44 \pm 0,51*	18,97 \pm 0,39*

Примечания: см. табл. 1.

Динамика показателей состояния эндотелиальной функции про- и антиоксидантной системы в слезной жидкости у больных ДР до лечения (числитель) и после лечения (знаменатель), М±m

Показатели	Здоровые лица (n=13)	Группы			
		1-я (n=21)	2-я (n=24)	3-я (n=23)	4-я (n=29)
NO, мкмоль/л	17,49±0,54	23,30±0,72	23,32±0,74*	23,18±0,59	23,26±0,69
		20,49±0,52	17,44±0,45	18,65±0,52*	17,40±0,41*
NOS, мкмоль/л/мин	36,80±1,07	26,49±0,66	26,37±0,68	25,89±0,61	26,52±0,70
		27,95±0,82	35,69±0,80*	29,40±0,73	35,02±0,63*
ONOO-, мкмоль/л	0,12±0,01	0,26±0,01	0,27±0,01	0,26±0,03	0,25±0,01
		0,22±0,01	0,14±0,01*	0,19±0,01*	0,13±0,01*
МДА, нмоль/мл	0,38±0,01	0,70±0,03	0,69±0,04	0,71±0,02	0,72±0,01
		0,57±0,02	0,42±0,01*	0,50±0,01*	0,46±0,01*
ДК, ммоль/л	1,01±0,01	2,09±0,01	2,10±0,02	2,07±0,03	2,12±0,01
		2,00±0,01	1,00±0,03*	1,28±0,02*	1,06±0,01
СОД, усл.ед/мл	10,20±0,30	7,08±0,32	7,23±0,19	7,21±0,13	7,09±0,12
		7,90±0,29	10,15±0,26*	9,13±0,30	9,01±0,22*
Каталаза(КТ) нмоль H2O2 (мл/мин)	38,40±1,00	23,04±0,74	23,16±0,67	23,21±0,38	23,18±0,59
		25,15±0,73	37,40±0,81*	32,22±1,11*	35,11±1,08*

Примечания: см. табл. 1.

ции в слезной жидкости (табл. 3).

Из данных таблицы следует, что после применения базисной фармакотерапии у больных ДР 1-й группы уровень NO в слезной жидкости снижался в 1,2 раза по сравнению с результатами до лечения, NOS — повышалось в 1,1; уровень ONOO⁻ снизился в 1,2 раза; у больных 2-й группы уровень NO в слезной жидкости снизился в 1,3 раза, активность NOS повысилась в 1,4 раза, уровень ONOO⁻ снизился в 1,9 раза; в 3-й группе — уровень NO снизился в 1,2 раза, NOS-повысился в 1,2 раза, уровень ONOO⁻ — снизился в 1,9 раза. Максимальный фармако-терапевтический эффект, направленный на улучшение эндотелиальной функции сетчатки, торможение процессов свободно-радикального окисления биомолекул и повышение активности антирадикальной защиты был выявлен в 4-й группе больных ДР, получавших в сочетании с базисной терапией «Диабепит» и «Черника — Форте» в сочетании с базисной фармакотерапией, подтверждал ангио-защитный эффект данных фитосредств.

Таким образом, комплексный фитоэкстракт «Диабепит» обладает ангио-защитным, антиоксидантным, мембраностабилизирующим свойствами. Максимальная

фармакологическая эффективность при ДР достигается сочетанным применением «Диабепита» и «Черника — Форте» в комплексе с базисной фармакотерапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаев Б.А., Велиханова Д.М., Таржиева А.Н. и др. Динамика содержания гликолизированного гемоглобина и малонового диальдегида при экспериментальном сахарном диабете // Бюлл. экпер. биол. и медицины. — 1992. — №9. — С. 243-244.
2. Астахов Ю.С., Шадринцев Ф.Е., Лисочкина А.Б. Диабетическая ретинопатия / Клинические рекомендации. Офтальмология-2006. / Под ред. Л.К. Мешетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2006. — С. 139-163.
3. Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга // Вестник РАМН. — 2000. — №4. — С. 5-10.
4. Голиков П.П. Характер взаимосвязи оксида азота с ангиотензинпревращающим ферментом и малоновым диальдегидом у больных с атерогенным стенозом внутренней сонной артерии // Клини. мед. — 2004. — №7. — С. 15-20.
5. Дедов И.И., Смирнова О.М. Диабетическая ретинопатия: современные проблемы (взгляд диабетолога) // Офтальмология. — 2008. — №3. — С. 4-7.
6. Комарин А.С., Рахимов Р.К. Патофизиология обмена монооксида азота: Методические рекомендации. — Ташкент, 2003. — 29 с.
7. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. — 1998. — №6. — С. 16-19.
8. Николаев С.М., Ажунова Т.А., Занабадарова З.М. и др. Влияние комплексного растительного средства «Диабепит» на течение экспериментального диабета // Растительные ресурсы. — 2004. — Т. 40. Вып. 3. — С. 101-105.
9. Смирнова О.М. Диабетическая ретинопатия. Результаты международных многоцентровых исследований // Сахарный диабет. Доказательная диабетология. — 2010. — №1. — С. 82-87.
10. Соколов С.Я. Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям — М.: Металлургия, 1990. — 427 с.
11. Шадринцев Ф.Е. Диабетическая ретинопатия (взгляд офтальмолога) // Офтальмология. — 2008. — №3. — С. 8-11.
12. Beulens J.W., Patel A., Vinderling J.R., et al. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidents end progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial // Diabetologia. — 2009. — V. 10. — P. 2027-2036.
13. DCCT — Diabetes Control and Complications trial Research Group: results of feasibility study // Diabetes Care. — 1993. — Vol. 10. — P. 1-19.
14. Klein R., Klein B., Moggs S., et al. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XVIII the 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type I diabetes // Ophthal. — 1998. — V. 105. — №10. — P. 1801-1815.
15. Mari F., et al. Pulsative ocular blood flow study: decreases in exudative age related macular degeneration // Br. J. Ophthalmol. — 2001. — Vol. 85. — P. 531-533.
16. Shichire M., Kishikawa H., Ohkuro Y., Wake N. Long-term Results of Komamoto Study on Optimal Diabetes Control in Type 2 Diabetes Patients // Diabetes Care. — 2000. — V. 23. Suppl. 2. — P. 821-829.
17. Sjolie A.K., Klein R., Porta M., et al. DIRECT Programme Study Group. Effect of Candesartan on progression Protect 2): a randomized placebo — controlled trial // Lancet. — 2008. — V. 372. — P. 1385-1393.
18. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33 // Lancet. — 1998. — V. 352. — P. 837-853.
19. WHO. IDF Europe. Diabetes Care and Research in Europe: the St. Vincent Declaration // Diabetic Medicine. — 1990. — V. 7. — 360 p.
20. WHO. Prevention of blindness from diabetes mellitus // Report of a WHO consultation in Geneva 9-11 November 2005. — Switzerland. — WHO press. — 2005. — 39 p.

Информация об авторах: Балжинимаев Эрдэм Батоевич — аспирант, 670031, г.Улан-Удэ, ул. Павлова, 12, Республиканская клиническая больница им. Н.А.Семашко, отделение микрохирургии взрослое, тел. (3012) 437349, e-mail: balzhinimaev23@mail.ru; Жигаев Геннадий Федорович — профессор кафедры, д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, тел. (3012) 233624; Рябов Михаил Петрович — профессор кафедры, д.м.н., тел. (3012) 230685.

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕЙСТВИЯ СБОРА «ЖОНШ-5» НА КОНСОЛИДАЦИЮ ПЕРЕЛОМА

Ариунжаргал Нямсүрэн¹, Сэсрэгдорж Сүрэнжид², Барху Доржнамжим³
(¹Восточно-Гобийский филиал Университета Науки Здоровья Монголии, ²Филиал Традиционной Медицины Университета Науки Здоровья Монголии, ³Национальный Центр Травматологии, Улан-Батор, Монголия)

Резюме. Проведено рентгенологическое исследование действия сбора «Жонш-5» на сращение перелома. В исследовании были использованы крысы породы Вистар мужского пола, в бедренные кости которых всажены внутривенные крепления и после чего было произведено моделирование закрытых переломов. Все крысы с переломами были случайно разделены на 3 группы. Крысам I группы давалась только обычная пища без применения какого-либо лекарственного средства, крысам II группы давали никомед кальция в дозах 0.6 мг, а крысы III группы получали сбор «Жонш-5», как добавку к пище в дозе 1.3 мг. На 14-й, 28-й, 42-й и 56-й день после перелома производили рентгеновские снимки в прямой и боковой проекциях для оценки площади сращения и других показателей по методу S.J.Warden и соавт. На 14-й и 28-й дни после перелома площадь сращения у крыс, получавших «Жонш-5», была статистически больше, чем у других групп, но на 42-й день это различие уменьшалось. При оценке по методу S.J.Warden и соавт. оказалось, что сбор «Жонш-5» статистически значимо ускорял сращение костей.

Ключевые слова: закрытый перелом, сращение перелома, спица Кришнера, сбор «Жонш-5».

THE RESULTS OF THE X-RAY INVESTIGATION OF JONSH-5 EFFECTS ON FRACTURE HEALING

Ariunjargal N¹., Seesregdorj S²., Barkhuu D³.
(¹Dornogobi Branch of Health Science University of Mongolia, ²Traditional Medicine Branch of Health Science University of Mongolia ³National Traumatology Center, Ulan Bator, Mongolia)

Summary. This study we conducted in order to determine an effect of «Jonsh-5» composition on a fracture healing using X-ray research. For this purpose we took Wistar male rats into femur of whom the inner Krishna wire was introduced and artificial closed fracture was simulated. All rats with fractures were divided into 3 groups. Rats of first group were given common food without any drug addition, rats of second group took calcium Nicomed in doses 0.6 mg and rats of third group received Jonsh-5 composition in dose 1.3 mg as food supplement. For 14th, 28th and 42nd days after fracture the roentgenograms of direct and lateral projections determined square of callus and other indices using the method S.J.Warden et al. On 14th and 28th days after fractures the rats of the third group had statistically greater square of callus but on 42nd day the difference reduced. The evaluation of S.J.Warden et al method shows that the Jonsh-5 composition accelerates fracture healing with the statistical probability.

Key words: closed fracture, fracture healing, Krishna's wire, «Jonsh-5» composition.

Излечение переломов костей в наиболее короткий срок все еще остается объектом особого внимания ученых и исследователей. Сбор «Жонш-5», в состав которого входят 5 видов сырья растительного и минерального происхождения, издавна использовали в Монгольской народной медицине, как мощное средство излечения переломов костей.

Входящее в состав сбора «Жонш-5» растение *Eucomia ulmoides Oliver* в монгольских лечебных сутрах называлось средством для сращения костей, сохранения губчатых костей и понижения жара [2,3]. Исследователи изучали его действие *in vivo* и *in vitro* средах и установили, что оно активизирует дифференциацию остеобластов и ингибирует деятельность остеокластов [16,22]. Растение Миробалан (*Terminalia chebula*) обладает болеутоляющим и ускоряющим заживление ран действием [4,14]. Девясил высокий (*Inula helenium*) обладает противовоспалительным и антибактериальным действием [21,23]. Чертополох курчавый (*Carduus crispus*) отличается высоким содержанием кальция и обладает кровоостанавливающим, болеутоляющим и антиоксидантным действиями [2,8]. Плавииковый шпат, именем которого назван сбор «Жонш-5», использовался в народной медицине для «обогащения и усмирения» и его называли «питанием костей и царем камней» [2,3]. Перелом кости и его полное сращение является сложным процессом, требующим пространства и времени, и представляется, что сбор «Жонш-5» в этом процессе может играть роль противовоспалительного, болеутоляющего, минерализирующего и антиоксидантного средства.

Цель исследования: уточнить влияние применения сбора «Жонш-5» в консолидации костей после переломов.

Материалы и методы

В исследовании использовано 28 крыс породы Вистар (возраст 12 недель) мужского пола, массой 250-300

г. Все оперативные процедуры проводились под наркозом, в обычных стерильных условиях. Крысы были анестезированы вдыханием изофлюреной маски и введением в брюшную полость смеси кетамина (100 мг/мл, 80 мг/кг) и залайзина (12 мг/кг).

Эксперименты выполнялись с соблюдением принципов гуманного обращения с экспериментальными животными в соответствии с «Правилами по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей» (Европейская конвенция, Страсбург, 1986) и «Правилами лабораторной практики» (Приказ Минздравсоцразвития РФ №708н от 23.08.2010 г.). Содержание, уход и кормление животных регламентировались санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально — биологических клиник (вивариев). Умерщвление животных проводилось методом декапитации в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом Минздрава СССР от 12.08.1977 г.

После анестезии удалялась шерсть на правой задней конечности крысы, кожа дезинфицировалась, делалось рассечение в области коленной чашечки, обнажалась эпифизная часть, затем в полость бедренной кости с помощью электрической дрели вводилась спица Кришнера. Рана была дезинфицирована и сшита ниткой 5/0. После внутривенного крепления, большеберцовая кость была подвергнута поперечному закрытому перелому методом Bonnarens & Einhorn (1984) [6]. После чего локализация спицы и вид перелома фиксировались на рентгенограмме в прямой и боковой проекциях.

Все крысы с переломами были разделены случайно на три группы в каждую из которых вошло по 8 крыс. Крыс I группы кормили их обычной пищей, им не давали никакие лекарства (контрольная группа). Крысам

Показатели рентгеновских снимков, характеризующих площадь костной мозоли

Сроки измерений	Группы	Число n	Среднее	Стандартное отклонение	P — оценка
14 дней	Контрольная группа	8	7,46	0,92	*0,084
	Группа, получавшая никомед кальция	8	6,63	0,34	**0,055
	Группа, получавшая «Жонш-5»	8	13,60	1,67	
28 дней	Контрольная группа	8	14,68	0,83	*0,005
	Группа, получавшая никомед кальция	8	13,90	2,6	**0,002
	Группа, получавшая «Жонш-5»	8	19,75	1,89	
42 дня	Контрольная группа	8	42,05	0,36	*0,0001
	Группа, получавшая никомед кальция	8	38,96	0,87	**0,0001
	Группа получавшая «Жонш-5»	8	26,19	0,97	

*Сравнение группы, получавшей «Жонш-5», с контрольной группой.

**Сравнение группы, получавшей «Жонш-5», с группой, получавшей никомед кальция.

2 группы ежедневно давали лекарственный препарат никомед кальция в дозе 0,6 мг. Крысам 3 группы назначали сбор «Жонш-5» в дозе 1,3 г, как добавку к пище. Все экспериментальные исследования были проведены с соблюдением этических правил по отношению к подопытным животным.

Контрольные рентгенограммы в прямой и боковой проекциях выполнялись через 14, 28, 42 и 56 дней. Засекреченные снимки каждой крысы изучались по отдельности двумя специалистами по рентгенографии. Сращение перелома оценивалось в баллах по методу S.J.Warden и соавт. [20].

При обработке результатов крысы были подобраны секретно и случайно, так же была проведена и рентгенологическая оценка. При обработке количественной информации был использован метод однофакторового дисперсионного анализа (One way ANOVA) с сопоставлением независимых групп. Баллы рентгенографии были обработаны с помощью теста Bonferroni. Рассчитывались средние показатели количественной информации и стандартного отклонения. Статистическое различие было определено в пределах 95% (CI-95%) достоверности. Статистическая обработка была проведена с использованием программы SPSS 17.0

Результаты и обсуждение

На 2,4,6,8-й неделе после оперативного перелома, случайно выбирали по 8 крыс из каждой группы, измеряли длину и ширину мостика сращения (мм/см²). При сравнении групп получены следующие результаты (табл. 1). Площадь костной мозоли у группы, получавшей «Жонш-5», через 14 и 28 дней оказалась статистически значимо большей, по сравнению с двумя другими группами животных.

Измерение площади мозоли на 42-й день после перелома у группы, получавшей «Жонш-5», показало, что костная мозоль статистически значимо ($p < 0,0001$) уменьшилась, по сравнению с двумя другими группами животных (рис.1).

Исследование проводилось нами в течение 56 суток со дня перелома. К этому моменту произошла консоли-



Рис. 1. Рентгеновские снимки (прямая проекция) на 42-й день после перелома в трех исследуемых группах.

Таблица 1

дация перелома у животных всех групп, в связи с чем, измерение площади костной мозоли во всех группах животных стало невозможным (рис.2). На представленных снимках видно, что костные мозоли слились с основной тканью, исчезли длина и ширина мостика мозоли, костная ткань приобрела нормальный вид.

При оценке сращения перелома в баллах по методу S.J.Warden и соавт. выявлено, что у группы животных, получавших сбор «Жонш-5», образование костной мозоли начинало ускоряться с 14-го

дня, а на 28-й и 42-й дни оно было статистически значимо большим, чем у животных двух других групп (рис. 3). На 56-й день переломы у животных всех групп срастались и оценка этого процесса достигла 4 баллов, что не оставило возможности для сравнения между группами (рис.2).

Известно, что для ускорения образования костной мозоли при переломах, исследователи прилагают много усилий для разработки новых и оценки эффективности известных лечебных методов. Одним из таких методов является применение сбора «Жонш-5», эффективность которого подтверждается рентгенологическими исследованиями. Существуют несколько способов создания перелома у подопытных животных. Нами выбран метод Bonnarens&Einhorn, по которому создавалась модель закрытого перелома у подопытных крыс и производилось внутреннее крепление через полость бедренной кости. Данный метод отличается тем, что при его применении повреждение мягкой ткани бывает минимальным и у всех животных образовывается однотипный перелом.

Для оценки результатов применения сбора «Жонш-5», помимо контрольной группы, нами использована группа сравнения, в которую вошли животные, получавшие никомед кальция. Выбор этой группы обусловлен тем, что в составе сбора «Жонш-5» содержание кальция достигает 46% (результат не опубликован). По методу J.R.Hunt [11] ежедневная доза кальция для крыс контрольной и сравнительной групп предполагалась быть равной (никомед кальция входил в состав пищи животных).

Главным методом оценки интенсивности мозолеобразования была рентгенография, преимуществом которой является возможность непосредственного контроля длины и ширины мостика мозоли, линии сращения перелома. Наше исследование показало, что у группы животных, получавших сбор «Жонш-5», на 14-й и 28-й дни после перелома размер мозоли увеличивался быстрее, по сравнению с двумя другими группами, а на 42-й день снижался (табл.1). Известно, процесс сращения переломов костей делится на стадии воспаления, хрящобразования, окостенения и возобновления [12].

Результаты оценки образования костной мозоли к 42-му дню у группы, получавшей «Жонш-5», показывают, что стадия образования мозоли переходила от стадии окостенения в стадию возобновления, в области перелома образовывались ткани ламиллярной кости, о чем свидетельствовало уменьшение размера мостика в области перелома. На 56-й день после перелома, у группы, получавшей сбор «Жонш-5», площадь мозоли становилась невозможной для измерения, вследствие того, что течение сращения уже перешло в стадию возобновления. В группе животных, получавших никомед кальция, не выявлено заметных различий в отношении

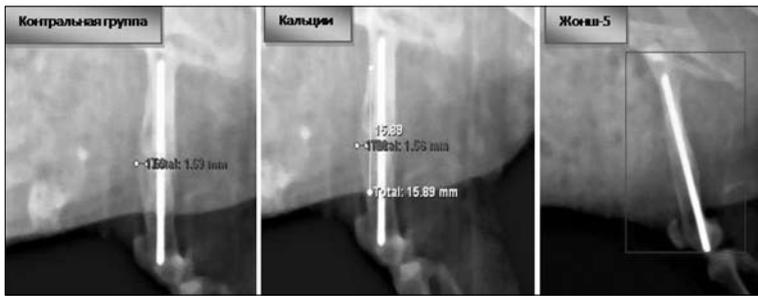


Рис. 2. Рентгеновские снимки (боковая проекция) на 56-е сутки после перелома в трех исследуемых группах.

площади костной мозоли, по сравнению с контрольной группой. Судя по материалам исследований, изучавших воздействие кальция на консолидацию переломов костей, это вещество на ранней стадии мозолеобразования накапливается в ней, за счет мобилизации из скелетных структур и из поступающего с пищей [13,17]. Было установлено, что кальций, поступающий с пищей, играет важную роль только на поздней стадии процесса сращения перелома, что подтверждается и результатами наших исследований для группы крыс, получавших никомед кальция (рис.1-3).

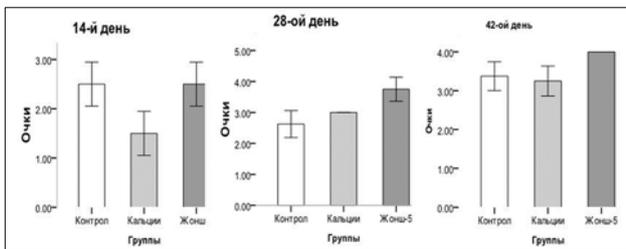


Рис. 3. Результаты оценки снимков методом S.J.Warden и соавт. (2009)

Из нескольких рентгенологических имеющихся методов оценки сращения мы выбрали метод S.J.Warden и соавт. Результаты исследований показали, что у группы, получавшей сбор «Жонш-5», с 14-го, на 28-й, 42-й дни сращения перелома было более быстрым, по сравнению с другими группами (рис. 3). В исследованиях по изучению сроков сращения у крыс показано, что к 14-му дню сращения костная мозоль имеет зачаточный вид без образования мостика [9,15]. По классификации

V.M. Goldberg и соавт., [8] это является I степенью, а по оценке S.J. Warden и соавт., входит в первую группу оценок. Результаты этих исследований совпадают с нашими. К этому сроку у группы животных, получавших сбор «Жонш-5», уже образовывалось начальное сращение и мостик, что свидетельствует о том, что применяемый сбор ускоряет сращение (рис.3). На 28-ые сутки исследования сращение находится на начальной стадии, а мостик уже образовывается [9,10,15]. Это данные совпадают с результатами наших исследований. У группы животных, получавших сбор «Жонш-5», на 28-ые сутки линия сращения становилась нечеткой, что свидетельствовало о сращении перелома.

