

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

4

ИЮНЬ

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 21.06.2013

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

№ 4

ИЮНЬ

2013

ТОМ 119

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

<i>Архипкин С.В., Кох И.А., Горбунов Н.С., Горбунов Д.Н., Залевский А.А., Чикун В.И., Шеховцова Ю.А.</i>	
Исследования, применяемые в диагностике смерти от патологии сердечно-сосудистой системы	5
<i>Быков Ю.Н., Смолин А.И.</i> Лечение и реабилитация больных миастенией	7
<i>Рыбалко В.О., Собенников В.С., Аитов К.А.</i> Непсихотические психические расстройства и приверженность к лечению высокоактивной антиретровирусной терапией у ВИЧ-инфицированных	10
<i>Новикова М.А., Пушкарев Б.Г., Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Гольдберг О.А.</i> Механизмы влияния свинцовой интоксикации на сердечно-сосудистую систему (сообщение 2)	15
<i>Усольцев И.Н., Леонова С.Н., Никифоров С.Б., Пушкарев Б.Г.</i> Использование металлов в травматологии и ортопедии: история вопроса	18
<i>Пинский С.Б., Белобородов В.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В.</i> Актуальные проблемы в терминологии и классификации нейроэндокринных опухолей	23
<i>Енисеева Е.С.</i> Гепарининдуцированная тромбоцитопения	27

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Тонких Ю.Л., Цуканов В.В., Бронникова Е.П., Штыгашева О.В.</i> Липидный состав желчи у коренного и пришлого населения Хакасии при заболеваниях желчевыводящих путей	30
<i>Верхозина Т.К., Итполитова Е.Г., Цысляк Е.С.</i> Рефлексотерапия болевых синдромов при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника	32
<i>Колмацуй И.А., Барабаш Л.В., Левицкий Е.Ф.</i> Цирканнуальная динамика клинико-лабораторных показателей у больных хроническим простатитом	33
<i>Емельянова А.Н., Витковский Ю.А.</i> Генетический полиморфизм IL-10 и CRP у больных с циррозом печени вирусной этиологии	39
<i>Белоголов А.В., Лалетин В.Г., Барышников Е.С., Маточкин В.В., Ищенко А.А.</i> Метод профилактики кровотечения при эндоскопической резекции слизистой желудка	41
<i>Муравьева Н.Г., Савченко А.А., Манчук В.Т.</i> Особенности метаболизма лимфоцитов крови у детей с разными типами дисфункции желчного пузыря	43
<i>Фефелова В.В., Струч С.В., Овчаренко Е.С., Ермошкина А.Ю.</i> Здоровье и метаболизм клеток иммунной системы в период острой адаптации и в конце учебного года у первоклассников, занимавшихся по разным школьным программам	46
<i>Лалетин В.Г., Белоногов А.В., Димов А.А., Осипова Е.А.</i> Лазерная и фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи	48
<i>Хантакова Е.А.</i> Анемический синдром у больных сахарным диабетом 1 типа при диабетической нефропатии	51
<i>Гуцол Л.О., Трубникова Т.И., Колесниченко Л.С., Гаврилов С.С.</i> Диагностическая ценность капиллярного электрофореза белков сыворотки крови и мочи у пациентов с множественной миеломой	54
<i>Мазуров В.И., Авлохова С.Р.</i> Исследование влияния терапии ритуксимабом на показатели активности воспаления и качество жизни у больных ревматоидным артритом	56
<i>Солонго Х., Наранцэцэг Ж., Наранцэцэг Б., Гомбосурэн Б., Амбага М.</i> Исследование висцерального жира у больных хронической обструктивной болезнью лёгких	60
<i>Насонова М.В., Лузгарев С.В., Бураго А.Ю., Доронина Н.В., Ежов А.Ю., Кудрявцева Ю.А.</i> Тканевая реакция на имплантацию различных биодеградируемых мембран в эксперименте	63
<i>Меринова Н.И., Козлова Н.М., Колесниченко Л.С., Сулова А.И., Ясько М.В., Егорова И.Э., Бахташова В.И., Булавинцева О.А., Леонова З.А.</i> Малоновый диальдегид и система глутатиона в крови у больных хроническим панкреатитом в зависимости от длительности заболевания	67
<i>Чмелевская Н.В., Илларионова Е. А., Федорова Г.А.</i> Высокоэффективная жидкостная хроматография в анализе таблеток «Пикамилон»	69
<i>Бутавин Н.Ю., Зубарева Г.М.</i> Влияние глицина, аланина и их смеси на водный компонент модельных растворов	71
<i>Горбунов Н.С., Мишанин М.Н., Залевский А.А., Русских А.Н., Шеховцова Ю.А., Клак Н.Н., Горбунов Д.Н., Шабоха А.Д.</i> Ретикулярная строма толстой кишки человека	74
<i>Багадаева Е.Ю.</i> Дисперсия QT и QTc у больных с острым коронарным синдромом спустя один час после реперфузии миокарда	76
<i>Усанова И.Ю., Козлова Н.М., Лях Г.П.</i> Особенности трехчасовой рН-метрии у пациентов молодого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и избыточной массой тела	79
<i>Козлова А.В., Витковский Ю.А., Терешков П.П., Козлов С.А., Максименя М.В.</i> Влияние контактной коррекции при миопии на содержание в слезной жидкости сосудисто-эндотелиального фактора роста и его растворимых форм рецепторов I типа, II типа	82
<i>Проноза А.В., Калинина О.Б., Долгих В.Т., Степанов А.С., Коржук О.В.</i> Оптимизация тактики оказания анестезиологической помощи в оперативной неинфекционной гинекологии	85
<i>Белобородов В.А., Олифирова О.С.</i> Прогноз рецидивного зоба	89