В последние годы в различных странах применяют различные факторы роста, ускоряющие сращение перелома. Например, в исследовании G. Schmidmaier, спицу Кришнера покрывали смесью TGF-β1 и IGF-1, в результате чего на 42-ые сутки после операции у 90% крыс образовывались мостики, в тоже время как у крыс с обыкновенным креплением только у 30% образовывались мостики [19]. Takeshi Makino и другие исследователи так же давали таким крысам подобные белки и обнаруживали, что на 42-е и 56-е сутки у этой группы крыс переломы зарастали на 100% [19]. В нашем исследовании у группы, получавшей «Жонш-5», на 42-й день после операций образовывался мостик а, на 56-й день мостик стал невидимым и перелом полностью зарастал (табл. 1, рис. 2). Это совпадает с результатами тех исследований, в которых применялся фактор роста, что является свидетельством того, что «Жонш-5» заметно ускоряет сращение перелома. Следует учесть, что сращение перелома на рентгеновских снимках не говорит о полном структурном его зарастании. На рентгеновских снимках и у человека и у подопытных животных признаки полного сращения перелома наблюдается значительно раньше чем при гистологических исследованиях [7, 20].

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что целительные компоненты, входящие в состав сбора «Жонш-5», обладают противовоспалительным, болеутоляющим, минерализирующим и активизирующим остеобласт действиями, предполагается, что высокая эффективность данного сбора в отношении сращения переломов костей, может быть обусловлена антиоксидантными свойствами, входящих в него растительных компонентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Даваху Г. Исследование по фитохимической и биологической активности Чертополоха курчавого (*Carduus crispus*): Монография на соискание докторской степени и по образованию. — Улан-Батор, 2011. — 68 с.
2. Дарма марамба Лувсанчойрог. Альманах древней классической литературы монгольской медицины. — Хухэ-Хото, 2002. — 386 с.
3. Дашпунцаг. Перевор Сараннадам. Священные хрустальные четки лекарственных средств. — Улан-Хад, 1980. — 810 с.
4. Stojakowska A., Kedzia B., Kisiel W. Antimicrobial activity of 10-isobutyryloxy-8,9-epoxythymol isobutyrate // *Fitoterapia* — 2005. — Vol.76. — P.687-690.
5. Da Mi Jeong, Hyun Ah Jung, Jae Sue Choi. Comparative Antioxidant Activity and HPLC Profiles of Some Selected Korean Thistles // *Archives of Pharmacol. Research.* — 2008. — Vol.31(1). — P. 28-33.
6. Einhorn T.A. Production of a standard closed fracture in laboratory animal bone // *J. Orthop. Res.* — 1984. — Vol.2. — P. 97-101.
7. Frost H.M. The biology of fracture healing: an overview for clinicians // *Clin. Orthop.* — 1988. — Vol.248. — P. 283-309.
8. Goldberg V.M., Powel A., Shaffer J.W., et al. Bone grafting: role of histocompatibility in transplantation // *J. Orthop. Res.* — 1985. — Vol.3. — P. 389-404.
9. Voggenreiter G., Siozos P., Hunkemoller E., et al. Immunosuppression with FK506 has no influence on fracture healing in the rat // *Bone.* — 2005. — Vol.37. — P. 227-233.
10. Huddleston P.M., Steckelberg J.M., Hanssen A.D., et al. Ciprofloxacin Inhibition of Experimental Fracture — Healing // *Journal of Bone and Joint Surgery.* — 2000. — Vol.82.A. — P. 161-173.
11. Hunt J.R., Hunt C.D., Zito C.A., et al. Calcium requirements of growing rats based on bone mass, structure or biomechanical strength are similar // *Journal of Nutrition.* — 2008. — Vol.138(8). — P.1462-1468.
12. McKibbin B. The biology of fracture healing on long bone // *Journal of Bone and Joint Surgery.* — 1978. — Vol. 60-B. — P. 150-162.
13. Key J.A., Odell R.T. Failure excess mineral in diet to accelerate the healing of experimental fractures // *Journal of Bone and Joint Surgery.* — 1955. — Vol.37A. — P. 37.
14. Li K., Diao Yu., Zhang H., et al. Tannin extracts from immature fruits of *Terminalia chebula* Fructus Retz. Promote cutaneous wound healing in rats. // *BMC Complementary & Alternative Medicine.* — 2011. — Vol. 11 (86). — P.
15. Oguz C., Ediz T., Kamil Cagri K., Yasemin B., Cahit B. Effect of strontium ranelate on fracture healing in rat tibia // *Joint bone spine.* — 2007. — Vol.74. — P. 590-593.
16. Qin L., Zhang G., Shi Y.Y., et al. Prevention and treatment of osteoporosis with traditional herbal medicine // *Current topics of*

osteoporosis / Ed. H.W. Deng. — Hackensack, NJ: World Scientific Publisher. — 2005. — P. 513-531.

17. Singh L.M., Della Rosa R.J., Dumphy J.E. Mobilization of calcium in fractured bones in rats // Surg. Gynecol. Obstet. — 1963. — Vol. 126(2). — P.243-248.

18. Scimmaier G., Widemann B., Ostapowicz D., et al. Long term effects of local growth factor (IGF-I and TGF-β1) treatment on fracture healing A safety study for using growth factors // Journal of Orthopaedic Research. — 2004. — Vol.22. — P. 514-519.

19. Kokubu T., Hak D.J., Hazelwood S.J., Reddi A.H.

Development of an atrophic nonunion model and comparison to a closed healing fracture in rat femur // Journal of Orthopaedic Research. — 2003. — Vol. 21. — P. 503-510.

20. Warden S.J., Komatsu D.E., Redberg J., et al. Recombinant human parathyroid hormone (PTH1-43) and low intensity pulsed ultrasound have contrasting additive effects during fracture healing // Bone. — 2009. — Vol.44. — P.485-494.

21. Zhang R., Liu Z.G., Li C., et al. Du-Zhong (Eucomia ulmoides Oliver) cortex extract prevent OVX-induced osteoporosis in rats // Bone. — 2009. — Vol.45. — P. 553-559.

Информация об авторах: Ариунжаргал Нямсүрэн — преподаватель, докторант Восточно-Гобийского Филиала Университета Науки Здоровья Монголии, адрес: 1 баг, Сайншанд сум, Дорногоби аймаг, Монголия, e-mail: ariuka_13@yahoo.com; Сэсрэгдорж Сүрэнжид — профессор, д.м.н.; Барху Доржнамжим — врач лучевой диагностики.

© БУИНОВ М.В., ГОРЯЧКИНА Е.Г., ФЕДОСЕЕВА Г.М. — 2013
УДК: 615.322

ВЫДЕЛЕНИЕ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ ФЛАВОНОИДОВ ЗОЛОТАРНИКА ДАУРСКОГО

Максим Владимирович Буинов, Елена Геннадьевна Горячкина, Галина Михайловна Федосеева (Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фармакогнозии и ботаники, зав. — д.ф.н. В.М. Минович)

Резюме. В работе отражены результаты выделения и идентификации флавоноидов, содержащихся в надземной части золотарника даурского. Представлены результаты хроматографического исследования — бумажной и колоночной, а также ИК- и УФ-спектральные характеристики выделенных индивидуальных флавоноидов. Результаты исследования показали, что в надземной части золотарника даурского присутствуют флавоноиды как в виде агликонов так и в виде гликозидов. Причём гликозиды являются производными кверцетина и лутеолина.

Ключевые слова: выделение флавоноидов, идентификация флавоноидов, золотарник даурский.

ISOLATION AND IDENTIFICATION OF THE FLAVONOIDS OF SOLIDAGO DAURICA

M.V. Buinov, E.G. Goryachkina, G.M. Fedoseeva (Irkutsk State Medical University)

Summary. In the work the results of selection and identification of the flavonoids, contained in the ground part of *Solidago daurica* are discussed. The results of chromatographic research — paper and columnar, and also IR and UV-spectral characteristics of extracted individual flavonoids are presented. The results of research showed that in the ground part of *Solidago daurica* are present flavonoids both in the form of aglycons and in the form of glycosides. And glycosides are derivants of Quercetin and Luteolin.

Key words: Selection of flavonoids, identification of flavonoids, *Solidago daurica*.

Золотарник даурский (*Solidago daurica*) представитель семейства астровых (сложноцветных), широко распространён на территории Восточной Сибири. Траву золотарника даурского применяют в народной медицине в качестве эффективного мочегонного, камневыводящего и противовоспалительного средства. В официальной медицине используется золотарник канадский, произрастающий в западной части нашей страны и в зарубежных странах. Хемотаксономический принцип позволяет предположить наличие сходных химических и фармакологических показателей этих двух видов золотарников.

Цель работы: выделить и идентифицировать флавоноиды надземной части золотарника даурского как основные биологически активные вещества данного растения.

Материалы и методы

Образцы сырья — надземная часть золотарника даурского (*Solidago daurica*) — были собрана в период цветения в районе деревни Большое Голоустное, Пивовариха, Оёк и Горячие Ключи (Иркутская область). Для идентификации использовали инфракрасные (ИК) и ультрафиолетовые (УФ) спектры поглощения выделенных веществ [2, 3, 5].

Для извлечения и очистки флавоноидов измельчённое сырьё (размер частиц 2-3 мм) помещали в колбу и

заливали 70% этанолом до зеркала. Извлечение проводили на водяной бане с обратным холодильником до полного истощения сырья. Объединённый экстракт в вакуум-роторном испарителе освобождали от спирта и сгущали до небольшого объёма и фильтровали. Фильтрат переносили в делительную воронку и подвергали очистке от пигментов и смол при помощи хлороформа, далее — от дубильных веществ путём осаждения последних желатином (5% раствор желатина на изотоническом растворе). Сухой остаток хлороформной фракции, после отгонки отработанного хлороформа, проверяли на присутствие изучаемых биологически активных веществ (флавоноидов) методом бумажной хроматографии. Данных веществ на хроматограммах не обнаружено. Водную фракцию (содержащую сумму флавоноидов и фенолкарбоновых кислот) подвергали дополнительному упариванию под вакуумом и использовали для непосредственного разделения и идентификации методами бумажной и адсорбционной колоночной хроматографии (на колонке с полиамидным адсорбентом) [1].

Для проведения бумажно-хроматографического исследования: брали 5,0 г сырья, очищенное водное извлечение упаривали почти до суха, а затем разбавляли этанолом и хроматографировали. Разделение суммы флавоноидов (ФЛ) и фенолкарбоновых кислот (ФКК) проводили с помощью одномерной и двумерной бумажной хроматографии восходящим способом в системах

системах бутанол:уксусная кислота: вода в соотношениях 4:1:2 БУВ (4:1:2) и 15% кислота уксусная. Идентификацию веществ проводили по значениям R_f , свечению. В УФ-свете и окраске пятен до и после проявления различными хромогенными реактивами в сравнении с достоверными образцами предполагаемых веществ. Наличие агликонов в структуре флавоноидов — гликозидов устанавливали после предварительного кислотного гидролиза.

Для проведения адсорбционной хроматографии брали 500,0 г растительного сырья, очищенные водные извлечения упаривали до небольшого объема, смешивали с порошком полиамида, суспендировали в дистиллированной воде и нанесли на поверхность столба адсорбента в стеклянной колонке диаметром 5 см. С целью разделения суммы ФЛ и ФКК проводили элюирование сначала дистиллированной водой, а затем спирто-водными смесями с возрастающей концентрацией спирта. Элюаты последовательно отбирали в колбочки по 15-20 мл. Полноту элюирования по фракциям контролировали бумажной хроматографией в системе 15% уксусной кислоты. При этом элюаты, имеющие сходную хроматографическую картину объединяли. Элюаты, содержащие чистые (индивидуальные) вещества упаривали, остаток растворяли в 96% этаноле и кристаллизовали [3, 6].

Элюаты со смесью веществ с целью разделения подвергали рехроматографированию на колонках диаметром 1,5 см с полиамидным сорбентом. При этом в качестве элюента использовали спирто-водные и спирто-хлороформные смеси. Элюаты отбирали в объеме 10 мл. Для контроля процесса также использовали бумажную хроматографию в 15% уксусной кислоте. Индивидуальные вещества получали перекристаллизацией из 96% этанола после отгонки элюента.

Выделенные индивидуальные соединения идентифицировали по значениям R_f (двумерная бумажная хроматография) и результатам окраски пятен в видимом и УФ-свете до и после обработки хромогенными реактивами, а также по результатам УФ- и ИК-спектроскопии. Структура выделенных веществ была подтверждена результатами изучения продуктов щелочного, кислотного и ферментативного гидролиз, а также сравнением с достоверными образцами индивидуальных веществ.

Результаты и обсуждение

В ИК-спектрах выделенных соединений имеются полосы поглощения, характерные для ароматической части флавоноидов: 1628-1495 см^{-1} (скелетные колебания ароматических колец), 3250 см^{-1} (фенольные гидроксилы), 1685-1615 см^{-1} (карбонильная группа γ -пирона). С помощью качественных реакций с хлористым алюминием, по окраске пятен на хроматограммах, флюоресцированию их в УФ-свете устанавливали принадлежность выделенных веществ к группе флавонолов.

Вещество ФА-1 представляет собой кристаллы желтого цвета, хорошо растворимые в этаноле и нерастворимые в воде и хлороформе. Температура плавления 310-313° С. Состав $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_7$. Указанное вещество образует малиновое окрашивание с магнием в присутствии соляной кислоты, причём при добавлении октанола продукты восстановления полностью переходят в органический слой. Появление зелёного окрашивания со спиртовым раствором хлорида железа (III) и жёлтого окрашивания с хлористым алюминием, исчезающего при обработке лимонной кислотой, свидетельствует о наличии свободных оксигрупп в положениях 3 и 5, что даёт возможность отнести вещество ФА-1 к флавонолам.

Положение свободных оксигрупп определяли УФ-спектроскопией с использованием ионизирующих и комплексобразующих реагентов. В УФ-области спектра в абсолютном этаноле указанные вещества имеют 2 максимума: 259 нм, 270 нм плечо в коротковолновой и

373 нм в длинноволновой части. Соотношение интенсивностей максимумов примерно одинаковое, что характерно для флавонолов.

Под влиянием этилата натрия происходит гипсохромный сдвиг, что говорит о свободной ОН-группе в 3 положении, кроме того наличие максимума и плеча во второй полосе указывает на присутствие 3^4 -ортодиоксигруппы в кольце В.

Батохромный сдвиг под влиянием хлорида алюминия позволяет предположить наличие свободных оксигрупп в положениях 3 и 5.

При добавлении свежеплавленного ацетата натрия возникает батохромный сдвиг первой полосы, то указывает на наличие свободной гидроксильной группы в 7 положении.

Спектральные исследования вещества ФА-1 в сравнении с достоверным образцом кверцетина показали их идентичность. Проба смешения с кверцетином не дала депрессии температуры плавления.

В продуктах щелочной деструкции анализируемого вещества ФА-1 обнаружены флороглюцин (окраска с 1% раствором ванилина в концентрированной серной кислоте) и протокатеховая кислота (окраска с железа III хлоридом, что также подтверждает их идентичность с агликоном кверцетином (5, 7, 3^1 , 4^1 -тетраоксифлавонолом).

Вещество ФА-2 представляет собой кристаллическое соединение жёлтого цвета с температурой плавления 273-274°С, состава $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_6$, не растворимое в воде и хлороформе, также как и предыдущее вещество, по качественным реакциям относится к агликонам, производным флавонола и имеет свободные оксигруппы в положениях 3 и 5. Значения R_f в системах (4:1:2) — 0,76, 15% кислота уксусная — 0,03.

При сплавлении со щёлочью обнаружены п-оксibenзойная кислота и флороглюцин.

Положение свободных ОН-групп в структуре этого вещества установлено по УФ-спектру с добавками диагностирующих реагентов, в частности характерное отсутствие плеча во второй полосе поглощения.

Устойчивый комплекс соединения с хлористо-водородной кислотой и алюминия (III) хлоридом указывает на свободные ОН-группы в 3 и 5 положениях.

Сравнение УФ-спектров выделенного вещества ФА-2 и спектра достоверного образца, а также отсутствие депрессии температуры плавления при смешении даёт основание идентифицировать выделенное вещество как кемпферол — $5,7^1$ -триоксифлавонол.

Вещество ФА-3 — кристаллы жёлтого цвета хорошо растворимые в этиловом и метиловом спирте, эфире, этилацетате, не растворимые в воде и хлороформе. Температура плавления 330°С (кристаллизация из этилового спирта). Значения R_f в системах: 15% кислоты уксусной — 0,02, БУВ (4:1:2) — 0,79. В ИК-спектре вещества ФА-3 имеются полосы поглощения: 3400 — 3040 см^{-1} валентные колебания ОН-групп; 1660 см^{-1} валентные колебания $>\text{C}=\text{O}$ -группы; 1610, 1520 см^{-1} валентные колебания $>\text{C}=\text{O}<$ группы; 858 см^{-1} в плоскостные деформационные колебания $\leq\text{C}-\text{H}$ пиринового кольца флавола.

В УФ — спектре в абсолютном этаноле имеются максимумы при 351 и 255 нм, хорошо выраженное плечо при 270 нм, что указывает на присутствие гидроксильных групп в 3^1 и 4^1 положениях кольца В. По соотношению максимумов I и II полосы и расстоянию между ними соединение ФА-3 можно отнести к флавонам.

Батохромный сдвиг максимума I полосы на 69 нм под действием этилата натрия указывает на присутствие гидроксильной группы в 4^1 положении, а батохромный сдвиг максимума II полосы поглощения на 17 нм вызывает гидроксильная группа в 7 положении.

Алюминия хлорид вызывает батохромный сдвиг максимума I полосы на 49 нм, который устойчив при добавлении кислоты хлористоводородной, что характерно для гидроксильной группы только в 5 положении.

Батохромный сдвиг максимума I полосы на 28 нм от добавления натрия ацетата свидетельствует о наличии гидроксильной группы в 7 положении. В сравнении с достоверным образцом соединения ФА-3 идентифицировано как 5, 7, 3¹, 4¹-тетраоксифлавоин или лютеолин

Вещество ФГ-1 — жёлтые кристаллы с температурой плавления 236-239°C, растворимы в воде, 50% этаноле, не растворимы в хлороформе. Состав C₁₂H₂₀O₁₂. Значения Rf в системах БУВ (4:1:2) — 0,62, 15 уксусной кислоте — 0,44. В УФ-спектре исследуемого вещества при добавлении этилата натрия наблюдается батохромный сдвиг максимума I полосы на 57 нм, что обусловлено наличием свободной ОН-группы в 4¹-положении. В присутствии алюминия хлорида батохромный сдвиг I полосы на 51 нм, неустойчивый в кислоте хлористоводородной, что объясняется гликозидированием гидроксильной группы в 3 положении. При добавлении кислоты борной и натрия ацетата происходит сдвиг максимума I полосы на 35 нм, что указывает на свободную 3¹, 4¹-ортодиоксигруппировку кольца В. Добавление натрия ацетата вызывает батохромное смещение I полосы на 29 нм, обусловленное незамещённой ОН-группой в 7 положении.

Кислотный гидролиз, прошедший за 25 мин (хроматографический контроль) указывает на присутствие 3 гликозида, агликоном которого является кверцетин (результаты хроматографического исследования и определение температуры плавления в пробе смешения с достоверным образцом).

При исследовании сахара в гидролизате, предварительно нейтрализованном карбонатом бария, в сравнении со свидетелями по поведению на хроматограммах была идентифицирована галактоза.

В ИК-спектре вещества ФГ-2 обнаруживаются полосы валентных колебаний, соответствующие ОН-группам (3300-2900 см⁻¹), >C=O (1660-1620 см⁻¹) и >C=C< (1910-1800 см⁻¹). Валентные колебания в области 1086 см⁻¹, 1065 см⁻¹ и 101 см⁻¹ на пиранозную форму сахара в β-конфигурации (896-884 см⁻¹).

Таким образом, выделенное вещество идентифицировано нами на основании сравнения с достоверным образцом как кверцетин — 3-О-β-D-галактопиранозид или гиперозид.

Вещество ФГ-2 — кристаллы жёлтого цвета, хорошо растворимые в воде, 50% этаноле, нерастворимые в хлороформе и этиловом эфире. Температура плавления 187-192°C, значения Rf в системах БУВ (4:1:2) — 0,53, 15 уксусной кислоты — 0,45. На основании цианидированной реакции по Брианту, данных бумажно-хроматографического исследования, свечению в УФ-свете и окраске пятен до и после проявления различными реактивами это вещество было отнесено к флавоноловым гликозидам. УФ-спектр исследуемого соединения показал, что оно является биозидом флавонола с максимумом поглощения I полосы 364, 320, 267 плечо и II полосы 267 нм.

Свободные оксигруппы обнаруживаются по батохромному сдвигу максимума поглощения I полосы в длинноволновую область спектра при добавлении специфических хромогенных реактивов. Наличие ортодиоксигруппировки в кольце В в положениях 3¹ и 4¹ доказывается присутствием плеча и максимума во второй полосе, а также батохромией I полосы при добавлении борной кислоты. В присутствии алюминия хлорида батохромный сдвиг максимума I полосы вызывает ОН-группа в положении 5. Добавка натрия ацетата приводит к батохромному сдвигу максимума I полосы, указывающему на свободную ОН-группу в 7 положении, а разрушение комплекса с алюминия хлоридом после введения кислоты соляной говорит о замещении гидроксильной группы в 3 положении (гликозидирование).

При кислотном гидролизе установлено, что содержание агликона составляет 48,5%, что также характеризует данное соединение как биозид. В продуктах гидролиза обнаружены кверцетин, L-рамноза и D-глюкоза (значение Rf, соответственно 1,0 и 2,02 по отношению

к гликозиду в системе БУВ). В ИК-спектрах отмечаются интенсивные широкие полосы максимумами при 3300-2900 см⁻¹, которые обусловлены валентными колебаниями спиртовых и фенольных групп. Колебания групп >СН и —СН рамногликозида показаны полосами при 3000 см⁻¹.

Область «отпечатков пальцев» выделенного вещества и достоверного образца рутина совпадает, что подтверждает их идентичность.

Вещество ФГ-3 — кристаллы жёлто-лимонного цвета, хорошо растворимые в воде, этаноле низкой концентрации, нерастворимые в хлороформе и этиловом эфире.

Температура плавления 190 — 193 °С, значения Rf в 15% уксусной кислоте — 0,24, БУВ (4:1:2) — 0,38.

Кислотный гидролиз проводили с помощью 6% кислоты серной и нагревали при температуре 110°С. Процесс гидролиза контролировали хроматографически, нанося пробы через каждые 30 мин. После охлаждения смеси осадок агликона отфильтровывали. В УФ-свете агликона имеются максимумы 255, 270 плечо, 291, 351 нм. Агликон по УФ-спектральной характеристике, хроматографическому поведению идентичен лютеолину. В фильтрате, после осаждения сульфат-ионов бария карбонатом, хроматографически обнаружена глюкоза.

Кроме того в результате ферментативного гидролиза препаратом «Пектавомарин Г10х» были также получены лютеолин и глюкоза.

Для определения положения присоединённого сахарного компонента использовали влияние на хромофорную систему флавоноида в УФ-спектре различных реагентов. В УФ-спектре соединения ФГ-3 в присутствии натрия этилата наблюдается сдвиг I полосы на 50 нм, что обусловлено свободной ОН-группой в 4¹ положении. По батохромному сдвигу на 42 нм максимума I полосы под влиянием алюминия хлорида и кислоты хлористоводородной можно судить о присутствии свободной 5-оксигруппы. Наличие плеча во II полосе УФ-спектра соединения ФГ-3 объясняется ортодиоксигруппой в 3¹ и 4¹ положениях кольца В. При добавлении натрия ацетата наблюдается гипсохромный сдвиг максимума I полосы, что говорит о наличии заместителя в 7 положении. В пробе смешения соединения ФГ-2 с достоверным образцом лютеолин-7-β-D-гликозидом депрессии температуры плавления не наблюдали.

В ИК-спектре соединения ФГ-3 имеются следующие полосы поглощения: 3520 — 3333 см⁻¹ — валентные колебания ОН-групп, 2908 см⁻¹ — валентные колебания —С-Н сахарного компонента; 1710 см⁻¹ — валентные колебания карбоксильной группы; 1654 см⁻¹ — валентные колебания >C=C< групп ароматического кольца; 1100, 1070, 1031 см⁻¹ — пиранозный цикл сахарного компонента; 890 см⁻¹ — β- конфигурация гликозидной связи; 840 см⁻¹ — внеплоскостные деформационные колебания ≥С-Н группы пиранового кольца флавонола; 824 см⁻¹ — замещение в бензольном кольце [4].

Таким образом, исследуемое соединение ФГ-3 идентифицировано как лютеолин-7-β-D-гликопиранозид.

Вещество ФГ-4 — светло-жёлтые кристаллы с температурой плавления 220-222°C. Значение Rf в системах: 15% уксусная кислота — 0,33, БУВ (4:1:2) — 0,57.

После кислотного гидролиза, прошедшего в жёстких условиях, даёт кверцетин (66,5%) и D-глюкозу.

В УФ — спектре обнаруживаются максимумы поглощения при 255 и 365 нм. Батохромный сдвиг максимума I полосы при добавлении свежеплавленного натрия ацетата указывает на свободную 7-ОН группу.

Сдвиг первой полосы в присутствии натрия ацетата и борной кислоты, а также наличие максимума и плеча в коротковолновой области спектра, снятом в абсолютном этаноле, свидетельствует о наличии ортодиоксигруппировки в положениях 3¹ и 4¹. Ферментативный гидролиз препаратом «Пентаквароном» прошёл с выделением кверцетина и D-глюкозы.

Вещество ФГ-4 в пробе смешения с достоверным об-

разцом изокверцетина не дало депрессии температуры плавления и ориентировочно было идентифицировано как изокверцитрин.

Результаты исследований показали, что флавоноид-

ный комплекс золотарника даурского представлен как агликонами (кверцетин, кемпферол, лютеолин), так и гликозидами, производными кверцетина (рутин, гиперозид) и лютеолина (лютеолин-7-глюкозид).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гринкевич Н.И., Сафронович Л.М. Химический анализ лекарственных растений. — М., 1983. — 176 с.
2. Ковалёв И.П., Титов Е.В. Инфракрасные спектры поглощения некоторых групп природных соединений (Атлас спектров). — Харьков, 1966. — 266 с.
3. Максютин Н.П., Литвиненко В.И. Методы выделения и исследования флавоноидных соединений //Фенольные соединения и их биологические функции. — М., 1968. — С. 7-26.
4. Минович В.М. Фармакогностическое изучение родов *Origanum* L. и *Rhododendrum* L. флоры Восточной Сибири: Автореф. дисс. ... д-ра фарм. наук. — Улан-Удэ, 2010. — 40 с.
5. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. — М.: Мир, 1965. — 216 с.
6. Тюкавкина Г.А., Литвиненко В.И., Шостаковский М.Ф. Хроматография на полиамидных сорбентах в органической химии. — Новосибирск: Наука, 1973. — 176 с.

Информация об авторах: Горячкина Елена Геннадьевна — доцент, к.ф.н., 664003 г. Иркутск ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра фармакогнозии и ботаники, тел. (3952) 243447, e-mail: rosforest@mail.ru; Буинов Максим Владимирович — аспирант; Федосеева Галина Михайловна — профессор, д.ф.н.

© СМАГУЛОВА Т.Б., ХОБРАКОВА В.Б. — 2013
УДК: 615.322

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «ФИТОТОН» ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИММУНОДЕФИЦИТЕ

Туйяна Базаржаповна Смагулова¹, Валентина Бимбаевна Хобракова²

(¹Бурятский государственный университет г. Улан-Удэ, ректор — чл.-корр. РАО, проф. С.В. Калмыков; ²Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ, директор — д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов)

Резюме. В опытах на мышах линии F₁ (СВАхС57В1/6) установлена фармакотерапевтическая эффективность растительного средства «Фитотон» при азатиоприновой иммуносупрессии. Показано, что испытываемое средство способно ослаблять супрессивное действие цитостатика азатиоприна на антителогенез, клеточноопосредованную иммунную реакцию гиперчувствительности замедленного типа и фагоцитоз макрофагов, что выражается в повышении иммунологических показателей.

Ключевые слова: растительное средство «Фитотон», иммунитет, иммуномодулятор, иммунодефицит, азатиоприн, антителообразование, гиперчувствительность замедленного типа, фагоцитоз.

PHARMACOTHERAPEUTIC EFFICIENCY OF THE PLANT REMEDY "PHYTOTON" IN EXPERIMENTAL IMMUNODEFICIENCY

T.B. Smagulova¹, V.B. Khobrakova²

(¹Buryat State University, Ulan-Ude; ²Institute of General and Experimental Biology, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, Ulan-Ude, Russia)

Summary. The pharmacotherapeutic efficiency of the plant remedy «Phytoton» in azatioprin immunosuppression has been established in experiments on the F₁ (CBAxС57В1/6) mice. The remedy «Phytoton» is capable to decrease suppressive effect of cytostatic azatioprin on antibody genesis, cellular indirect immune reaction — hypersensitivity of slow type and phagocytosis of macrophages, what is expressed by the increasing the immune indices.

Key words: plant remedy «Phytoton», immunity, immunomodulator, immunodeficiency, azatioprin, antibody genesis, hypersensitivity of slow type, phagocytosis.

Ухудшение экологической обстановки, нарушение питания, изменение темпа жизни в условиях повышенного потока информации, особенно в городах, на фоне гиподинамии, а также при злоупотреблении алкоголем, курении могут привести к ослаблению защитных механизмов организма. Необходимость повышения адаптации организма человека обуславливает актуальность поиска новых эффективных растительных средств, повышающих иммунологическую реактивность организма. Применяемые в качестве иммуномодуляторов лекарственные растения отличаются от синтетических иммуностимуляторов мягким действием, низкой токсичностью, отсутствием побочных эффектов. Их действие определяется разнообразием биологически активных веществ (флавоноидов, полисахаридов, дубильных веществ, витаминов и т.д.) [1,3]. Объектом настоящего исследования явилось многокомпонентное растительное адаптогенное средство «Фитотон» — сухой экстракт из надземной части лабазника вязолистного *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim, мяты перечной *Mentha piperita* L, корней бадана толстолистного *Bergenia crassifolia* (L.). Ранее для этого средства в экспериментальной работе была продемонстрированы адап-

генные свойства [] и нейропротекторная активность [8].

Целью настоящего исследования явилось определение иммуномодулирующих свойств многокомпонентного растительного адаптогенного средства «Фитотон» в реакциях клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на мышах-самцах линии F₁ (CBA xC57B1/6) массой 18-20г. Эксперименты проводили в соответствии с «Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и научных целях». Иммунодефицитное состояние у мышей контрольной и опытной групп воспроизводили путем внутрижелудочного введения азатиоприна в дозе 50мг/кг 1раз в сутки в течение 5 дней [2]. Животным опытной группы на фоне азатиоприновой иммуносупрессии внутрижелудочно вводили «Фитотон» в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг. Первое введение осуществляли по окончании введения азатиоприна, на 6 день эксперимента и далее в течение 14 дней 1 раз в сутки.

Таблица 1

Влияние «Фитотона» на антителообразование у мышей при азатиоприновой супрессии

№ п/п	Группы животных	Абсолютное число АОК на селезенку	Число АОК на 10 ⁶ спленоцитов
1	Интактная (очищенная вода), n=10	40673 ±2104	348 ±28
2	Контрольная (азатиоприн), n=10	24802 ±1393	183 ±10
3	Опытная (азатиоприн+ «Фитотон»), n=10	44742 ±3334*	235±22*

Примечание: здесь и далее n — количество животных в группе, * — означает, что разница существенна (p<0,05) по сравнению с контролем.

Интактная группа животных получала воду, очищенную по аналогичной схеме.

Действие испытуемого средства на состояние клеточного звена иммунного ответа оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) согласно стандартной методике локальной ГЗТ [5]. Мышей сенсибилизировали внутрибрюшинным введением 0,1%-ной взвеси эритроцитов барана (ЭБ) в физиологическом растворе.

Таблица 2

Влияние «Фитотона» на выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа при азатиоприновой супрессии у мышей

№ п/п	Группы животных	Индекс реакции ГЗТ, %
1	Интактная (очищенная вода), n=10	38,96±3,12
2	Контрольная (азатиоприн+ очищенная вода), n=10	18,46±1,65
3	Опытная (азатиоприн+ «Фитотон»), n=10	33,02±3,10*

На 4-е сутки под подошвенный апоневроз задней лапки вводили разрешающую дозу антигена — 50мкл 50%-ной взвеси ЭБ. В контрлатеральную лапку вводили физиологический раствор в том же объеме. Оценку реакции ГЗТ проводили через 24 часа по разнице массы опытной и контрольной лапок.

Состояние гуморального иммунитета оценивали по количеству антителообразующих клеток (АОК), определяемых методом локального гемолиза по А.Д. Cunningham (1965) [11]. Мышей иммунизировали внутрибрюшинно ЭБ в дозе 2x10⁸ клеток/мышь. Величину иммунного ответа оценивали по числу антителообразующих клеток (АОК) на селезенку и на 10⁶ клеток с ядрами на 5-е сутки после иммунизации.

Состояние макрофагального звена иммунного ответа оценивали в реакции фагоцитоза перитонеальных макрофагов в отношении частиц коллоидной туши. Оптическую плотность лизата клеток перитонеального эксудата, отражающую количество туши, поглощенной перитонеальными макрофагами, определяли при длине волны 620 нм [5].

Полученные результаты обработаны статистическим методом с помощью критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез p=0,05 [4].

Результаты и обсуждение

Введение азатиоприна сопровождалось развитием иммунодефицитного состояния, характеризующегося угнетением всех звеньев иммунного ответа организма мышей. Исследование гуморального иммунитета, оцениваемого по количеству АОК, показало у мышей контрольной группы уменьшение как абсолютного, так и относительного их числа на 39% и 47%, соответственно, по сравнению с теми же показателями в интактной группе (табл. 1).

При введении исследуемого средства на фоне азатиоприновой иммуносупрессии наблюдали статистически значимое увеличение количества АОК как в абсолютных значениях, так и при расчете на 10⁶ спленоцитов; при этом первый показатель превышал уровень азатиоприновой супрессии в 1,8 раза, второй — в 1,3 раза.

Исследование клеточного звена иммунного ответа при азатиоприновой супрессии у мышей показало снижение реакции ГЗТ на 53% по сравнению с тем же показателем в интактной группе (табл. 2).

Курсовое введение испытуемого средства на фоне азатиоприна сопровождалось повышением индекса реакции ГЗТ в 1,8 раза по сравнению с таковым в контрольной группе.

Как следует из данных, приведенных в таблице 3, при азатиоприновой супрессии отмечается снижение фагоцитарного индекса на 33%. Курсовое введение фитосредства оказывает иммуностимулирующее действие, о чем свидетельствует увеличение фагоцитарного индекса в 1,6 раза по сравнению с таковым в контрольной группе.

Таблица 3

Влияние «Фитотона» на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов при азатиоприновой супрессии

№ п/п	Группы животных	Фагоцитарный индекс, оптическая плотность, усл.ед.
1	Интактная (очищенная вода), n=10	0,369±0,012
2	Контрольная (азатиоприн + очищенная вода), n=10	0,249±0,026
3	Опытная (азатиоприн+ «Фитотон»), n=10	0,407±0,040*

Эффективность исследуемого средства обусловлена совокупным действием комплекса биологически активных веществ, преимущественно, флавоноидами, дубильными веществами, полисахаридами, каротиноидами, эфирными маслами, обладающими выраженными иммуномодулирующими свойствами [1, 3, 7]. Кроме того, наши данные согласуются с данными работ Е.Г. Седуновой (2000), А.А. Чурина и соавт. (2005, 2008), в которых установлена выраженная иммуномодулирующая активность сухих экстрактов бадана толстолистного, лабазника вязолистного, входящих в состав испытуемого средства [6, 9, 10].

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что курсовое введение растительного адаптогенного средства «Фитотон» на фоне азатиоприновой иммуносупрессии оказывает выраженное протективное действие, предотвращая развитие иммунодефицитного состояния. При этом установлено, что испытуемое средство способствует активации всех звеньев иммунного ответа: гуморального, клеточного и макрофагального.

ЛИТЕРАТУРА

- Бакуридзе А.Д., Курицидзе М.Ш., Писарев В.М. и др. Иммуномодуляторы растительного происхождения // Химико-фармацевтический журнал. — 1993. — № 8. — С. 43-47.
- Лазарева Д.Н., Алехин Е.К. Стимуляторы иммунитета. — М., 1985. — 256 с.
- Лазарева Д.Н., Плечев В.В., Морозова Т.В., Самигуллина Л.И. Растения, стимулирующие иммунитет. — Уфа, 2005. — 96 с.
- Лакин Г.Ф. Биометрия. — М., 1990. — 352 с.
- Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. — М., 2005. — С. 80.

- Седунова Е.Г. Влияние экстракта бадана толстолистного на состояние иммунной системы организма в эксперименте: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. — Улан-Удэ, 2000. — 25 с.
- Толкачев О.Н., Шипулина Л.Д., Шейченко О.П. Новые растительные полифенолы — активные противовирусные агенты и иммуномодуляторы // Int. J. Immunorehabil. — 1999. — №14. — С. 9.
- Смагулова Т.Б., Разуваева Я.Г., Николаев С.М. Исследование нейрпротективной активности растительного средства «Фитотон». // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. — 2012. — №6. — С. 80-84.

9. Смагулова Т.Б., Тэн Н.В., Николаев С.М. Адаптогенное действие комплексного растительного средства «Фитотон» в условиях эксперимента // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — Т. 79. №4. — С. 80-82.

10. Чуринов А.А., Масная Н.В., Шерстобоев Е.Ю., Сулов Н.И. Влияние экстракта *Bergenia crassifolia* на показатели специфического иммунного ответа в условиях экстремальных воздействий // Экспериментальная и клиническая фармакологи-

гия. — 2005. — Т.68. №5. — С. 51-54.

11. Чуринов А.А., Масная Н.В., Шерстобоев Е.Ю., Шилова И.В. Влияние экстракта *Filipendula ulmaria* на иммунную систему мышей СВА/СаЛас и С57В1/6 // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2008. — Т.71, №5. — С. 32-36.

12. Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting single antibodyforming cells // Nature. — 1965. — Vol.207. — № 5001. — P.1106-1107.

Информация об авторах: Смагулова Туяна Базаржаповна — аспирант, 670000, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а, тел. (3012) 448255; Хобракова Валентина Бимбаевна — с.н.с., к.б.н., доцент, 670047, г.Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, тел. (3012) 434743, факс (3012) 433034, e-mail: val0808@mail.ru

© УСТЮЖИНА Т.В., ГОРОХОВА А.В., ИВАНОВА О.Н. — 2013

УДК 616.345-008.87-053.4

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ЭКСТРАКТА РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Татьяна Вячеславовна Устюжина, Ольга Николаевна Иванова

(Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова, Якутск, ректор — д.п.н., проф. Е.И. Михайлова, кафедрой педиатрии и детской хирургии, зав. — д.м.н. О.Н. Иванова)

Резюме. Данная статья посвящена изучению эффективности иммуностимулирующей терапии у детей с инфекциями мочевыводящей системы. Исследование включает определение бактериального спектра инфекций мочевых путей и изучению особенностей иммунного статуса у больных. У детей с инфекциями мочевых путей снижены показатели клеточного иммунитета (CD3+, CD 4+, CD8+, CD16+, CD22+). У детей с инфекциями мочевых путей отмечено снижение уровня содержания цитокинов (IFN- γ , FNO- α), что свидетельствует о снижении защиты и о риске формирования затяжного течения ИМВС. Использование препарата экстракта родиолы розовой позволило коррекцию сниженных показателей иммунного статуса.

Ключевые слова: дети, инфекция, заболеваемость, иммунология, распространенность, бактериальный спектр, родиола розовая.

THE USE OF PREPARATION OF RODIOLA ROSE EXTRACT IN CHILDREN WITH INFECTION OF URINARY TRACTS

T.V. Ustugina, O.N. Ivanova

(North-East Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia)

Summary. The present study is devoted to the problems of prevalence of infections of urinary tracts in children of Republic Sakha (Yakutia) — the region with extreme climatic and geographical conditions. The research included definition of bacterial spectrum of infections of urinary tracts and study of features of immune status in patients. In children with infections of urinary tracts the indicators of cellular immunity (CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16 +, CD 22 +) are lowered. In children with infections of urinary tracts the decrease of level of cytokines content (IFN — γ , FNO — α) is noticed, that testifies the decrease of protection and risk of formation of prolonged course of infections of urinary tracts. The use of preparation of rodiola rose extract in the treatment allowed to correct the lowered indices of immune status.

Key words: children, infection, morbidity, immunology, prevalence, immunity, a bacterial spectrum, *Rhodiola rosea* L.

Инфекции мочевыводящей системы (ИМС) — это общий термин для обозначения гетерогенной группы инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы без специального указания на локализацию и этиологию.

В структуре заболеваний органов мочевой системы у детей большие микробно-воспалительным поражением почек и мочевых путей составляют 70-80%. Распространенность ИМС у детей в Российской Федерации в среднем 18-22 на 1000 детской популяции [1, 2, 3, 5].

Изучение клинико-иммунологического течения и эффективности иммунокорректирующих препаратов у детей с ИМС представляет научный интерес [4, 5].

Цель исследования: изучить особенности клинико-иммунологического течения и эффективность иммуностимулирующей терапии экстрактом родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.) у детей с инфекциями мочевыводящих путей у детей.

Материалы и методы

Всего осмотрено 56 детей в возрасте от 1 до 17 лет с ИМС на базе консультативной поликлиники Республиканской больницы №1 педиатрического центра Национального центра медицины. У всех родителей взято информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство в соответствии с правовым законодательством Российской Федерации, лица старше 14 лет также дополнительно самостоятельно подписывали форму информированного согласия.

Диагноз инфекция мочевыводящей системы (ИМС) был выставлен на основании жалоб, данных анамнеза,

клинической картины заболевания и результатов лабораторных и инструментальных исследований. Дети с острым течением заболевания составили 24 (43%) человека, с хроническим — 32 (57%). Возрастной состав детей был следующим: 1-3 года — 10 (18%) детей, 3-6 лет — 12 (22%), 6-12 лет — 21 (37%), 12-17 лет — 13 (23%).

Как видно из таблицы 1, сравниваемые группы детей сопоставимы по возрасту и полу.

Препарат экстракта родиолы розовой давался 56 детям основной группы 2 раза в сутки из расчета 1 капля на год жизни ребенка. Препарат производится институтом биологии СО РАН г. Якутск из местного сырья, имеет регистрацию фармацевтического комитета Российской Федерации.

Всем детям проведено клиническое обследование с проведением общего анализа мочи, крови, пробы Зимницкого и Нечипоренко, дальнейшее наблюдение проводилось в катамнезе последующего года после проведенной терапии. Контрольная группа детей — 100 здоровых детей в возрасте от 1 года до 17 лет.