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Монгуш Х.Д., Ондар А.Б., Чылбак-оол Р.Ч. Инсульт у лиц трудоспособного возраста в Республике Тыва 91
Ростова Н.Б., Порсева Н.Ю. Порядок назначения, выписывания и отпуска лекарственных препаратов.
Существующая практика: мнение фармацевтических работников 94

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

- Широкоступ С.В., Халяпин Е.Б., Сафьянова Т.В. Некоторые характеристики развития эпидемического процесса краснухи в Алтайском крае на современном этапе 96
Савченков М.Ф., Астафьев В.А., Попкова С.М., Ракова Е.Б., Анганова Е.В., Степаненко Л.А. Актуальные направления профилактической работы в Сибири 98

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

- Зыкова И.Д., Ефремов А.А., Нарчуганов А.Н. Компонентный состав эфирного масла корней пастернака лесного по данным хромато-масс-спектрометрии 102
Жданова Г.О., Вятчина О.Ф., Быбин В.А., Стом Д.И., Федосеева Г.М. Использование *Saccharomyces cerevisiae* для оценки биологической активности лекарственных препаратов 104
Еруулт Ч., Наранхажид М., Чойжамц Г., Пурэвдорж И. Молекулярно-генетическое исследование *Dasiphora fruticosa* растущего в Монголии 106
Горячкина Е.Г., Буинов М.В., Федосеева Г.М. Товароведческие показатели сырья золотарника даурского 110

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

- Ахмедов В.А., Сезина И.А., Кузовкин А.Н., Керученко А.Л. Редкий случай метастатического поражения сердца как проявления злокачественного новообразования почки 113
Онопко В.Ф., Аргунов А.В., Чемезов А.П. Особенности течения воспалительных заболеваний уrogenитального тракта у мужчин при условно-патогенной микрофлоре 115
Пономаренко Е.Н., Савватеева В.Г., Васильева Е.И., Наумова Е.С. Динамика неврологических симптомов при детском церебральном параличе у детей в процессе реабилитации в условиях закрытых детских учреждений 116
Шведова М.В., Дамбаев Г.Ц., Вусик А.Н., Гонтар В.Э., Просекина Н.М., Гуляев В.М., Попов А.М. Новый способ хирургического лечения хронического стерномедиастинита с использованием имплантата из никелида титана 119

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Окладников В.И., Быков Ю.Н., Васильев Ю.Н. Новые симптомы и синдромы патологии нервной системы, описанные сотрудниками кафедры нервных болезней Иркутского государственного медицинского университета 122
Шевченко Е.В., Коржув А.В. Изучение гамма-излучения радиоактивных веществ, находящихся в почве как материал для последующей оценки вероятности различных заболеваний в СССР, США и в Европе в 50-е гг. XX века: исторический ракурс 123