Определение субпопуляций Т- и В-лимфоцитов производилось методом иммунофлуоресцентного анализа с помощью моноклональных антител и лимфоцитотоксическим тестом с моноклональными антителами. Нормативы разработаны коллективом иммунологической лаборатории Диагностического центра Минздрава РС (Я) совместно с Институтом здоровья РС (Я) (в табл. 1 представлен возраст детей от 1 года до 17 лет). Все исследования проводились в период низких температур (зимнее время года). Уровень IL-1, IL-13, IFN- γ , FNO- α в сыворотке определяли

Таблица 1
Описание детей обследованной и контрольной групп

Параметры	Дети с ИМС (n=56)	Контрольная группа детей (n=100)
Распределение по полу		
Девочки	23 (50%)	52 (52%)
Мальчики	23 (50%)	48 (48%)
Распределение по возрасту		
От 1 до 3 лет	10 (18%)	20 (20%)
От 3 до 6 лет	12 (22%)	23 (23%)
От 6 до 12 лет	21 (37%)	37 (37%)
От 12 до 17 лет	13 (23%)	20 (20%)

с помощью метода ИФА, согласно инструкции прилагаемой к наборам антител. Наборы для определения интерлейкинов иммуноферментным методом наборами реагентов «Pro Con IL-1», «Pro Con IF gamma» (ООО «Вектор-Бест» г. Новосибирск).

Статистические расчеты выполнены на базе прикладных программ «SAS» и «SPSS» При анализе таблиц сопряженности (оценки корреляции признаком и оценкой значи-

торным дисперсионным анализом с помощью Т-критерия Стьюдента для оценки равенства средних F-критерия Фишера для оценки равенства дисперсии. Связь между параметрами оценивали с помощью коэффициентов линейной и ранговой корреляции. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждения

В обследованной группе детей у всех отмечались изменения в лабораторных анализах мочи и крови.

При анализе изменений иммунного статуса (табл. 2) выявлено наибольшее снижение показателей Т-клеточного звена и компонентов комплемента у детей с ИМС. Средние показатели содержания компонентов комплемента С3 и С4 у детей с ИМС, ниже чем у здоровых и детей с ИМС. У детей с ИМС отмечен повышенный уровень ЦИК, чем у здоровых; снижено содержание IFN- γ , FNO- α . Уровень IgA снижен у в группе детей с ИМС, уровень IgM, IgG статистически значимо не отличался в сравниваемых группах. Подобные изменения: снижение уровня IFN- γ , FNO- α свидетельствует о снижении иммунного статуса организма.

Сниженные показатели содержания CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ отмечены в группе детей с ИМС. Наиболее низкий уровень CD16+, CD4+ выражен у детей с ИМС.

При анализе содержания уровня цитокинов выявлено наибольшее снижение уровня IFN- γ , FNO- α у детей с ИМС, что свидетельствует о снижении противовирусной защиты.

Препараты родиолы розовой оказывают стимулирующее влияние на центральную нервную систему, улучшают энергетическое обеспечение мозга за счет интенсификации окислительного ресинтеза макроэнергетических фосфатов. Экстракт родиолы назначают также и при астенических состояниях после перенесенных инфекций, интоксикаций, физических или психических травм, в период выздоровления после тяжелых соматических заболеваний. Назначают по 10-15 капель экстракта родиолы розовой 2-3 раза в день в течение 2-3 недель.

Применение экстракта родиолы розовой позволило добиться улучшения иммунологических показателей: увеличения показателей содержания Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+), нормализации показателей содержания цитокинов в сыворотке крови (IFN- γ , FNO- α). После проведенного лечения рецидивов ИМС у детей не отмечалось в течение 3-х месяцев.

Таким образом, у детей с ИМС снижены показатели клеточного иммунитета (CD3+, CD 4+, CD8+, CD16+, CD 22+). У детей с ИМС отмечено снижение уровня содержания цитокинов (IFN- γ , FNO- α), что свидетельствует о снижении защиты и о риске формирования затяжного течения ИМС. Выявленные нарушения иммунитета требуют проведения иммунокорректирующей терапии. Применение экстракта родиолы розовой позволило добиться коррекции сниженных показателей иммунного статуса.

Таблица 2

Клинико-иммунологическая эффективность применения препарата родиолы розовой у детей с ИМС, M \pm m

Показатели	Нормативы показателей PC (Я) для детей (n=100)	Дети с ИМС до применения терапии экстракта родиолы розовой (n=56)	Дети с ИМС до применения терапии экстракта родиолы розовой (n=56)
CD3+, %	52,6 \pm 1,7	22,1 \pm 1,2*	42,3 \pm 1,2
CD4+, %	26,3 \pm 0,7	17,4 \pm 0,2	22,1 \pm 0,8
CD8+, %	22,5 \pm 0,23	19,1 \pm 1,2	20,1 \pm 0,13
CD16+, %	23,2 \pm 0,54	19,4 \pm 1,3	23,2 \pm 0,54
Иммунорегуляторный индекс	1,18 \pm 0,64	1,1 \pm 0,01	1,12 \pm 0,34
IgA, мг/мл	2,34 \pm 0,69	1,6 \pm 0,23*	2,12 \pm 0,23
IgG, мг/мл	13,3 \pm 0,16	12,4 \pm 1,32	13,1 \pm 0,35
IgM, мг/мл	1,6 \pm 0,03	1,06 \pm 0,03*	1,6 \pm 0,03
CD22+, %	19,8 \pm 0,16	12,98 \pm 1,54	17,6 \pm 0,21
С3, г/л	0,67 \pm 0,12	0,42 \pm 0,06	0,58 \pm 0,13
С4, г/л	0,34 \pm 0,05	0,28 \pm 0,04	0,32 \pm 0,05
ЦИК, у.е.	96,8 \pm 0,132	190,1 \pm 2,4*	106,2 \pm 0,12
IL-1, пг/мл	0,52 \pm 0,03	0,34 \pm 0,09*	0,32 \pm 0,13
IFN- γ , МЕ/мл	0,53 \pm 0,02	0,38 \pm 0,03*	0,41 \pm 0,08
FNO- α , пг/мл	1,12 \pm 0,04	1,21 \pm 0,008	1,18 \pm 0,14

* $p < 0,05$ между нормативами и полученными показателями в каждой группе.

мости различий между группами) использовали критерий χ^2 (Пирсона и отношения правдоподобия) и точный тест Фишера. Сравнения средних величин проводили однофак-

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Володин Н.Н., Самсыгина Г.А. и др. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: Рук-во для практикующих врачей. — М.: Литтерра, 2007. — Т. 1. — С. 939-992.
2. Коровина Н.А., Захарова И.И., Мумладзе Э.Б. Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей. — М.: Медицина, 2003. — С. 72-84.
3. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного про-

исхождения у детей: Пособие для врачей. — М.: Медицина, 2002. — 22 с.

4. Сафина А.И. Дифференцированный подход к антибактериальной терапии пиелонефритов у детей Казани с учетом течения заболевания и возраста. // Нефрология и диализ. — 2004. — Т. 6. №3. — С. 56.

5. Kanellopoulos T.A., Vassilakos P.J. Low bacterial count urinary tract infections in infants and young children. // Eur J Pediatr. — 2005. — Vol. 164. — P. 355-361.

Информация об авторах: Устюжина Татьяна Вячеславовна — старший преподаватель; Иванова Ольга Николаевна — заведующая кафедрой, д.м.н., доцент, 677000, г.Якутск, ул.Ойунского, д. 27, тел. (4112) 363046, e-mail: olgadoctor@list.ru.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© ЕНИСЕЕВА Е.С., ВЛАСЮК Т.П. — 2013
УДК 616.1

ОСТРЫЙ СТЕНТ-ТРОМБОЗ У БОЛЬНОГО С ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

Елена Сергеевна Енисеева¹, Татьяна Петровна Власюк²
(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Г.М. Орлова,
²Иркутская областная клиническая больница, гл. врач — к.м.н. П.Е. Дудин)

Резюме. Представлен клинический случай острого стент-тромбоза у больного с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией.

Ключевые слова: тромбоцитопения, гепарин, стент-тромбоз.

ACUTE STENT-THROMBOSIS IN PATIENT WITH HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA

Elena Eniseeva¹, Tatyana Vlasuk²
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk Regional Clinical Hospital)

Summary. A clinical case of a patient with heparin-induced thrombocytopenia complicated by acute stent-thrombosis is presented in the paper.

Key words: thrombocytopenia, heparin, stent-thrombosis.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) — иммуноопосредованная реакция на гепарин, связанная с образованием антител класса IgG к комплексу гепарин/тромбоцитарный фактор 4 и формированием иммунных комплексов, которые прикрепляются к Fcγ₂ рецепторам тромбоцитов, что ведет к активации и освобождению из тромбоцитов прокоагулянтов. В результате происходит образование тромбина и развиваются венозные и артериальные тромбозы, которыми осложняется ГИТ [1, 2, 5].

Мы представляем клинический случай ГИТ, осложнившейся развитием тромбоза стентов, имплантированных в коронарные артерии больному с нестабильной стенокардией.

Больной Ш, 61 год. Поступил в ИГОКБ 24.03.2012 г. в 12.00 с жалобами на рецидивирующие давящие боли за грудиной, боли не купировались нитроглицерином, сопровождались слабостью. Боль появилась вечером, в течение ночи рецидивировала, находился дома, утром вызвал «скорую помощь», доставлен в ОКБ. На догоспитальном этапе введен промедол в/в, гепарин 5 тыс ед в/в; аспирин 0,5. Болевой синдром купирован.

В течение недели отмечал учащение приступов стенокардии при минимальной нагрузке, купировал их нитроглицерином. В анамнезе приступы стенокардии в течение 5 лет, 3 месяца назад лечился в стационаре, получал гепарин. Артериальная гипертензия в течение 10 лет, Фибрилляция предсердий в течение 4 лет. Сахарный диабет 2 типа, получает глюкофаж.

Объективно при поступлении кожные покровы обычной окраски. Питание избыточное, масса тела 90 кг, рост 168 см. В легких дыхание везикулярное, побочных дыхательных шумов нет. Тоны неправильного ритма, приглушены, ЧСС 60 в минуту, пульс 60 в минуту, АД 140/80 мм.рт.ст. Печень не увеличена. Отеков нет.

На ЭКГ 24.03 — фибрилляция предсердий, сегмент ST на изолинии. Трон-тест при поступлении отрицательный.

Диагноз при поступлении: Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST. Фибрилляция предсердий, нормосистолическая, постоянная форма. Гипертоническая болезнь III стадии, риск IV. Сахарный диабет, 2 тип.

Лечение 24.03 — инфузия гепарина 1 тыс ед/час; аспирин, лозартан 50 мг, atorвастатин 20 мг. Болевой синдром в течение суток рецидивировал, в связи с чем принято решение о проведении коронарокардиографии (ККГ). Дана нагрузочная доза клопидогрела 600 мг.

ККГ 25.03 — левая коронарная артерия — устье и ствол не поражены. Передняя нисходящая артерия (ПНА) — стенозы до и более 75% после отхождения 1 диагональной ветви (ДВ). 1 ДВ окклюзирована в устье, дистальные отделы не визуализируются. ТИМІ 0. Огибающая артерия — стеноз до 75% в среднем сегменте. Правая коронарная артерия — устье не поражено, множественные стенозы до 25% на протяжении проксимального и среднего сегментов. Выполнена преддилатация пораженных сегментов 1 ДВ и ПНА баллоном Avioon Plus Invatec с резидуальным стенозом ПНА более 50% и 1 ДВ до 75%. В проекцию остаточных стенозов имплантированы стенты Skylor (3,0-30) Invatec и Integry (3,0-26) Medtronic в 1 ДВ. При давлении до 14 атм стенты раскрылись до 3,2 мм и 3,25 мм соответственно. При контрольной ККГ кровотоков по 1 ДВ не визуализируется, в просвете стента ПНА множественные дефекты контрастирования с потерей просвета до 95%. Введен монофрам 25 мг. Проведена многократная баллонная ангиопластика 1 ДВ и ПНА без значимого эффекта. При выполнении аспирационной тромбэкстакции из магистральной ПНА визуализируются удаленные тромботические массы. При контрольной ККГ визуализируются дефекты контрастирования в проксимальном сегменте стента с потерей просвета до 50%. Дистальный кровоток ТИМІ II. Образование тромботических масс в просвете катетера и интродьюсера.

На ЭКГ 26.03.2012 — QС V1-V3. В дальнейшем (28.03.2012; 29.03.2012; 30.03.2012; 2.04.2012; 7.04.2012; 9.04.2012) сегмент ST постепенно приближается к изолинии, формируется отрицательный зубец T в V3-V6.

24.03.2012 общий анализ крови: эр.4,5x10¹²/л; Hb 147 г/л; лейкоц.8,3x10⁹/л; п-2, с-63, э-1, м-8, л-26%; тромбоциты 152x10⁹/л; СОЭ 6 мм/ч. Динамика количества тромбоцитов в последующие дни: 25.03.2012 — 16x10⁹/л; 26.03.2012 — 9x10⁹/л; 27.03.2012 — 7x10⁹/л; 28.03.2012 — 13x10⁹/л; 29.03.2012 — 37x10⁹/л; 30.03.2012 — 90x10⁹/л; 2.04.2012 — 182x10⁹/л; 9.04.2012 — 328x10⁹/л.

Биохимический анализ: 26.03.2012 общий белок 70 г/л; альбумин 35 г/л; общий билирубин 28,2 мкмоль/л; прямой билирубин 4,4 мкмоль/л; глюкоза 15,8 ммоль/л; креатинин 0,11 ммоль/л; МВ КФК 63,6 мЕ/л (2,3-9,5); СРБ 58,8 мг/л

Динамика МВ КФК: 27.03.2012 — 31,2 мЕ/л; 28.03.2012 — 14,8 мЕ/л; 29.03.2012 — 10,9 мЕ/л. 25.03.2012 — протромбиновое время 11,3 с (10-15); МНО 1,02; фибриноген 3,65; АПТВ 37 с (27,5-34,3). 26.03 — протромбиновое время 10,8 с; МНО 0,98; фибриноген 4,92; АПТВ 30,10 с. 28.03.2012 — протромбиновое время 12,0 с; МНО 1,0; фибриноген 7,5; АПТВ 26,0 с. 30.03.2012 — протромбиновое время 11,0 с; МНО 0,91; фибриноген 5,3; АПТВ 25,00 с.

ЭхоКГ 30.03: аорта 3,6 см, аортальный клапан трехстворчатый, створки подвижны. Левое предсердие расширено, дополнительных образований не выявлено. Митральный клапан створки дискордантны, регургитация 1 степени. Левый желудочек КДР 5,6 см; КСР 3,8 см. Акинез переднеперегородочных сегментов. В области верхушки визуализируется гиперэхогенное образование 2,4x1,5 см — тромб.

Лечение: гепарин 1 тыс ед в час — 48 часов, аспирин 125 мг, клопидогрел 75 мг, 25.03.2012 — нитроглицерин (нитрополь) в/в., инсулин короткого действия (актрапид) п/к 3 раза до еды, инсулин длительного действия (лантус) 4 ед в 22 часа. С 27.03.2012 периндоприл 2,5 мг; бисопролол 2,5 мг; спиронолактон 25 мг; аторвастатин 10 мг; со 2.04.2012 — варфарин 5 мг.

У больного с нестабильной стенокардией во время проведения чрескожного вмешательства и имплантации стентов в ПНА и 1ДВ развился острый тромбоз стентов, который сопровождался ангинозными болями, подъемом сегмента ST с реципрокными изменениями во время процедуры. Дальнейшая динамика ЭКГ и повышение МВ КФК с последующим снижением свидетельствуют о развитии инфаркта миокарда с зубцом Q переднеперегородочной области,

который осложнился тромбозом левого желудочка.

Обращает на себя внимание динамика количества тромбоцитов, уровень которых был нормальным при поступлении, с быстрым и выраженным снижением их до $7 \times 10^9/\text{л}$. Причиной тромбоцитопении в данном случае можно считать применение гепарина, особенностью является раннее развитие ГИТ, что может наблюдаться у больных с применением гепарина в анамнезе [2, 3]. Анамнестические данные нашего больного свидетельствуют о лечении гепарином 3 месяца назад.

ГИТ осложняется развитием тромбозов, чаще венозных, реже артериальных. Осложнением ГИТ у нашего больного стал острый стент-тромбоз. Доказательством связи тромбоцитопении с применением гепарина является постепенное увеличение их количества после отмены гепарина. У больного не было геморрагического синдрома, в связи с этим трансфузии тромбоцитов не проводились, что соответствует Рекомендациям по лечению и профилактике ГИТ [1].

Диагностика ГИТ очень важна, так как диагноз определяет противопоказания для применения гепарина в последующем. Назначение варфарина у нашего больного связано с выявлением тромба в области верхушки и показано для профилактики тромбоэмболических осложнений, необходим подбор дозы до достижения целевого уровня МНО 2,0-3,0. Длительность применения варфарина составляет 3 месяца, так как этот период является наиболее опасным для развития тромбоэмболических осложнений. Стремление сократить сроки применения варфарина до 3 месяцев обусловлено необходимостью комбинации варфарина с двойной антитромбоцитарной терапией [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Linkins L., Dans A.L., Moores L.K., et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edition: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines// Chest. — 2012. — Vol.141(2 suppl). — P.495S-530S.
2. Lubenow N., Kempf R., Eichber A., et al. Heparin-induced thrombocytopenia: temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin// Chest. — 2002. — Vol.122. №1. — P.37-42.
3. Martel N., Lee J., Wells P.S. Risk for heparin-induced

thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis // Blood. — 2005. — Vol.106. №8. — P.2710-2715.

4. Vandvik P.O., Lincoff A.M., Gore J.M. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th edition of American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. — 2012. — Vol.141, №2 (Suppl). — P. 637-668.

5. Warkentin T.E., Kelton J.G. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia // Am.J.Med. — 1996. — Vol.101. №5. — P.502-507.

Информация об авторах: Енисеева Елена Сергеевна — доцент кафедры, к.м.н., 664003, Иркутск, Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии, тел. (3952) 407926, e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru. Власюк Татьяна Петровна — врач кардиотерапевтического отделения Иркутской областной клинической больницы.

© ЗОБНИН Ю.В., КУТАТЕЛАДЗЕ Р.Г., МАЛЫХ А.Ф., ПАЗЮКОВ Е.А., ПРОВАДО И.П., ТЕТЕРИНА И.П. — 2013
УДК: 614.842/847

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ ПО ДАННЫМ ИРКУТСКОГО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

Юрий Васильевич Зобнин¹, Реваз Гивиевич Кутателадзе², Алексей Федорович Малых², Евгений Александрович Пазюков², Иван Проконьевич Провадо², Ирина Павловна Тетерина²
(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра внутренних болезней курсами профпатологии и военно-полевой терапии, зав. — к.м.н., доц. С.К. Седов; ²Медсанчасть ИАПО г. Иркутска, гл. врач — Е.Л. Выговский)

Резюме. По данным Иркутского токсикологического центра за период с 1999 г. по I квартал 2013 гг. суицидальные отравления антикоагулянтами (Т45.5) составили 0,02%, а отравления родентицидами (Т60.4) — 0,08% от общего числа больных. Принятая доза токсического вещества составляла до 1,25 г (лекарственного препарата) и до 0,5 г (средства для борьбы с грызунами). Время до обращения за медицинской помощью от 1 часа до 2 суток. Основным клиническим проявлением был геморрагический синдром. Обнаруживалось удлинение времени кровотечения, активированного частичного тромбопластического времени и международного нормализованного отношения, снижение протромбинового индекса. В лечении применялся викасол (menadione) и трансфузии свежезамороженной плазмы. Среднее время пребывания в стационаре $3,9 \pm 0,9$ сут.

Ключевые слова: варфарин, острое отравление, распространенность, клинические проявления.

ACUTE POISONINGS WITH ANTICOAGULANTS ACCORDING TO THE DATA OF THE IRKUTSK TOXICOLOGICAL CENTER

Yu. V. Zobnin¹, R.G. Kutateladze², A.F. Malykh², E.A. Pazyukov², I.P. Provado², I.P. Teterina²
 (¹Irkutsk State Medical University; ²Medical Sanitary Division of Irkutsk Aviation Production Association, Irkutsk, Russia)

Summary. According to the Irkutsk toxicological center data the period from 1999 till the I quarter of 2013 suicidal poisonings with anticoagulants (T45.5) amounted to 0,02%, and poisonings with rodenticides (T60.4) — 0,08% from total number of patients. The accepted dose of toxic substance amounted to 1,25 g (medicinal preparation) and to 0,5 g (an agent for fight against rodents). Time to the request for a medical care from 1 hour to 2 days. The hemorrhagic syndrome was the main clinical manifestation. Elongation of the bleeding time, activated partial thromboplastin time and the international normalized ratio, reducing prothrombin index was found. In the treatment Vicasolum (menadiolone) and transfusions of fresh frozen plasma have been applied. The average time of stay in hospital amounted to 3,9±0,9 days.

Key words: warfarins, acute poisoning, prevalence, clinical manifestations.

Острые отравления антикоагулянтами короткого действия (Warfarin, Prolin) и родентицидами-антикоагулянтами длительного действия (варфарин и его производные на основе 4-гидроксикумарина — Brodifacoum, Difenacoum, Warfacide, а также производные индандионон — Pindone, Pivalyn, Diphacinone, Chlorophacinone, Valone и др.) нередко встречаются в практике клинических токсикологов. Так, по данным Американской ассоциации токсикологических центров, в 2000 г. Варфарин был 21-м из наиболее часто назначаемых препаратов в США, а ежегодное число случаев отравления варфарином удвоилось в течение последнего десятилетия, в том числе зарегистрировано 12 смертельных интоксикаций этим препаратом [9,15].

История открытия 3,3'-метиленис-(4-гидроксикумарин), позднее названного дикумаролом, его выделения из гнилого сена донника (*Melilotus alba* и *Melilotus officinalis*), кристаллизации, идентификации и синтеза хорошо известна [7,8,14]. Дикумарол — этот, по выражению Карла Пауля Линка, Двуликий Янус, стал новым ядом для грызунов и первым лекарственным препаратом из класса антикоагулянтов, запатентованным в 1941 г. в качестве фармакологического средства [11].

В 1948 г. был синтезирован варфарин, названный от аббревиатуры WARF (Wisconsin Alumni Research Foundation), и затем зарегистрированный в США как яд для грызунов, а в 1954 г. одобренный для медицинского использования у людей. Варфарин — антикоагулянт непрямого действия, ингибирует фермент витамин К₁-2,3-эпоксид-редуктазу, в частности VKORC1 субъединицу, блокируя в печени синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X). Время проявления антикоагулянтного эффекта зависит от скорости полувыведения этих факторов из организма, которая составляет от 4-6 часов для фактора II до 3-5 дней для фактора VII. Разнообразие этих антикоагулянтов привело к их все более частому применению во многих областях медицины. В последующем были синтезированы другие, применяемые в качестве родентицидов, производные 4-гидроксикумарина, называемые «суперварфарины», и обладающие более продолжительным, чем варфарин действием [11,13].

Первое зарегистрированное отравление варфарином произошло в апреле 1951 г. Военнослужащий Армии США был госпитализирован в Военно-морской госпиталь с полностью развившимися признаками геморрагической «болезни сладкого клевера», вследствие приема в течение пяти дней 27 упаковок средства для борьбы с грызунами, содержащими 567 мг концентрированного варфарина в кукурузном крахмале. После проведенного лечения прямыми переливаниями крови и большими дозами витамина К достигнуто выздоровление без осложнений [10,11].

Указывается, что отравления варфарины возможны при случайном приеме, побочном действии комбинированной фармакотерапии, суицидальных и криминальных действиях. Однократный случайный прием содержащих варфарин родентицидов (25 мг варфарина на 100 г средства) не опасен и не требует лечения, а преднамеренный прием больших доз препарата вызывает коагулопатию и кровоточивость. При этом риск тяжелого

кровотечения в ближайшие четыре года составляет от 3 до 53% (в зависимости от наличия факторов риска). Многократные дозы, принимаемые на протяжении нескольких дней или недель могут привести к серьезному отравлению и даже смерти. Большинство случаев воздействия на детей варфаринородентицидов бывает бессимптомным. В то же время, сообщалось о смерти 177 младенцев, в следствие чрескожного проникновения кумарина в организм из засоренного им детского талька (Сайгон, Вьетнам, 1981 г.) [3]. В сообщениях о случаях отравления суперварфариновыми родентицидными кумаринными антикоагулянтами отмечаются длительность заболевания и необходимость продолжительной (агрессивной) антидотной терапии. Даже одна доза этих веществ может вызвать признаки отравления с тяжелыми и долгое время сохраняющимися последствиями [1,4,5].

Указанные особенности обуславливаются различными токсикокинетическими показателями антикоагулянтов различных групп. Так, биодоступность варфарина около 100%, время достижения пикового уровня 1 час, объем распределения 0,126 л/кг, связывание с белками плазмы 98-99%, период полувыведения 40-42 часа (фенпрокумона 120-160 часов). Варфарин метаболизируется ферментной системой CYP2C9 с образованием неактивных и слабоактивных метаболитов, которые реабсорбируются из желчи, при этом S-изомер метаболизируется быстрее. Выводится почками. Время полувыведения дифенакума, бродифакума и хлорофацинона может достигать 120 суток. Высокая жирорастворимость и способность селективного накопления в гепатоцитах определяет фармако- и токсикокинетические параметры этих соединений. [6,13]. Так, A.Piriou и P.Muga (1998) у молодого человека, поступившего в клинику с явлениями геморрагического синдрома, обнаружили методом жидкостной хроматографии высокого разрешения наличие хлорофацинона в сыворотке крови с момента поступления до 102 дня в концентрации 15,2 мкг/мл и 13,3 мкг/мл, соответственно [12].

В.Э. Вальтер и соавт. (2008) опубликовали описание клинического случая острого отравления препаратом «Крысиная смерть №1», содержащим в качестве действующего вещества 0,005% бродифакума, производного кумарина, относящегося к родентицидам II-го поколения. Мужчина 29 лет принял 120 г крысиного яда. В течение 4-х дней за медицинской помощью не обращался. Поступил с выраженным геморрагическим синдромом, резким снижением протромбинового индекса. Длительность пребывания в стационаре 1,5 месяца [2].

Целью работы явилось изучение распространенности и клинических проявлений острого отравления варфарином и его аналогами, кодируемого рубриками МКБ 10 — T45.5 Отравление антикоагулянтами и T60.4 Токсическое действие родентицидов, по данным Иркутского токсикологического центра (отделения острых отравлений МАУЗ г. Иркутска «МСЧ ИАПО».

Материалы и методы

Ретроспективное исследование распространенности и клинических симптомов отравления варфарином

и его аналогами у больных, госпитализированных в отделение острых отравлений МАУЗ г. Иркутска «МСЧ ИАПО» за период с 1999 г. по I квартал 2013 гг.

Результаты и обсуждение

По данным годовых отчетов отделения за анализируемый период госпитализировано 19 больных (возраст от 17 до 57 лет, мужчин 9, женщин 10), в том числе с отравлением антикоагулянтами (Т45.5) 3 чел., с отравлением родентицидами (Т60.4) — 16 чел., что составило соответственно 0,02% и 0,08% от общего числа больных, леченных в Иркутском токсикологическом центре. Во всех случаях причиной отравления были суицидальные действия. Принятая доза токсического вещества составляла до 1,25 г (лекарственного препарата) и до 0,5 г (средства для борьбы с грызунами). Время от момента отравления до обращения за медицинской помощью от 1 часа до 2 суток.

Клинические проявления геморрагического синдрома были мало выраженными, а также значительно выраженными. Наиболее информативными лабораторными показателями были: удлинение времени кровотечения, активированного частичного тромбопластического времени и международного нормализованного отношения, снижение протромбинового индекса. Отмечалось появление лейкоцитоза, повышение уровня билирубина и активности трансаминаз. В лечении применялся викасол и трансфузии свежзамороженной плазмы. Среднее время пребывания в стационаре $3,9 \pm 0,9$ сут.

В качестве иллюстрации острого отравления родентицидами антикоагулянтного действия, приводим следующее клиническое наблюдение:

К., 18 лет, доставлен машиной СМП в приемное отделение МСЧ ИАПО в сопровождении сестры и друга, со слов которых выяснено, что после межличностного конфликта выпил два стакана алкогольсодержащего коктейля, а затем (за 1,5 часа до обращения за медицинской помощью) с суицидальной целью принял три столовых ложки гранул средства «Ратобор» для борьбы с грызунами (содержит 0,005% бромадиолона — родентицида второго поколения производных 4-гидроксикумарина, часто называемого «супер-варфарином»). На догоспитальном этапе произведено беззондовое промывание желудка, в промывных водах полурастворившиеся гранулы.

При поступлении: состояние ближе к удовлетворительному. Сознание сохранено, сомнолентность. Кожа и видимые слизистые чистые. АД 100/60 мм рт.ст., ЧСС 58 в мин.

В крови: гемоглобин 153 г/л, эритроциты $4,59 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $8,1 \times 10^9$ /л, гематокрит 42,7%, тромбоциты 200×10^9 /л, эозинофилы 3%, палочкоядерные 5%, сегментоядерные 66%, лимфоциты 28%, моноциты 2%. СОЭ 2 мм/час. Сахар 5,8 ммоль/л, холестерин 4,0, билирубин 8,6 мкмоль/л, диастаза 44, мочевины 4,2 ммоль/л, общий



Рис. 1. Внутрикожная гематома в области шеи у пациентки Б. на третьи сутки с момента отравления варфарином.

белок 65 г/л, креатинин 71 мкмоль/л, АсАТ 16,1, АлАТ 20,1, ГГТП 26,3, алкоголь 0,9 г/л. ПТИ 94%. Время свертывания крови методом Моравица: начало — нет, конец — капля высохла на 6-й минуте. В моче: УВ 1010, соломенно-желтая, прозрачная, реакция нейтральная, белка нет, лейкоциты 2-4 в п.зр., эритроциты 1-2 в п.зр.

Начато лечение: Vicasoli — 1% р-ра — 2,0x3 р./сут.

Через сутки с момента отравления: на десне появилась одно петехиальное образование, ПТИ 90%. Время свертывания крови: начало 3 мин 55 с, конец 5 мин 18 с. На пятые сутки: ПТИ 92%. Время свертывания крови: начало 3 мин 50 с, конец 4 мин 50 с. Выписан в удовлетворительном состоянии.

Особенностью данного случая является сравнительно раннее начало действия антикоагулянта, проявившееся преимущественным непродолжительным воздействием на процесс свертывания крови при минимальных проявлениях геморрагического синдрома и изменениях протромбинового времени.

Приводим клиническое наблюдение острого отравления лекарственным препаратом — антикоагулянтом непрямого действия:

Б., 55 лет, доставлена бригадой скорой медицинской помощи из дома с жалобами на носовое кровотечение, образование подкожных гематом при незначительном физическом воздействии, боли в горле, во рту, слабость.

Из анамнеза выяснено, что за двое суток до поступления приняла с суицидальной целью 50 таблеток варфариона. На следующее утро отметила осиплость голоса, отек слизистой оболочки полости рта (языка, десен, верхнего неба, щек и подъязычной ямки) и обнаружила гематому в области локтевого сгиба. Через сутки к выше описанным проявлениям добавились обильное носовое кровотечение, слабость, головокружение, тошнота. Из анамнеза жизни выяснено, что с детства страдает ревматической болезнью сердца. Весной 2010 г. перенесла операцию протезирования митрального клапана, после которой ежедневно принимала по 2 таблетки варфарина. В течение длительного времени злоупотребляла алкоголем.

При осмотре: Состояние средней тяжести. Кожа бледная, умеренно влажная. Гематома в области локтевого сгиба слева. Капиллярное кровотечение из носа. Слизистая рта, задней стенки глотки темно-бордового цвета, за счет кровоизлияния в слизистую, резко отечная. Голос «гнусавый». Дыхание свободное. В легких дыхание везикулярное, хрипов не выслушивается. ЧДД 18 в мин. ЧСС 96 в мин. АД 140/100 мм рт.ст. Живот участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются. Стул оформленный, обычного цвета. Диурез сохранен.

На следующие сутки продолжалось носовое кровотечение. На передней поверхности шеи появилась подкожная гематома (рис.1), гематомы в области коленей и в местах инъекций. Сохранялись боли в горле и в полости рта. В течение этих суток отмечалось увеличение площади и интенсивности окраски гематомы в области передней поверхности шеи (рис. 2).

Через двое суток с момента поступления появления новых внутрикожных гематом не отмечено. Сохраняются носовые и десневые кровотечения, участки кровоизлияний в полости рта. Появилась субфебрильная температура (до $37,2^{\circ}\text{C}$). Пальпируются множественные, мягко-эластичные, не спаянные с подлежащими тканями подчелюстные и шейные лимфоузлы размером до 1 см. Выявляется умеренная болезненность при пальпации в правом подреберье.

По данным ультразвукового исследования: Умеренная гепатомегалия, жировой гепатоз, хронический калькулезный холецистит. Диффузные изменения поджелудочной железы. Се-



Рис. 2. Внутрикожная гематома в области шеи у пациентки Б. на четвертые сутки с момента отравления варфарином.

лезенка — 103x38 мм, не увеличена, структура однородная. Подчелюстные и шейные лимфоузлы с обеих сторон до 7x14 мм, обычного строения, дифференцировка и структура мягких тканей данной области сохранена.

На пятые сутки с момента отравления состояние ближе к удовлетворительному. Увеличения площади внутрикожных кровоизлияний не отмечается. Сохраняется глухость голоса. Температура тела нормальная.

При эндоскопическом исследовании выявлена подслизистая гематома в области надгортанника и голосовых связок.

За время наблюдения в общем анализе крови наблюдалось снижение уровня гемоглобина (от 143 г/л до 102 г/л), эритроцитов (от $4,65 \times 10^{12}$ /л до $3,58 \times 10^{12}$ /л), лейкоцитов (от $12,0 \times 10^9$ /л до $5,9 \times 10^9$ /л), в том числе палочкоядерных (от 10% до 1%); увеличение СОЭ (от 10 мм/час до 42 мм/час). В общем анализе мочи выявлена микрогематурия (однократно).

Основные показатели свертывания крови представлены в таблице 1.

Основными средствами лечения был викасол (тепадиол) и трансфузии свежезамороженной плазмы. Выписана из отделения на восьмые сутки со дня госпитализации.

Особенностью приведенного случая отравления варфарином явилось развитие вследствие гипокоагуляции нарастающих внутрикожных и подслизистых кровоизлияний, из которых наибольшую опасность представляли гематомы в области шеи и гортани, создающие опасность сдавливания дыхательных путей и развития асфиксии. Внутрикожные кровоизлияния в области груди, рук, бедер чреваты развитием синдрома «пурпурного пальца» и выраженного тканевого некроза, наиболее часто развивающегося у женщин в возрасте около 50 лет, страдающих ожирением. Вероятно, раз-

Показатели коагулограммы пациентки Б.
за время наблюдения

Показатель и его референтные значения	День наблюдения с момента отравления						
	1	2	3	4	5	6	7
Фибриноген (2-4 г/л)	6,2	5,4	5,8	7,0	6,7	6,5	6,4
ПТИ (80-120%)	22	45	57	76	70	65	66
АЧТВ (25-39 сек)	37,7	41,5	25,0	26,5	26,2	26,0	26,2
МНО (0,85-1,35 сек)	5,92	2,68	1,94	1,37	1,51	1,63	1,62

витие массивных внутрикожных кровоизлияний привело к развитию региональной лимфопатии.

Выявленные изменения протромбинового индекса, активированного частичного тромбопластинового времени и международного нормализованного отношения типичны для коагулопатии, развивающейся при передозировке непрямых коагулянтов группы варфарина. Особую сложность представляло наличие искусственного клапана сердца, требующего длительного контроля свертывающей и противосвертывающей систем крови.

Таким образом, острые отравления антикоагулянтами — лекарственными веществами и родентицидами являются относительно редкими в практике клинических токсикологов и сравнительно благоприятными, хотя приводят к значительным изменениям в системе свертывания крови, создающими опасность серьезных кровотечений. Основным методом лечения является своевременное возмещение плазменных факторов свертывания и ликвидация дефицита витамина К.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев В.В. Неотложная токсикология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С.231-234.
2. Вальтер В.Э., Арустамян А.В., Шафиева Н.А. и др. Клинический случай лечения больного с отравлением препаратом на основе дикумарина // 3-й съезд токсикологов России (2-5 декабря 2008, г. Москва): Тез. докл. — М., 2008. — С. 378-379.
3. Линг Л.Дж., Кларк Р.Ф., Эрикссон Т.Б., Трестрейл III Дж.Х. Секреты токсикологии. — М. — СПб.: БИНОМ, Диалект, 2006. — С.82-87, 249-254.
4. Медицинская токсикология: национальное руководство / Под ред. Е.А. Лужникова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — С.636-637.
5. Элленхорн М.Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека: в 2 томах: Т.1. — М.: Медицина, 2003. — С.467-487.
6. Bismuth Ch. Toxicologie Clinique 5ème éd. // Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000. — P.284-293.
7. Campbell H.A., Link K.P. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. IV. The isolation and crystallization of the hemorrhagic agent. // J. Biol. Chem. — 1941. — V.138. — P.21-33.
8. Campbell H.A., Roberts W.L., Smith W.K., Link K.P. Studies of the hemorrhagic sweet clover disease: I. The preparation of hemorrhagic concentrates. // J. Biol. Chem. — 1940. V.136. — P.47-55.
9. Flomenbaum N.E. Rodenticides // Goldfrank's toxicologie emergencies /Ed. L.R.Goldfrank. — 7th ed. — NY: VcGraw-Hill, 2002. — P.1379-1392.
10. Kellum J.M. Warfarin for suicide // J. Am. Med. Assoc. — 1952. — V.148 — N.16. — P.1443-1443.
11. Link K.P. The Discovery of Dicumarol and Its Sequels // Circulation. — 1959. — N.19. — P.97-107.
12. Piriou A., Mura P. Intérêt des nouvelles technologies dans un laboratoire de toxicologie d'urgence : illustration à propos de 3 cas // Актуальные проблемы экстремальной медицины и избранные вопросы клинической токсикологии: Тез. докл. конф. /Под ред. Р.Г.Сайфутдинова, Ю.В.Зобнина. — Иркутск, 1988. — С.17-19.
13. Rambourg Schepens M.-O. Intoxications par rodenticides // Intoxications aiguës en réanimation 2^{ème} édition / Ed. V. Danel, P. Barriot. — Rueil-Malmaison : Arnette, 1999. — P.249-266.
14. Stahmann M.A., Huebner C.F., Link K.P. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. V. Identification and synthesis of the hemorrhagic agent. // J. Biol. Chem. — 1941. — V.138. — N.2 (1 April). P.513- 527.
15. Su M., Hoffman R.S. Anticoagulants // Goldfrank's toxicologie emergencies /Ed. L.R.Goldfrank. — 7th ed. — NY: VcGraw-Hill, 2002. — P.631-646.

Информация об авторах: Зобнин Юрий Васильевич — доцент кафедры, к.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: zobnine@mail.ru; Кутателадзе Реваз Гивиевич — врач-эндоскопист, Малых Алексей Федорович — врач-токсиколог, Пазюков Евгений Александрович — врач анестезиолог-реаниматолог, Провадо Иван Прокопьевич — зав. отделением острых отравлений, Тетерина Ирина Павловна — к.м.н., зав. отделением анестезиологии и реанимации.

ВОЗБУДИТЕЛЬ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В МОНГОЛИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улзийсайхан Сурэнжав¹, Ичинноров Дашицэрэн², Ариунсанаа Бямбаа², Унурсайхан Сурэнжав³
(¹Государственная центральная больница №1 Монголии; ²Монгольский государственный медицинский университет; ³Национальный центр общественного здоровья Монголии)

Резюме. Выполнено исследование «случай-контроль» на базе клиники по изучению заболеваний лёгких государственной центральной больницы №1 Монголии. В исследование было вовлечено 670 пациентов с диагнозом внебольничной пневмонии, мокроту пациентов исследовали бактериологическим и вирусологическим методами. Бактериологическое исследование и изучение чувствительности бактерий к лекарственным препаратам осуществлялись традиционным методом. В лабораторию вирусологии были выбраны 60 проб из районов Улан-Батора и провинций. Для определения генома вируса возбудителя болезни дыхательных путей была сделана полимеразно-цепная реакция в реальном времени (real-time). Из всех вовлеченных в исследование у 73,1% были обнаружены бактерии, у 27,0% — вирусы. Наибольшее значение имели бактерии *S. pneumoniae* и вирусы гриппа.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, *Streptococcus pneumoniae*, ПЦР, грипп, антибиотикочувствительность, цефотаксим.

CAUSATIVE AGENT OF OUT-OF-HOSPITAL PNEUMONIA IN MONGOLIA: THE RESULTS OF INVESTIGATION

Ulziisaikhan Surenjav¹, Ichinnorov Dashtseren², Ariunsanaa Byambaa², Unursaikhan Surenjav³
(¹First Central Hospital of Mongolia; ²Health Science University of Mongolia; ³Public Health National Centre of Mongolia)

Summary. The case-control study was performed under the auspices of Lung study clinic and lung cabinet of State Central First Hospital of Mongolia. This study included 670 patients with CAP. Traditional methods were used for cultivation and antibiotic sensitivity testing on sputum samples. In the laboratory of Virology, 60 samples were selected from the regions of Ulan-Bator and provinces. To determine the virus genome of causative agent of respiratory organs disease a polymerase chain reaction was conducted in real time. 73.1% of the patients had the bacteria, the most common form of bacteria was *Streptococcus pneumoniae* and other 27% of the participants had the virus and dominant type of the virus was *Grippe Virus* (GV).

Key words: out-of-hospital Pneumonia, *Streptococcus pneumoniae*, RSV, cefotaxime.

Внебольничная пневмония — это одно из самых часто встречающихся инфекционных заболеваний в мире, являющееся нередкой причиной смертности населения [1-10]. Возбудителями внебольничной пневмонии в большинстве случаев является *Streptococcus pneumoniae*, *H. Influenzae*, *Moraxella catarrhalis* [3]. В последние годы в Монголии увеличивается число случаев пневмонии тяжелого течения с неопределенными признаками, возбудителями которых являются резистентные бактерии. По этой причине антибактериальная терапия усложняется и становится малорезультатной. Необходимо исследование причин даного феномена.

Цель работы: изучение причин внебольничной пневмонии в Монголии, а также особенностей её диагностики и лечения.

Материалы и методы

В клинике по изучению заболеваний лёгких государственной центральной больницы №1 с 2010 по 2012 год были обследованы и продиагностированы 670 пациентов (384 (57,3%) мужчин и 286 (42,7%) женщин) с внебольничной пневмонией. Диагноз внебольничной пневмонии верифицировался по современным критериям [7]. Все больные подписывали форму доброволь-

ного информированного согласия на участие в исследовании.

В исследовании участвовали в 2010 году — 214 пациентов, в 2011 — 237, 2012 — 219. Жителей Улан-Батора было 212 (31,6%), жителей из провинции Монголии — 458 (68,9%) человек. Если рассматривать по возрасту, то большинство участников — 293 (51,1%) — были в возрасте 41-60 лет (табл. 1).

Всем 670 больным были выполнены бактериологический и вирусологический анализы мокроты, общий анализ крови. Бактериологическое исследование мокроты и оценка чувствительности флоры к лекарственным препаратам проводилось традиционным методом [5]. В чашку Петри с питательной средой из кровного агара, агара сабура и маннитол солевого агара садили мокроту, растили в термостате 24 часа при температуре 37°C и выросшие бактерии определяли качественными и количественными методами, резистентность штаммов к антибиотикам определяли диско диффузионным методом (метод Кирби-Бауэра), а также с использованием антибактериальных стрипов.

Кроме того, в лабораторию вирусологии были выбраны 60 проб мокроты из районов Улан-Батора и про-

Таблица 1

Общие сведения об участниках исследования

№	Возраст, лет	Мужчины, чел.	Женщины, чел.	Всего, чел.	Всего, %
1	21-30	45	16	61	9,1
2	31-40	55	44	99	14,7
3	41-50	109	84	143	28,8
4	51-60	85	65	150	22,3
5	61-70	44	32	76	11,3
6	71-80	29	30	59	8,8
7	81 и выше	17	15	32	4,7
	Итого	384	286	670	100

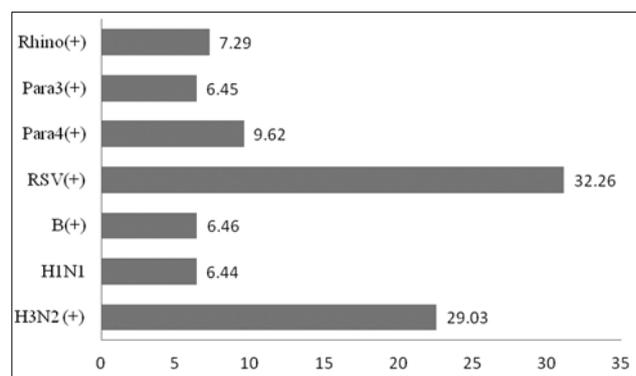


Рис. 1. Выявленные вирусы, %.

винций. Для определения генома вируса возбудителя болезни дыхательных путей была проведена полимеразно-цепная реакция в реальном времени (real-time) [9-10].

Данные исследования представлялись в виде абсолютных и относительных величин, для относительных величин рассчитывались 95%-ные доверительные интервалы (CI95%).

Результаты и обсуждение

Были рассмотрены возбудители пневмонии и самым распространенным оказался *S. pneumoniae* (42,7% [CI95%: 38,5-44,3]) (табл. 2).

Таблица 2

Возбудители пневмонии, %

№	Возбудитель	Количество	В процентах, %	CI 95%
1	<i>s. pneumoniae</i>	286	42,7	38,5-44,3
2	<i>S. aureus</i>	276	33,5	29,2-36,5
3	<i>m. pneumoniae</i>	7	1,1	0,8-1,9
4	<i>k. pneumoniae</i>	8	1,2	0,5-2,3
5	<i>P. aeruginosa</i>	12	1,8	1,1-2,5
6	<i>P. carinii</i>	1	0,1	0,11-0,25
7	<i>E. coli</i>	24	4,3	3,4-5,1
8	<i>Candida albica</i>	24	3,6	2,1-4,9
9	Возбудитель не ясен	78	11,6	8,9-12,8
Итого:		670	100	

По лабораторным анализам у 27,0% участников исследования в качестве возбудителя внебольничной пневмонии были выявлены вирусы, большинство или 35,48% занимает вирусы гриппа. Из них 29,0% вирусы гриппа А (H3N2) и (H1N1) подтипы, 6,5% вирусы гриппа В типа, а также были обнаружены у 32,4% — респираторно-синцитиальный вирус, у 16,1% — риновирусы (рис. 1).

Таблица 4

Чувствительность к антибиотикам возбудителей внебольничной пневмонии (2010-2012 год)

№	Чувствительные антибиотики	Число	Проценты, %	CI 95%
1	Пенициллин	33	2.6	0.9:2.9
2	Ампициллин	184	14.7	10.3:16.2
3	Гентамицин	197	15.8	11.4:17.5
4	Эритромицин	432	34.7	31.2:37.4
5	Цефотаксим	951	76.4	75.1:81.3
6	Цефазолин	683	54.9	49.3:51.3
7	Ципрофлоксацин	732	58.8	54.4:60.2
8	Цефтазидим	821	65.9	61.4:71.2
9	Метронидазол	802	84.5	79.3:87.4
10	Хлорамфеникол	695	55.8	49.1:61.3
11	Ко-тримексазол	584	46.9	42.3:51.3
12	Нитрофурантоин	908	72.8	69.1:75.1

По результатам бактериологического у 490 человек с бактериальной этиологией внебольничной пневмонии установлено, что бактерии наиболее чувствительны к цефотаксиму, нитрофурантоину, цефтазидиму, ципрофлоксацину (табл. 4).

По бактериологическим анализам, которые были проведены в центральной лаборатории Государственной центральной больницы № 1 у 490 человек с верифицированной бактериальной этиологией внебольничной пневмонии оказалось, что их бактерии наиболее устойчивы к пенициллину, ампициллину, гентамицину.

Таким образом, причиной внебольничной пневмонии в большинстве случаев является *S. pneumoniae* и вирусы гриппа. *S. pneumoniae* чувствителен к цефотаксиму, устойчив к пенициллину и эритромицину, так как самый распространенный возбудитель внебольничной пневмонии *S. pneumoniae* чувствителен к цефотаксиму, использование цефалоспоринов в лечении как антибиотика 3-го ряда дает хороший результат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белялова Н.С., Зимина И.А., Горбачева М.В. и др. Динамика клинических и лабораторных проявлений внебольничной пневмонии. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2003. — Т. 40. №5. — С. 42-46.
2. Борисов И.М., Шаповалова Т.Г. Эволюция представлений о диагностике и принципах лечения пневмонии. // Забайкальский медицинский вестник. — 2012. — №2. — С. 116-127.
3. Горбунов В.В., Лукьянов С.А., Говорин А.В. и др. Повреждение эндотелия у больных пневмонией во время пандемии гриппа А (H1N1) и возможность его коррекции. // Забайкальский медицинский вестник. — 2011. — №2. — С. 104-111.
4. Григорьева Е.В., Ефремова О.К. Анализ качества ведения больных с внебольничной пневмонией в условиях терапевтического отделения городской больницы. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. — 2010. — №2. — С. 129-131.
5. Ичинноров Д., Улзийсайхан С., Ариунсанаа Б., Чойжамц Г. Насанд хурэгсдийн эмнэлэгийн бус нухцүлд үүссэн уушгины үрэвсэл. — Улан-Батор, 2011. — С. 15-25.
6. Стецюк О.У., Андреева И.В. К вопросу о лечении больных внебольничной пневмонией. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2010. — Т. 12. №1. — С. 82-85.
7. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). // Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия. — 2010. — Т. 12. №3. — С. 186-225.
8. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. // European Respiratory Journal. — 2005. — Vol. 26. — P. 1138-1180.
9. Mandell L.M., Wunderink R.G., Anzueto A., et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of CAP in Adults. // Clin Infect Dis. — 2007. — Vol. 44 (Suppl 2). — P. S27-72.
10. Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.F., et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. // Clin Infect Dis. — 2000. — Vol. 31. — P. 383-421.

Информация об авторах: Улзийсайхан Сурэнжав — профессор клиники, магистр медицинских наук, докторант, заведующая клиникой по изучению заболевания легких, Государственная центральная больница №1, Улан-батор 16606, Монголия, e-mail: ulzii.surenjav@yahoo.com; Ичинноров Дашцэрэн — д.м.н, проф. кафедра по изучению заболеваний легких, Государственный медицинский университет Монголии, e-mail: Dashtceren@yahoo.com; Ариунсанаа Бямбаа — д.м.н, профессор кафедра вирусологии и иммунологии, Государственный медицинский университет Монголии, e-mail: ariunsanaabyambaa@yahoo.com; Унурсайхан Сурэнжав — д.х.н, проф. заведующая сектором токсикологии, Национальный центр общественного здоровья Монголии, e-mail: Unursaikhan_suren@yahoo.com

НОВЫЙ СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАСТАРЕЛОГО ЗАДНЕГО ВЫВИХА ПЛЕЧА*Василий Владимирович Монастырев¹, Владимир Алексеевич Сороковиков^{1,2},
Вячеслав Юрьевич Васильев¹, Марина Эдуардовна Пусева^{1,2}**(¹Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, директор — д.м.н., проф., чл.-корр. РАМН Е.Г. Григорьев; ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах)*

Резюме. В клинике ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН проведено проспективное неконтролируемое исследование по определению эффективности нового метода стабилизации плечевого сустава после устранения застарелого заднего вывиха плеча. Анализ оперативного лечения проведен у 6 пациентов с застарелым задним вывихом плеча, обратившихся в Центр в разные сроки после травмы. В результате проведенного исследования выявлены основные преимущества нового метода в сравнении с ранее использованными способами. На протяжении 2-х летнего срока послеоперационного наблюдения не получено рецидивов вывиха. Для получения достоверных данных по эффективности планируется провести контролируемое рандомизированное исследование.

Ключевые слова: плечевой сустав, травма, хирургическое лечение.

THE NEW METHOD OF SURGICAL TREATMENT OF OLD POSTERIOR SHOULDER DISLOCATION*V.V. Monastyrev¹, V.A. Sorokovikov^{1,2}, V.Y. Vasilyev¹, M.E. Puseva^{1,2}
(¹Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS;
²Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia)*

Summary. A prospective non-controlled research for determination of effectiveness of a new method of stabilization of shoulder joint after elimination of old posterior shoulder dislocation was realized in clinic of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS. The analysis of operative treatment was conducted in 6 patients with old posterior shoulder dislocation in different terms after trauma. As the result of the research conducted main advantages of a new method in comparison with previously used methods were revealed. There were no dislocation relapses during 2 years of postoperative observation. We are planning to conduct controlled randomized research for getting reliability of data on the effectiveness.

Key words: shoulder joint, trauma, surgical treatment.

Частота задних вывихов составляет всего 2-4,5% от числа всех травматических вывихов плеча [, 6, 10]. Именно редкая встречаемость и отсутствие настороженности ортопедов создают предпосылки для того, чтобы считать задний вывих плеча «диагностической ловушкой» [, 8]. Кроме того, причина формирования застарелого вывиха заключается так же в несвоевременном обращении пациентов за медицинской помощью, а использование рутинного рентгенологического обследование плечевого сустава в одной проекции дает ложную информацию о правильном соотношении головки плечевой кости и суставной впадины лопатки []. Выраженный болевой синдром с резким его усилением при попытке отвести конечность для выполнения рентгенограммы в классической аксиальной проекции делает невозможным объективизировать дислокацию головки кзади. Таким образом, неверная первичная диагностика приводит к постановке неправильного диагноза, и, следовательно, влечет недостатки в тактике лечения. В таком случае пациенты безрезультатно проходят курс консервативного лечения как «замороженное плечо» [7].

Кроме этого, любые вывихи плеча сопровождаются разрывом элементов ротаторной манжеты плеча. Чтобы произошел задний вывих, необходим разрыв внутреннего ротатора — подлопаточной мышцы, в то время как наружные ротаторы — подостная и малая круглая мышцы — гофрируются, укорачиваются. Кроме того, задние вывихи плеча сопровождаются импрессионными переломами головки плечевой кости; вдавлением переднего ее отдела. В случае длительного нахождения головки в состоянии сцепленного с задним краем вывиха на фоне остаточной артикуляции быстро прогрессирующее импрессионное повреждение головки плечевой кости и впадины лопатки может достигать более 50% от общей площади [, ,].

Таким образом, восстановление анатомо-функционального взаимоотношения плечевого сустава является одной из сложных проблем травматологии и ортопедии. Продолжение поиска новых, более рациональных и эффективных

методов лечения пациентов с застарелым задним вывихом плеча, явилось основанием для планирования данной работы.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность нового хирургического метода лечения пациентов с застарелым задним вывихом плеча.

Материалы и методы

Нами предложен «Способ оперативного лечения застарелого заднего вывиха плеча» [5], который повышает, по нашему мнению, эффективность хирургического лечения пациентов с застарелым задним вывихом плеча, сочетающий с дефектом заднего края суставного края лопатки.

Пилотное исследование эффективности предложенного способа основано на результатах анализа оперативного лечения 6 пациентов в период с 2010 по 2012 г. в клинике Научного центра реконструктивно-восстановительной хирургии СО РАМН с диагнозом застарелый задний вывих плеча.

Критериям включения пациентов в исследование было: наличие невправимого вывиха плеча более 3-х недель с момента травмы; трудоспособный возраст пациентов от 18 до 35 лет.

Пациентам в предоперационном периоде выполнялись рентгенография плечевого сустава в стандартных проекциях (прямая и аксиальная), КТ с 3D реконструкцией суставного отростка лопатки (с измерением абсолютного размера при наличии дефекта суставного отростка лопатки); электромиография (надостной, подостной, подлопаточной и дельтовидных мышц); стимуляционная миография; заполнения опросников и GCP-протокола; динамическое наблюдение в послеоперационном периоде, с целью определения результатов хирургического лечения.

Все пациенты — мужского пола, средний возраст — 25,7±2,1 года, отдаленные результаты лечения изучены у всех пациентов в сроки от 1 года до 2 лет.

Результаты лечения оценивались по стобальной шкале Rowe, учитывающей функциональный статус у пациентов, интенсивность болевого синдрома, стабильность и объем движений в плечевом суставе. Результат оценивался как отличный в 1 случае: 90-100 баллов, хороший в 3-х случаях: 70-89 баллов: удовлетворительный в 2-х случаях: 40-69 баллов.

Сущность предложенного способа лечения застарелого заднего вывиха плеча поясняется клиническим примером.

Пациент Б., 21 год (студент, занимается любительским спортом — классическая борьба), городской житель, поступил в клинику Центра спустя 41 день после травматического заднего вывиха головки правой плечевой кости. На основании клинико-рентгенологических данных выставлен клинический диагноз: застарелый задний вывих головки левой плечевой кости. Импрессионный дефект переднего полюса головки левой плечевой кости, дефект задне-нижнего края суставного отростка лопатки. Застарелое повреждение вращающей манжеты плеча слева. Комбинированная контрактура левого плечевого сустава. Болевой синдром. Посттравматическая нейропатия плечевого сплетения слева с заинтересованностью локтевого нерва слева с двигательными нарушениями.

На рентгенограмме: задний вывих головки левой плечевой кости. Импрессионный дефект переднего полюса головки левой плечевой кости, дефект задне-нижнего края суставного отростка лопатки (рис. 1).

Из анамнеза: травма спортивная, падение на вытянутую руку с высоты собственного роста (механизм рычага), почувствовал резкую боль, хруст, за медицинской помощью не обращался, лечился самостоятельно, спустя 3 дня сохранялись боли и ограничение движений в области плечевого сустава. Пациент обратился за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства, выполнили рентгенограммы в прямой проекции, костных повреждений не обнаружили, назначено консервативное лечение по поводу: травматического повреждения вращательной манжетки левого плеча, облегчение не наступило. Направлен в поликлинику Центра, рекомендовали стационарное лечение, госпитализирован.

Выполнено оперативное вмешательство по предлагаемому способу: артротомия левого плечевого сустава чрезакромиальным костно-пластическим доступом; открытое вправление вывиха головки плечевой кости; ревизия субакромиального пространства, костная пластика заднего края суставного отростка лопатки аутооттрансплантатом из акромиального отростка слева, реинсерция сухожилий ротаторной манжеты.

В асептических условиях, дугообразно-прямым разрезом кожи 12 см выполнен доступ к акромиальному отростку левой лопатки, затем вскрыто поддельтовидное и субакромиальное пространства, акромион отсечен параллельно наружному краю, отступя 1 см, костно-мышечный лоскут откинут кауди. Определяется продольный разрыв надостной мышцы на протяжении 2 см. Через дефект вращающей манжеты плеча выполнен доступ к суставу. Определяется положение головки плечевой кости кауди, сципивишемся за задний край гленоида и импрессии переднего полюса головки. Путем иссечения рубцов освобождена суставная полость. Вывих вправлен. Определяется дефект задне-нижнего края суставного отростка лопатки более 10% от ширины суставной впадины. При приведении и внутренней ротации определяется люксация головки кауди. Выделен из костно-пластического фрагмента акромиальный отросток, взят несвободный костный аутооттрансплан-



Рис. 1. Рентгенограммы пациента Б. (в прямой и аксиальной проекции) до операции.

тата размером 2,0*1,0*1,0 см с прикрепляющийся мышцей (на питающей ножке). Растапором освещено место дефекта и диафиксирован костный аутооттрансплантат спицей Киришнера 1,0 мм. При помощи сверла диаметром 2,7 проведено отверстие в трансплантате и дефекта задне-нижнего края суставного отростка лопатки. К наружной поверхности трансплантата прикрыта поврежденная капсула и фиксирована винтом 3,5 мм с зубчатой шайбой, стабильно. В критических положениях вывиха нет. Повреждение ротаторной манжеты прошито нитями полиэстера #6,0. Рана обильно отмыта физраствором, гемостаз по ходу операции — сухо. Акромиальный отросток адаптирован к материнскому ложу и прошит чрескостными швами нитями полиэстера #6,0; рана дренирована по Редону и послойно ушита. Наложена асептическая повязка. Левая верхняя конечность фиксирована отводящей шиной (отведение 60° и передней девиации 40°).

Выполнен рентген-контроль через 2 дня после операции: в проекции шейки лопатки определяется костный трансплантат фиксированный металлоконструкцией (один винт с шайбой). В плечевом суставе суставные поверхности конгруэнтны, суставная щель сохранена (рис. 2).

На второй день после операции начаты перевязки послеоперационных швов, на третий день начато лазеролечение (7 сеансов). Пациент с 3-х суток приступил к занятиям изометрической гимнастики. На 7 сутки после операции пациент выписан на амбулаторный этап лечения с рекомендациями. В поликлинике по месту жительства пациент выполнял перевязки, на 14 сутки после операции сняты кожные швы, рана зажила первичным натяжением. Через 3 недели после операции иммобилизация эластичной отводящей шиной прекращена. Проведен курс физиотерапевтического лечения в амбулаторных условиях, который включал массаж и электростимуляцию мышц плечевого пояса по 12 процедур, лечебную гимнастику для суставов левой верхней конечности. Через 5 недель после операции больной приступил к работе по специальности с полным объемом движений в левом плечевом суставе.

При контрольном осмотре через 11 месяцев после операции рецидивов вывиха не отмечалось, движения в левом плечевом суставе безболезненные, в полном объеме. Пациент продолжает заниматься любительским спортом.

Результаты и обсуждение

Во всех описанных случаях применение предлагаемого способа стабилизации сустава, а именно, использование несвободного аутооттрансплантата, позволило не только восстановить утраченную площадь костной части суставного отростка лопатки, но и частично заместить безвозвратно утерянную функцию хрящевого гленоида. Благодаря использованию естественной кри-



Рис. 2. Рентгенограмма пациента Б. (в прямой проекции) на 2-е сутки после операции.

визны трансплантата удалось сохранить и конгруэнтности плечевого сустава.

Отличным результатом лечения у пациентов молодого возраста мы посчитали сочетание двух основных показателей: восстановление циркумдукции верхней конечности и полное восстановление трудоспособности, либо возврат к занятиям любительским спортом. Данным критериям соответствовали 5 пациентов из 6. У шестого пациента результат лечения расценен как хороший, т.е. несмотря на невозможность полного поднятия конечности («волейбольный замах»), исчез страх вывихов, уровень движений в плечевом суставе позволил вернуться к занятиям экстремальными видами спорта.

Таким образом, предлагаемый «Способ оперативного лечения застарелого заднего вывиха плеча» по сравнению с другими известными технологиями обеспечивает следующие преимущества:

1. Используемый аутотрансплантат позволяет восстановить как утраченную площадь костной части суставного отростка лопатки, так и частично заместить безвозвратно утерянную функцию хрящевого гленоида;
2. Предлагаемый способ:
 - позволяет сохранить кровоснабжение аутотрансплантата за счет сохранения крепления мышечной ножки дельтовидной мышцы;
 - при помощи используемого аутотрансплантата

позволяет восстановить конгруэнтность в плечевом суставе, за счет формы костного трансплантата;

- не нарушает точек крепления ротаторов манжеты, что в последующем не приводит к изменению биомеханики плечевого сустава;

- сокращает сроки лечения, в том числе и период послеоперационной реабилитации пациентов, так как отсутствует гипсовая иммобилизация верхней конечности, а используется только эластичная отводящая шина, которая предупреждает развитие контрактур в плечевом и смежных суставах.

Таким образом, проспективное, неконтролируемое исследование с использованием предложенной модификации ранее известного способа костно-пластической стабилизации головки плечевой кости после устранения заднего вывиха, сочетающегося с наличием дефекта заднего края гленоида лопатки, наглядно продемонстрировало его эффективность у пациентов молодого и трудоспособного возраста. В срок наблюдения до 2-х лет после операции не получено ни одного рецидива вывиха плеча. Новый хирургический метод следует считать операцией выбора, дающей значительную перспективу для возврата к активному и здоровому образу жизни при низком риске рецидива вывиха, но только после подтверждения его эффективности в масштабном контролируемом рандомизированном клиническом исследовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев А.А., Игнатьев А.Г., Тютюнников А.В. Хирургическая тактика при лечении застарелого вывиха плеча // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — № 4. — С. 20-24.
2. Корнилов Н.В. Травматология и ортопедия: рук. для врачей / Под ред. Н.В. Корнилова. — В 4 т.: Т. 2. — СПб.: Гиппократ, 2005. — С. 108-110.
3. Монастырев В.В., Васильев В.Ю., Пусева М.Э., Тишков Н.В. Наш опыт хирургического лечения пациентов с тотальным застарелым повреждением сухожилий ротаторной манжеты плеча // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2013. — №1. — С. 59-63.
4. Монастырев В.В., Сидорова Г.В., Сороковиков В.А. и др. Диагностическое значение мультиспиральной компьютерной томографии с трехмерной реконструкцией при посттравматической переднемедиальной нестабильности плечевого сустава: открытое проспективное исследование // Медицинская визуализация. — 2012. — № 2. — С. 115-121.
5. Способ оперативного лечения застарелого заднего вывиха плеча: пат. 2481798 Рос. Федерация: МПК А61В 17/56 / Монастырев В.В., Сороковиков В.А., Васильев В.Ю. и др.; заявитель и патентообладатель НЦРВХ СО РАМН. — № 2011114949/14; заявл. 15.04.2011; опубл. 20.10.2013, Бюл. № 14. — 1 с.
6. Ahmad R., Ahmed S., Bould M. Iatrogenic fracture of humerus — complication of a diagnostic error in a shoulder dislocation: a case report // J Med Case Rep. — 2007. — P. 1-3.
7. Drakos M.C., Green D.M., Dodson C.C., et al. Shoulder Dislocation After Mobilization Procedures for Adhesive Capsulitis // Orthopedics. — 2008. — Vol. 31(12). — P. 1229-1233.
8. Kowalsky M.S., Levine W.N. Traumatic Posterior Glenohumeral Dislocation: Classification, Pathoanatomy, Diagnosis, and Treatment // Orthopedic Clinics of North America. — 2008. — Vol. 39 (4). — P. 519-533.
9. Riggenbach M.D., Najarian R.G., Bishop J.Y. Recurrent, locked posterior glenohumeral dislocation requiring hemiarthroplasty and posterior bone block with humeral head autograft // Orthopedics. — 2012. — Vol. 35 (2). — P.277-282.
10. Robinson C.M., Aderinto J. Posterior shoulder dislocations and fracture-dislocations // J Bone Joint Surg. — 2005. — Vol. 87 (3). — P.639-650.

Информация об авторах: Монастырев Василий Владимирович — младший научный сотрудник, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 290357, e-mail: scrrs.irk@gmail.com; Сороковиков Владимир Алексеевич — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий кафедрой; Васильев Вячеслав Юрьевич — врач травматолог-ортопед; Пусева Марина Эдуардовна — к.м.н., заведующая отделением, доцент кафедры.

© КАЛЯГИН А.Н., ГРИГОРЬЕВА Т.В., АНТИПОВА О.В., БОЛЬШЕДВОРСКАЯ О.А. — 2013
УДК: 616.712-006:616-833

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Алексей Николаевич Калягин^{1,2}, Татьяна Васильевна Григорьева²,
Ольга Валентиновна Антипова², Ольга Александровна Большедворская³

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н. А.Н. Калягин; ²Клиническая больница №1 г. Иркутска, гл. врач — Л.А. Павлюк, ревматологический центр, зав. — О.В. Антипова; ³Иркутский областной онкологический диспансер, гл. врач — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

Резюме. Паранеопластические синдромы в ряде случаев могут предшествовать диагностике опухоли, а в ряде случаев — следовать за нею. Первая ситуация требует от врача высокой осторожности в плане вероятности развития опухолевого процесса. Артриты — это частые, связанных с опухолями ревматологические синдромы. В статье представлены клинико-эпидемиологические особенности паранеопластических артритов, алгоритм обследования больного, а также клиническое наблюдение.

Ключевые слова: паранеопластический артрит, онконастороженность, диагностика опухоли.

PARANEOPLASTIC ARTHRITIS

A.N. Kalyagin^{1,2}, T.V. Grigorieva¹, O.V. Antipova², O.A. Bolshedvorskaya¹
 (Irkutsky State Medical University; ²Irkutsk Municipal Clinical Hospital N 1, Russia)

Summary. Paraneoplastic syndromes, in some cases, may precede the diagnosis of the tumor, and in some cases — to follow her. The first situation requires a doctor of high vigilance in terms of the likelihood of developing cancer. Arthritis — is frequently associated with tumors of rheumatic syndromes. The article presents the clinical and epidemiological features of paraneoplastic arthritis, the algorithm examination of the patient, and clinical observation.

Key words: paraneoplastic arthritis, diagnosis of the tumor.

Злокачественные опухоли могут протекать под маской паранеопластических синдромов [12]. Данные литературы по указанной тематике свидетельствует о том, что у 15,0-63,0% больных злокачественными опухолями обнаруживаются те или иные паранеопластические проявления [11, 13].

Под термином паранеопластический синдром подразумеваются клинико-лабораторные проявления, обусловленные неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем, продукцией эктопической опухолью биологически активных веществ и не связанные непосредственно с локальным ростом первичной или метастатической опухоли [1, 3, 4, 5].

Эта статья является продолжением предыдущего сообщения, посвящённого паранеопластическим ревматологическим синдромам, предметом которого был миозит [2], в данном же случае речь пойдёт о паранеопластическом артрите.

По данным литературы, артрит является одним из наиболее распространённых паранеопластических синдромов. Он может проявляться в виде моно-, олиго- и полиартрита, иногда наблюдаются и артралгии. В ряде случаев клинически он очень напоминает ревматоидный артрит или синдром Стилла у взрослых. Появление паранеопластического артрита может наблюдаться до диагностики опухолевого заболевания или протекать одновременно с последним. Причём наблюдается тесная корреляция между состоянием опухоли и клинической картиной артрита: при прогрессирующем росте опухоли — артрит активный, при лечении — активность артрита существенно уменьшается. На фоне радикального лечения зачастую отмечается полное купирование артрита. При рецидиве опухолевого процесса — может вновь появляться артрит [7-10, 14-16].

Отличительными признаками паранеопластического варианта артрита по нашему мнению следует назвать следующие:

- 1) Возраст старше 50 лет.
- 2) Асимметричное поражение суставов.
- 3) Острое начало артрита.
- 4) Высокий уровень СОЭ.
- 5) Симптомы астенизации (лихорадка, похудание, снижение аппетита и т.д.).
- 6) Отсутствие типичных маркёров (ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ревматоидные узелки и т.д.).



Рис. 1. Рентгенограмма кистей больной



Рис. 2. Рентгенограмма стоп больной

Приводим собственное клиническое наблюдение:

Больная С., 60 лет была госпитализирована в ревматологическое отделение с клиникой острого полиартрита мелких суставов кистей рук с обеих сторон (больше слева), артрита правого коленного сустава. Больной себя считает более одного года, когда впервые появились артриты кистей рук, в поликлинике было выполнено внутрисуставное введение глюкокортикостероидов и после этого клиника артрита существенно уменьшилась, но в последнее время вновь возобновилась, присоединился коленный сустав.

При объективном исследовании отмечается отёк обеих кистей (больше слева), с вовлечением проксимальных и дистальных межфаланговых суставов II-IV пальцев кистей, тендинитами сгибателей I-V пальцев кистей, артрит правого коленного сустава на 3 балла, также выявлено ограничение подвижности в левом плече (рис. 1-3).

При лабораторном исследовании в общем анализе крови существенных изменений нет, СОЭ 24 мм/ч, С-реактивный белок 3,4 мг/дл (норма 1 мг/дл). При исследовании синовиальной жидкости коленного сустава обращают на себя внимание цитоз (60 лейкоцитов в поле зрения), разоциты 35%, желтая мутная окраска синовиальной жидкости с высокой вязкостью. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду 44,6 (норма — до 22,0), ревматоидный фактор — отрицательный, антиядерные антитела 5,6 (при норме менее 1,0), вирусные гепатиты В и С методами ИФА и ПЦР — отрицательны. Учитывая плотный отёк кисти проводилась дифференциальная диагностика с системной склеродермией. В связи с этим выполнена рентгеноскопия пищевода, которая выявила проходящий спазм кардии, возможную ахалазию пищевода 1 ст., рентгенография грудной клетки — признаки пневмосклероза в прикорневых зонах и базальных отделах лёгких.

Учитывая вовлечение мелких суставов кистей рук, относительную симметричность суставного процесса, полиартикулярный характер поражения и наличие иммунологического маркера больной был диагностирован ревматоидный артрит и назначена терапия метотрексатом в дозе 10 мг/неделю. На фоне лечения через 2 месяца синдром существенно уменьшил свою активность: снизилась выраженность отёков, число припухших и болезненных суставов, однако стал увеличиваться в размерах живот.

Учитывая приём метотрексата, больной заподозрено лекарственное поражение печени с развитием печёночной недостаточности и портальной гипертензии, что и стало основанием для развития асцита. Больная была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение, где при дополнительном обследовании ей выявили опухоль яичника (синдром Мейгса — асцит на фоне опухоли яичника). Больная была направлена в онкологический диспансер, где выполнено радикальное лечение.

Через 2 года после этого больная обратилась к ревматологам повторно. В момент обращения больную



Рис. 3. Рентгенограмма плечевого сустава больной

беспокоили боли в мелких суставах кистей и сформированные контрактуры IV-V пальцев левой кисти. Диагноз ревматоидного артрита был снят, клинические

и рентгенологические данные указывали на эрозивную форму остеоартроза суставов кистей рук.

В данном наблюдении представлен вариант паранеопластического ревматоидоподобного артрита, для которого были свойственны вовлечение суставов кистей рук, относительная симметричность и небольшие титры иммунологических маркеров ревматоидного артрита. Вызывало сомнения в плане диагноза позднее начало заболевания (около 60 лет), преобладание отека кисти и тендинитов над артритами, нетипичная рентгенологическая картина.

Таким образом, паранеопластический синдром может проявляться артритом. От врача требуется знание семиотики паранеопластических синдромов, умение провести грамотный диагностический поиск и направить больного для лечения основного заболевания к онкологу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурасулов Д.М. Паранеопластические синдромы. — Ташкент: Медицина, 1983. — 309 с.
2. Анкудинов А.С., Калягин А.Н., Черных С.Ю. и др. Паранеопластический миозит. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2013. — Т. 118. №3. — С. 120-123.
3. Геворков А.Р., Дарьялова С.Л. Паранеопластические синдромы. // Клиническая геронтология. — 2009. — Т. 15. №2. — С. 34-49.
4. Гогин Е.Е., Нешитов С.П., Чуванов М.В., Скалозуб О.И. Сложность распознавания паранеопластических синдромов. // Терапевтический архив. — 2008. — Т. 80. №4. — С. 73-76.
5. Дворецкий Л.И. Паранеопластические синдромы // Consilium medicum. — 2003. — Т. 3, №3. — С. 12-18.
6. Дворников А.С. К вопросу о патогенезе паранеопластических процессов. // Вестник новых медицинских технологий. — 2011. — Т. 18. №2. — С. 515-516.
7. Лисенко С.А., Болюх Б.А., Стрижалковский О.В. Структурні особливості плоскоклітинних карцином у хворих на рак легені з паранеопластичним ревматологічним синдромом // Світ медицини та біології = Мир медицини и биологии. — 2012. — Т. 8. №2. — С. 120-122.
8. Мазуров В.И. Клиническая ревматология (руководство для врачей). — СПб.: ФОЛИАНТ, 2005. — С. 278-301.
9. Мороз Н.Г., Бызова Т.Н., Мазина Н.М. Паранеопластическая реакция типа ревматоидного артрита и аллергического синдрома при опухолевых заболеваниях. // Терапевтический архив. — 1985. — Т. 18. — С. 130-132.
10. Иваишкин В.Т. Паранеопластический артрит: этиопатогенез — клиничко-диагностические параллели. // Клиническая геронтология. — 2009. — Т. 15. №2. — С. 27-33.
11. Кузнецова Н.П., Цыренова С.А. Паранеопластические дерматозы. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 1994. — Т. 1. №1-2. — С. 39-41.
12. Николаева С.С., Аснер Т.В., Перетинская А.А. Случай дерматомиозита, обусловленного рецидивом гипернефроидного рака. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 1994. — Т. 1. № 1-2. — С. 41-42.
13. Райцева С.С. Паранеопластические изменения кожи: распространенность, клиническое значение, дифференциальная диагностика: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург, 2003. — 23 с.
14. Ребров А.П., Алексеева И.Л., Кондюрина Е.Ю. и др. Ревматические маски паранеопластического синдрома. // Научно-практическая ревматология. — 2001. — №2. — С. 18-21.
15. Ревматология. Национальное руководство. / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С.502-517.
16. Фомина Л.Л. Паранеопластические синдромы в ревматологии. // Научно-практическая ревматология. — 2002. — №2. — С. 4.

Информация об авторах: Калягин Алексей Николаевич — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., 664046, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, тел. (3952) 703722, e-mail: akalagin@mail.ru;
Григорьева Татьяна Васильевна — врач-ревматолог; Антипова Ольга Валентиновна — заведующая центром;
Большедворская Ольга Александровна — врач-терапевт.

© ЛЕОНОВА С.Н., РЕХОВ А.В., КАМЕКА А.Л. — 2013
УДК: 616.718.5/6-001.5+616.748.3

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРЕЛОМОВ, ОСЛОЖНЕННЫХ ГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Светлана Николаевна Леонова, Алексей Владимирович Рехов, Алексей Леонидович Камека
(Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии СО РАМН,
директор — чл.-корр. РАМН Е.Г. Григорьев)

Резюме. Приводится результат лечения пациента П., который в быту получил открытый перелом костей левой голени, осложнившийся хроническим травматическим остеомиелитом. В результате проведенного по месту жительства лечения с использованием чрескостного остеосинтеза не было достигнуто сращения перелома и купирования гнойного процесса, сформировался ложный сустав. При лечении в клинике Научного центра реконструктивно-восстановительной хирургии выполнена резекция зоны ложного сустава, чрескостный остеосинтез левой голени и продольная кортикотомия большеберцовой кости в области перелома. В результате лечения было достигнуто полноценное сращение перелома большеберцовой кости, восстановлена опороспособность левой нижней конечности, купирован остеомиелитический процесс. Использование при лечении переломов, осложненных гнойной инфекцией, продольной кортикотомии, позволяет добиться хорошего клинического результата.

Ключевые слова: переломы костей голени, ложные суставы, хронический травматический остеомиелит, продольная кортикотомия.

TREATMENT OF FRACTURES COMPLICATED WITH PURULENT INFECTION

S.N. Leonova, A.V. Rekhov, A.L. Kameka
(Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Russia)

Summary. The paper presents the result of treatment of patient P., who had domestic open fracture of left shin bones complicated with chronic traumatic osteomyelitis. As the result of treatment conducted domiciliary with use of transosseous osteosynthesis adhesion of a fracture and reduction of purulent process didn't happen and false joint formed. During the treatment in the clinic of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery resection of false joint zone, transosseous osteosynthesis of left shin and longitudinal corticotomy of tibial bone in the fracture area were conducted. As the result of treatment full adhesion of the fracture of tibial bone was reached, support ability of left lower extremity was restored, osteomyelitis process was reduced. Use of longitudinal corticotomy in the treatment of fractures complicated with purulent infection allows to achieve good clinical result.

Key words: fractures of shin bones, false joints, chronic traumatic osteomyelitis, longitudinal corticotomy.

Лечение несросшихся переломов и ложных суставов длинных костей, осложнённых гнойной инфекцией, остается сложной проблемой восстановительной хирургии [1, 3]. Проведенный нами анализ закономерностей и механизмов нарушения процесса репаративной регенерации в условиях гнойной инфекции способствовал разработке новых, эффективных методов лечения переломов [2, 4]. Для полноценного сращения переломов важное значение имеет использование методов, позволяющих оптимизировать репаративный процесс.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациент П., 1963 года рождения, 6 июля 2000 г., в быту получил открытый перелом обеих костей левой голени. Лечился по месту жительства в чрескостном аппарате в течение девяти месяцев. В процессе лечения развился хронический остеомиелит, перелом не сросся, сформировался ложный сустав, в связи с чем аппарат был демонтирован (рис. 1 а).

В связи с нарушением опороспособности левой нижней конечности и наличием хронического гнойного процесса 30.06.2001 г. был госпитализирован в клинику НЦРВХ СО РАМН на оперативное лечение. Диагноз: ложный сустав нижней трети большеберцовой кости левой голени. Хронический травматический остеомиелит нижней трети большеберцовой кости левой голени в фазе неполной ремиссии.

4.07.2001 г. выполнена операция: резекция зоны ложного сустава левой большеберцовой кости, некрэксеквестрэктомия. Чрескостный остеосинтез левой голени. Продольная кортикотомия зоны ложного сустава, остеотомия нижней трети малоберцовой кости.

Под спинномозговой анестезией, после обработки операционного поля, продольным линейным разрезом

длиной 4,5 см по передней поверхности левой голени осуществлен доступ к зоне ложного сустава левой большеберцовой кости в нижней трети диафиза. С помощью долот и фрез удалены рубцы, грануляции, а также мелкие секвестры, концы отломков освобождены, вскрыт костномозговой канал отломков в проксимальном и дистальном направлении. Рана промыта растворами антисептиков, вакуумирована. Концы отломков резецированы в горизонтальной плоскости с помощью фрез и долот и адаптированы под контролем зрения. Рана повторно промыта растворами антисептиков.

Через проксимальный и дистальный отломки большеберцовой кости левой голени проведены по две перекрещивающиеся спицы на двух уровнях каждого из отломков, которые фиксированы и натянуты в кольцах чрескостного аппарата, кольца соединены штангами.

При помощи долот произведено продольное рассечение кости (кортикотомия) через контакт отломков (зона перелома) и оба отломка кости выше и ниже линии перелома на протяжении 2-4 см в двух плоскостях до противоположной кортикальной пластинки большеберцовой кости. Рана промыта растворами антисептиков, установлена пареоссально дренажная трубка для активного дренирования на всем протяжении раны.

В нижней трети голени по наружно-боковой поверхности через линейный продольный разрез тканей 1,5 см долотом выполнена остеотомия малоберцовой кости в косом направлении. Раны промыты растворами антисептиков, ушиты наглухо с оставлением дренажей в мягких тканях. Наложены асептические повязки. Дана компрессия в аппарате (рис. 1 б).

В послеоперационном периоде осложнений не было. Дренажи удалены на десятые сутки. Послеоперацион-

ные раны зажили первичным натяжением, швы сняты на 10 сутки. Выполнялась поддерживающая компрессия в аппарате на уровне перелома 1 мм в 14 дней. Дозированная нагрузка на левую ногу (до 15 % от массы тела) начата с третьих суток после операции, полная нагрузка — с седьмой недели.

Через 240 дней (8 месяцев) после операции перелом сросся, гнойный процесс купирован. После проведения контрольной рентгенографии и клинической пробы на левой голени 28.02.2001 г. аппарат был демонтирован (рис. 2).

В результате проведенного лечения было достигнуто полноценное



Рис. 1. Рентгенограмма больного П.: а — до операции; б — после операции.

сращение перелома большеберцовой кости, восстановлена опороспособность левой нижней конечности, купирован остеомиелитический процесс.

Использование при лечении переломов, осложненных гнойной инфекцией, продольной кортикотомии, позволяет добиться хорошего клинического результата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцев А.Б. Хирургическая тактика при лечении ложных суставов большеберцовой кости, осложненных хроническим остеомиелитом // Травматология и ортопедия России. — 2007. — № 3 (45). — С. 22-26.

2. Леонова С.Н., Малышев В.В. Механизмы нарушения процесса регенерации при хроническом травматическом остеомиелите // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2009. — № 4. — С. 13-16.

3. Леонова С.Н., Рехов А.В., Камека А.Л. Факторы риска развития репаративных осложнений у больных с переломами костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом // Инфекции в хирургии. — 2012. — Т. 10. — № 4. — С. 38-43.

4. Леонова С.Н., Рехов А.В., Камека А.Л. Хирургическое лечение больных с переломами костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2012. — Т. 112. — № 5. — С. 117-120.

Информация об авторах:

Леонова Светлана Николаевна — к.м.н.,
ведущий научный сотрудник,
664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1,
тел. (3952) 290364, e-mail: scrrs.irk@gmail.com;

Рехов Алексей Владимирович — к.м.н.,
старший научный сотрудник;

Камека Алексей Леонидович — научный сотрудник.



Рис. 2. Рентгенограмма больного П., после демонтажа аппарата.

АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

© ХОДАКОВА О.В., ШИЛЬНИКОВА Н.Ф. — 2013
УДК 614.2-082

ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ ПРАВОВОЙ ГРАМОТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ В СИСТЕМЕ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Ольга Владимировна Ходакова, Наталья Федоровна Шильникова

(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н. проф. А.В. Говорин, кафедра общественного здоровья и здравоохранения и экономики здравоохранения, зав. — д.м.н. проф. Н.Ф. Шильникова)

Резюме. В работе представлены результаты социологического исследования уровня правовой грамотности потребителей медицинских услуг и оценки возможности управления процессом оказания медицинской помощи с учетом анализа причин нарушения прав пациента. В исследовании приняли участие 435 респондентов, проживающих на территории Забайкальского края. Полученные результаты позволяют судить об уровне информированности пациентов о своих правах при обращении за медицинской помощью, оценить качество работы медицинского персонала с позиций потребителей медицинских услуг, а также определить возможные причины нарушения прав пациентов при оказании медицинской помощи.

Ключевые слова: правовая грамотность, права пациентов, система управления качеством медицинской помощи.

THE SIGNIFICANCE OF LEGAL COMPETENCE OF THE POPULATION IN THE MANAGEMENT OF HEALTH CARE QUALITY

O.V. Khodakova, N.F. Shilnikova
(Chita State Medical Academy, Russia)

Summary. Case study of the legal competence level of health service consumers is represented in the given paper. The results obtained deal with the evaluation of health care management taking into consideration the analysis of causes of patients' rights violation. 435 residents of Zabaikalsky Krai took part in the social survey. The data obtained show the level of patients' rights awareness in applying medical care. They allow to estimate the quality of medical service from health consumers' points of view and also to determine the causes of patients' rights violation in Health Care System.

Key words: legal competence, patients' rights, health care management system.

Одним из приоритетных направлений социально-экономического развития страны является совершенствование системы здравоохранения. Проводимая в настоящее время модернизация здравоохранения направлена в первую очередь на обеспечение широких слоев населения доступной и качественной медицинской помощью. Качество медицинской помощи характеризуется многокомпонентностью и определяется набором существенных признаков, в том числе и степенью удовлетворенности пациентов [3, 4, 7]. Проводимые социологические исследования направлены, в основном, на конечное изучение степени социальной удовлетворенности пациентов, уровня доступности и качества оказываемой медицинской помощи. При этом вопрос факторной обусловленности показателя социальной удовлетворенности, в частности влияние на него уровня правовой грамотности пациентов и возможности управления качеством оказываемой медицинской помощи освещен в литературе недостаточно. Некоторые результаты представлены в работах В.Б. Филатова с соавт. (2007), А.С. Чумакова (2009) [5, 6]. Известно, что полнота реализации прав граждан в области охраны здоровья, закрепленных в действующем отраслевом законодательстве, во многом определяет уровень социальной удовлетворенности населения. Целью настоящего исследования стало проведение детального анализа уровня правовой грамотности пациентов и субъективная оценка потребителей медицинских услуг возможности управления процессом оказания медицинской помощи с учетом анализа причин нарушения прав пациентов.

Материалы и методы

Исследование проводилось в течение 2011 года с формированием выборочной совокупности методом случайного отбора. В исследовании приняли участие 435 респондентов, проживающих на территории г. Читы и Забайкальского края, что обеспечило репрезентатив-

ность совокупности. В опросе принимали участие респонденты, находящиеся на этапе вне получения услуг здравоохранения, имеющие опыт получения медицинских услуг, а также респонденты, находящиеся на этапе после завершения получения услуг здравоохранения. Для реализации поставленной цели нами разработана специальная анкета, сформулированная на основе методических подходов, представленных в работе В.Б. Филатова с соавт. (2007) [5]. С учетом задач исследования вопросы анкеты были разбиты на несколько основных блоков, позволяющих оценить социальный портрет респондентов, уровень информированности пациентов о правах в области охраны здоровья с учетом их значимости, основные источники получения информации, субъективную характеристику степени виновности медицинских работников при возникновении врачебной ошибки. В заключительном блоке анкеты респондентам было предложено указать на возможные причины нарушения прав пациентов с позиции идентификации факторов риска их возникновения. При обработке результатов исследования применялись методы расчета относительных и средних величин, коэффициента ранговой корреляции и хи-квадрата, методов оценки статистической значимости.

Социальный портрет респондентов, представлен возрастной группой от 18 до 80 лет, при этом средний возраст опрошенных составил $33,4 \pm 0,4$ года. Наибольший удельный вес — 41,2% приходился на группу в возрасте от 20-29 лет, в целом доля трудоспособного экономически активного контингента в возрасте от 20 до 60 лет, принимавшего участие в исследовании, составила 88,8%. Такой возрастной состав респондентов с одной стороны позволяет оценить общий групповой уровень информированности в рамках сформулированных задач исследования, поскольку это наиболее активная и социально-адаптированная группа, с другой стороны позволяет с позиции пациента оценить наиболее значимые права при обращении за медицинской помощью, поскольку эта возрастная группа обладает наибольшей

Таблица 1

Уровень информированности респондентов о правах в области охраны здоровья (на 100 опрошенных)

Категория права	Значение показателя (на 100 опрошенных)	Ранг
Право на участие в обязательном и медицинском страховании	76,7	1
Право на выбор врача	75,2	2
Право на информацию о состоянии своего здоровья	75,0	3
Право на гуманное и уважительное отношение со стороны медицинского персонала	64,8	4
Право на информированное согласие на медицинское вмешательство	62,3	5
Право на лечение, обследование и содержание в соответствующих санитарно-гигиенических условиях	61,6	6
Право на информированный отказ от медицинского вмешательства	58,0	7
Право на выбор лечебного учреждения	52,7	8
Право на возмещение ущерба, причиненного при оказании медицинской помощи	52,6	9
Право на облегчение боли доступными средствами	50,5	10
Право на проведение консилиума и консультации у других специалистов	45,8	11
Право на допуск адвоката	41,2	12
Право на допуск священнослужителя	33,0	13

степенью медицинской и профилактической активности.

Гендерная характеристика сформированной совокупности представлена в 43% долей мужского населения и, соответственно, 57% долей женского населения. По уровню образования выделены группы респондентов со средним, средне-специальным, неполным высшим и высшим образованием. Наибольший удельный вес респондентов приходится на долю лиц с неполным высшим (18%) и высшим (30,5%) образованием. Социальный статус опрошенных включал такие категории, как рабочий — 33%, служащий — 27,2%, студент — 25,1%, домохозяйка или неработающий — 7,5%, а также пенсионер 4,3% и учащийся — 3,9%.

В основном блоке анкеты был представлен перечень законодательно закрепленных прав граждан в области охраны здоровья, которые с позиции социальной значимости и юридического обоснования подразделялись на четыре основных категории. С учетом предлагаемых подходов выделены категории конституционного права, осуществляющего как прямое, так и опосредованное регулирование деятельности системы здравоохранения и охраны здоровья граждан в РФ; общего права, связанного с охраной здоровья и возможностью получения медицинской помощи, представленного в различных отраслевых законодательных актах; прав застрахованных, закрепленных в законе об обязательном медицинском страховании граждан в РФ; и прав пациентов — лиц, непосредственно выступающих в роли потребителей медицинской услуги.

Результаты и обсуждения

Полученные результаты свидетельствуют о достаточном уровне информированности респондентов о правовой регламентации охраны здоровья населения в целом и непосредственно о правах пациентов при обращении их за медицинской помощью (табл. 1).

Наиболее известными правами по результатам, полученным в ходе анкетирования, являются общие права, связанные с получением медицинской помощи,

в частности это право на участие в обязательном и добровольном медицинском страховании и право выбора врача, а также права пациентов — право на информацию о состоянии своего здоровья и право на гуманное и уважительное отношение со стороны медицинского персонала.

При проведении более детального анализа выявлено, что уровень правовой грамотности зависит от ряда социальных характеристик: возраста, пола, уровня образования. Так, при определении наличия связи между возрастом и степенью осведомленности о правах в области охраны здоровья, установлена сильная обратная зависимость ($r = -0,76$, $p < 0,05$). Наибольшая осведомленность по данной проблеме характерна для возрастной группы 20-29 лет, также достаточно высок уровень правовой информированности в возрастных группах 30-39 и 40-49 лет. В старших возрастных группах степень правовой информированности статистически значимо ниже. При расчете коэффициента корреляции между уровнем правовой информированности по отдельным группам прав и возрастом опрошенных выявлена такая же тенденция. Так, установлена обратная сильная зависимость между возрастом опрошенных и уровнем правовых знаний прав, связанных с получением медицинской помощи ($r = -0,76$, $p < 0,05$), прав застрахованных ($r = -0,73$, $p < 0,05$), прав пациентов ($r = -0,857$, $p < 0,001$). В целом, полученные результаты можно объяснить большей активностью указанных возрастных групп (20 — 49 лет), с одной стороны, проявляющейся в форме медицинской активности (необходимостью обращения за медицинской помощью), с другой стороны — гражданской активностью. Лица данных возрастных групп, обладая большим объемом правовых знаний, более активно будут отстаивать свои права в сфере охраны здоровья. С этой точки зрения данная категория пациентов представляет собой группу риска по предъявлению исковых требований гражданско-правового характера при факте нарушения их права в области охраны здоровья.

Выявленные различия по уровню правовой информированности респондентов с учетом пола свидетельствуют о гендерном распределении изучаемого признака ($r = 0,77$, $p < 0,001$). Более осведомлены в вопросах права об охране здоровья женщины. Эта тенденция определяется и при определении объема правовых знаний отдельных категорий права: общих прав, прав, связанных с получением медицинской помощи, прав застрахованных, прав пациентов. Уровень правовой информированности женщин в 1,5-2 раза выше при оценке их знаний по каждой отдельной группе прав, регламентирующих права граждан в области охраны здоровья.

Уровень образования оказывает непосредственное влияние на степень правовой грамотности. В исследовании принимали участие лица со средним, средне-специальным, средне-техническим, незаконченным высшим и высшим образованием. Установлена прямая сильная зависимость между уровнем образования и объемом правовых знаний в сфере охраны прав граждан ($r = +0,942$, $p < 0,001$). При определении влияния образования на уровень знания отдельных категорий права результаты идентичны. Так, полученные коэффициенты корреляции подтверждают наличие прямого сильного влияния уровня образования на знание общих прав в сфере охраны здоровья ($r = +0,828$, $p < 0,05$), прав застрахованных ($r = +0,789$, $p < 0,05$), прав пациентов ($r = +0,935$, $p < 0,05$).

Социальный статус, как одна из характеристик, являющихся факторным признаком при определении группы риска по возможности предъявления исковых требований со стороны пациентов, также подвергался количественной оценке. Наибольшей информацией о правах в области охраны здоровья располагают такие категории, как служащие — 62,1 на 100 опрошенных называют весь перечень прав; рабочие — 60,2 на 100 опрошенных и студенты — 54,9 на 100 опрошенных со-

ответственно. При этом установлена прямая сильная зависимость между социальным статусом и уровнем правовой информированности респондентов о правах в области охраны здоровья ($r = + 0,829, p < 0,05$), как по основной категории прав, так и по отдельным группам: правам застрахованных ($r = +0,824, p < 0,05$) и правам пациентов ($r = +0,789, p < 0,001$).

Таким образом, полученные результаты во многом коррелируют и дополняют данные, полученные при проведении целевого исследования Васильевой с соавт. (2004) [1]. Авторами исследования установлено, что одними из факторов, влияющих на адекватность медицинской помощи и удовлетворенность пациентов, являются возраст пациента ($r = -0,65$) и уровень информированности пациента об услугах и правах при медицинском обслуживании ($r = + 0,7$).

С точки зрения респондентов, принимавших участие в исследовании, наиболее значимыми правами в области охраны здоровья являются законодательно закрепленное право на информацию о состоянии своего здоровья (71,3 на 100 опрошенных) и право на гуманное и уважительное отношение со стороны медицинского персонала (67,7 на 100 опрошенных). Такой выбор, на наш взгляд, является не случайным, поскольку, по данным страховых медицинских организаций, нарушение именно этих прав чаще всего регистрируется в качестве причин обращения граждан. Ранжирование степени значимости отдельных прав в области охраны здоровья с позиции граждан, выступающих в роли субъектов права, представлена в табл. 2.

Таблица 2

Степень значимости для граждан отдельных прав в области охраны здоровья (на 100 опрошенных)

Категория права	Значение показателя (на 100 опрошенных)	Ранг
Право на информацию о состоянии своего здоровья	71,3	1
Право на гуманное и уважительное отношение со стороны медицинского персонала	67,7	2
Право на информированное согласие на медицинское вмешательство	53,0	3
Право на возмещение ущерба, причиненного при оказании медицинской помощи	46,6	4
Право на выбор врача	43,3	5
Право на выбор лечебного учреждения	42,6	6
Право участие в обязательном и добровольном медицинском страховании	41,5	7
Право на лечение, обследование и содержание в соответствующих санитарно-гигиенических условиях	40,1	8
Право на облегчение боли доступными средствами	38,3	9
Право на информированный отказ от медицинского вмешательства	33,0	10
Право на проведение консилиума и консультации других специалистов	23,0	11
Право на доступ адвоката	18,2	12
Право на допуск священнослужителя	11,4	13

С целью изучения сформированного уровня правовых знаний среди населения респондентам предлагалось указать необходимые дополнительные категории прав граждан в области охраны здоровья, которые должны быть закреплены законодательно. Полученные результаты косвенно указывают на то, что правовая культура населения в целом сформирована не достаточно, поскольку в большинстве случаев в качестве дополнительных прав респонденты отметили права, закрепленные в законодательстве, такие как право вы-

бора врача, право на получение информации о состоянии своего здоровья, право на гуманное обращение. Вместе с тем, выбор именно этих категорий прав можно связать с их значимостью для пациентов вследствие недостаточной степени их реализации при обращении за медицинской помощью.

Основными источниками правовых знаний являются, по данным опроса, средства массовой информации (71,3%), вторым по значимости источником является обмен информации со знакомыми (54,5%). В качестве дополнительных источников информации респонденты называют Интернет (24,7%), чтение периодических медицинских изданий (24,3%) и чтение специальной юридической литературы (20,4%). Обращает на себя внимание тот факт, что информация, предоставляемая медицинскими организациями, вообще не фигурирует в качестве источника правовых знаний. Можно говорить о том, что информационное сопровождение, осуществляемое медицинскими организациями, выступающими в роли исполнителей медицинских услуг, либо недостаточно по объему предлагаемой информации, либо не отвечает требованиям «Закона о защите прав потребителей», обязывающего производителя услуги предоставлять достоверную и полную информацию об условиях, перечне, стоимости и непосредственных исполнителях. Суммарный показатель 44,7% на 100 опрошенных, свидетельствующий о явном интересе граждан к вопросу изучения своих прав с использованием специальных источников — юридической литературы и периодических медицинских изданий, указывает на потребность граждан в подобного рода информации и тенденцию к повышению уровня их правовой информированности.

Соблюдение максимально возможной безопасности пациентов является одной из основных проблем, возникающих при внедрении современных технологий в управлении качеством процесса оказания медицинской помощи. В настоящее время отсутствуют общепринятые определения таких понятий как «безопасность пациента», «врачебная ошибка», «несчастный случай», недостаточно изучены факторы, влияющие на безопасность больных. При проведении исследования одной из задач являлась определение рисков в системе управления качеством медицинской помощи со стороны медицинского персонала. Респондентам предлагалось ответить на вопрос о том, всегда ли врачебная ошибка связана с виновными действиями врача. Полученные результаты свидетельствуют о достаточно адекватной оценке пациентами действий медицинских работников. Только каждый четвертый опрошенный связывает наличие негативных последствий при получении медицинской помощи с виновными действиями врача; 75,2% считают врачебную ошибку следствием добросовестного заблуждения врачебного персонала и указывают на необходимость наличия у пациентов обязанностей, таких как соблюдение назначений врача, соблюдение правил внутреннего распорядка медицинской организации и уважительного отношения к медицинскому персоналу.

Возникновение негативных последствий при обращении за медицинской помощью в результате врачебных ошибок А.С. Чумаков с соавт. (2009) связывают с вопросами качества профессиональной деятельности, на которые оказывают влияние как объективные, так и субъективные факторы [6]. В проводимом исследовании нами была предпринята попытка определения возможных причин нарушения прав пациентов с учетом их деления объективные и субъективные факторы. В качестве субъективных, управляемых причин нарушения прав граждан в области охраны здоровья нами учитывалась оценка респондентов этико-деонтологических аспектов поведения медицинского персонала. По мнению респондентов, чаще всего эти причины могут являться нарушением таких прав граждан, как право на сохранение врачебной тайны (1 ранговая позиция), право на гуманное и уважительное отношение со сторо-

Распределение возможных причин нарушения прав пациентов (на 100 опрошенных)

№	Категория права	Возможные причины нарушения прав пациентов			
		Ограничение ресурсных возможностей		Нарушение этических норм	
		Значение показателя (на 100 опрошенных)	Ранг	Значение показателя (на 100 опрошенных)	Ранг
1	Гуманное и уважительное отношение со стороны персонала	-	-	14,75	2
2	Выбор врача, с учетом согласия	13,7	1	4,3	12
3	Соблюдение санитарно-гигиенических норм	12,6	2	5,5	9
4	Проведение консультаций других специалистов	13,1	3	2,8	13
5	Облегчение боли доступными средствами	12,1	4	4,4	11
6	Сохранение врачебной тайны	3,1	12	14,8	1
7	Согласие на медицинское вмешательство	5,8	7,5	8,7	5
8	Отказ от медицинского вмешательства	4,5	10	9,7	4
9	Получение информации о своих правах и обязанностях	3,5	11	11,2	3
10	Получение медицинской помощи по ДМС	10,6	5	4,6	10
11	Возмещение ущерба, причиненного при оказании медицинской помощи	9,9	6	5,6	8
12	Допуск адвоката	5,8	7,5	7,0	6
13	Допуск священнослужителя	5,1	9	6,6	7

ны медицинского персонала (2 ранговая позиция), право на информацию о своих правах и обязанностях (3 ранговая позиция). В качестве возможных объективных причин нарушения прав респондентам предлагалось оценить влияние ограничения ресурсного обеспечения медицинских учреждений. Полученные результаты свидетельствуют, что данная категория причин чаще обуславливает нарушение следующих видов прав: право выбора врача, право на облегчение боли доступными средствами и право на получение медицинских услуг по полису добровольного медицинского страхования (табл. 3).

В целом распределение субъективных и объективных факторов, выступающих в качестве потенциальных причин возникновения дефектов при оказании медицинской помощи, соотносится в равных пропорциях (50:50). Такое соотношение свидетельствует о возможной коррекции процесса оказания медицинской помощи и степени удовлетворенности пациентов. В прикладном значении установление возможных причин возникновения дефектов позволяет рассматривать их в качестве рисков и воздействовать на них в процессе оказания медицинской помощи, достигая при этом более высокого показателя социальной удовлетворенности и качества медицинского обслуживания.

С позиции концептуального подхода, предложенного А.С. Чумаковым (2009), учитывающего комплекс факторов, оказывающих влияние на формирование удовлетворенности потребителей медицинских услуг их качеством и направленного на улучшение системы обеспечения качества медицинских услуг, уровень правовой грамотности пациентов можно отнести к «факторам, возникающим в связи с состоянием характеристик

потребителей медицинских услуг», и оказывающим, таким образом, влияние на удовлетворенность как непрерывный многокомпонентный процесс формирования мнения населения о медицинской помощи, развивающийся в пространстве и во времени под влиянием факторов, взаимодействующих между собой [6]. Изучение факторной обусловленности причин нарушения прав граждан в области охраны здоровья может являться основой для формирования модели управления качеством медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования с учетом выявленных рисков, что является особенно актуальным в свете нового законодательства об охране здоровья граждан, характеризующегося расширением объема прав населения и выраженной социальной направленностью правовых норм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Т.П. и др. Методологические подходы к управлению факторами, определяющими адекватность медицинской помощи // Экономика здравоохранения. — 2004. — № 2. — С. 27-30.
2. Воропаев А.В., Воропаева И.В., Исаев Ю.С., Малов И.В. Медицинское право — актуальная потребность российского здравоохранения // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2004. — Т. 43. №2. — С. 105-108.
3. Максикова Т.М., Губин Д.Г., Калягин А.Н., Агапитов А.Е. Обеспечение контроля качества медицинской помощи в центрах здоровья // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2010. — Т. 99. №8. — С. 120-123.
4. Петрова Н.Г. Мнение пациентов как важный критерий качества медицинской помощи // Проблемы управ-

5. Филатов В.Б. Информированность и правозащитная активность пациентов // Заместитель главного врача. Лечебная работа и медицинская экспертиза. — 2007. — № 16. — С. 18-28.
6. Чумаков А.С. Методологические и методические основы комплексного исследования удовлетворенности потребителей медицинских услуг их качеством и условиях ОМС // Проблемы управления здравоохранением. — 2009. — №2 (44). — С. 23-30.
7. Ходакова О.В. Анализ обращений граждан в системе обязательного медицинского страхования как инструмент урегулирования конфликтных ситуаций на досудебном этапе // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2013. — Т. 118. №4. — С. 138-141.

Информация об авторах: Ходакова Ольга Владимировна — к.м.н., доцент кафедры, e-mail: hodakova.ov@mail.ru, тел. (3022) 324362, 672090, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, 39а;

Шильникова Наталья Федоровна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, тел. (3022) 354187.

ЮБИЛЕИ

КОРЫТОВ ЛЕОНИД ИННОКЕНТЬЕВИЧ
(к 70-летию со дня рождения)

KORYTOV LEONID INNOKENTIEVICH
(on the 70th anniversary since birth)



Л.И. Корытов родился в селе Дырестуй Джидинского района Бурятской АССР в многодетной семье 28 августа 1943 года. После окончания школы он поступил в Иркутский мединститут на стоматологический факультет. В 1965 году, после завершения обучения, был зачислен в аспирантуру на кафедру нормальной физиологии человека. Корытов Л.И. был активным членом СНК кафедры, много времени уделял экспериментальной работе с животными, успешно участвовал в различных студенческих научных конференциях. В 1969 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Влияние дикорастущих ягод сизой жимолости и голубики на желудочную секрецию и газообмен», а в 1992 году — докторскую на тему «Центральные и периферические механизмы адаптации организма при воздействии органических растворителей». С 1968 года работал в должности ассистента кафедры, с 1971 — старшего преподавателя. В 1978 году ему было присвоено звание доцента, а в 1993 г. — профессора. С 1994 года Л.И. Корытов заведует кафедрой нормальной физиологии ИГМУ.

С 1978 по 1981 год работал преподавателем-экспертом по физиологии и заведующим кафедрой теоретических дисциплин медицинского факультета Конакрийского университета (Республика Гвинея-Бисау). В течение 2-х лет (1985-1987) был заместителем декана стоматологического факультета, членом специализированного совета по защите диссертаций при СО РАН.

Л.И. Корытов является научным руководителем комплексной научной проблемы «Системные механизмы стресса и пути его коррекции», председателем проблемной комиссии по адаптации, членом Ученых советов ИГМУ и стоматологического факультета. Подготовил 3 доктора и 8 кандидатов наук. Является автором 184 печатных работ, 12 учебных пособий, учебника «Медицинская физиология» на французском языке, 3 монографий, 2 изобретений, 12 рацпредложений. Награжден почетными знаками «Изобретатель СССР» и «Отличник здравоохранения Монголии», медалью И.П. Павлова Физиологического общества при РАН за большой вклад в изучение физиологии адаптации и висцеральных систем. Участвовал в работе шести съездов физиологического общества им. И.П. Павлова и ряда международных симпозиумов. Является председателем Иркутского отделения республиканского физиологического общества имени И.П. Павлова, членом диссертационного совета при ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, общественного совета по проблемам противодействия распространению наркомании среди населения Иркутской области при губернаторе Иркутской области.

Леонид Иннокентьевич много времени уделяет организации учебно-воспитательного процесса, улучшению материально-технического обновления кафедры. За время своего руководства Л.И. Корытов сумел не только сохранить основы преподавания классической физиологии человека, теории и практики экспериментальной работы с животными, заложенные профессором А.И. Никитиным, но приумножить и поднять на современный уровень проведение научных исследований и преподавание курса нормальной физиологии человека в ИГМУ.

Коллектив кафедры нормальной физиологии, ректорат, сотрудники и студенты ИГМУ, редакционная коллегия «Сибирского медицинского журнала (Иркутск)», все друзья и ученики от всей души поздравляют Леонида Иннокентьевича со знаменательной датой и желают крепкого здоровья, счастья, творческих успехов!