ЛЕКЦИИ

- Верлан Н.В. Новые лекарственные формы нестероидных противовоспалительных препаратов — улучшенная эффективность и безопасность 127
Усова Н.Ф., Усов Л.А. К проблеме предрака в стоматологии 129

ПЕДАГОГИКА

- Неделько Н.Ф., Исаев Ю.С. Внедрение некоторых инновационных технологий в учебный процесс на кафедре судебной медицины (психолого-педагогический аспект) 132

АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

- Ходакова О.В. Анализ обращений граждан в системе обязательного медицинского страхования как инструмент урегулирования конфликтных ситуаций на досудебном этапе 137
Колядо Е.В., Лазарев В.С., Перфильев А.А. Особенности административных правонарушений, выявленных в процессе лицензионного контроля медицинских и фармацевтических организаций 140

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

- Калягин А.Н., Антипова О.В., Янышева А.В., Гуляева Л.М. VI съезд ревматологов России (14-17 мая 2013, Москва) 114

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© АРХИПКИН С.В., КОХ И.А., ГОРБУНОВ Н.С., ГОРБУНОВ Д.Н., ЗАЛЕВСКИЙ А.А., ЧИКУН В.И., ШЕХОВЦОВА Ю.А. — 2013
УДК 616.1-07-036.7

ИССЛЕДОВАНИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ДИАГНОСТИКЕ СМЕРТИ ОТ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Сергей Викторович Архипкин¹, Ирина Андреевна Кох¹, Николай Станиславович Горбунов^{1,2}, Дмитрий Николаевич Горбунов¹, Анатолий Антонович Залевский¹, Владимир Иванович Чикун¹, Юлия Александровна Шеховцова¹
(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; ²НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор — член-корр. РАМН, проф. В.Т. Манчук)

Резюме. В настоящей статье проанализирована отечественная и зарубежная литература, содержащая информацию об исследованиях, посвященных диагностике и дифференциальной диагностике смерти от различных патологий сердечно-сосудистой системы. Выделены ключевые направления в использовании этих методик для изучения постморальных морфологических изменений сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: гистологическое исследование, миокард, смерть.

STUDIES USED IN DIAGNOSIS OF CARDIOVASCULAR DEATH

S.V. Arhipkin¹, I.A. Koh¹, N.S. Gorbunov^{1,2}, D.N. Gorbunov¹, A.A. Zalevskiy¹, V.I. Chikun¹, Ju.A. Shehovcova¹
(¹Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky;
²Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russia)

Summary. In the paper the domestic and foreign literature, containing the information of the researches, devoted to the diagnosis and differential diagnosis of death from various pathologies of the cardiovascular system has been analyzed. This review presents the key trends in the use of these techniques for the study of postmortem morphological changes in the cardiovascular system.

Key words: histology, myocardium, death.

Резкое ухудшение демографической ситуации в России все чаще становится предметом обсуждения, в связи с тем, что большое количество судебно-медицинских исследований групп составляет смерть от различных соматических заболеваний [6]. В структуре причин смертности населения РФ, анализируемой в судебной медицине, большое место занимает скоропостижная и внезапная смерть, причем болезни сердечно-сосудистой системы занимают в данной структуре одно из ведущих мест. По данным Госкомстата, смертность от болезней системы кровообращения в нашей стране остается самой высокой в мире — 57,1% [17, 30].

Некоторые зарубежные ученые предполагают, что ишемическая болезнь сердца возникает еще во внутриутробном периоде, и развивается в результате изменений в процессах плацентации, которые осуществляют регуляцию питания плода [31].

Известно, что смертность от заболеваний сердца прямо коррелирует с изменением погодных условий (температурой воздуха, выраженностью осадков) и обратно коррелирует с изменением скорости ветра [3]. Несмотря на широкие диагностические возможности, в практике врачей клиник нередко встречаются случаи смерти лиц с труднодиагностируемой сердечной патологией, которая зачастую диагностируется только после секционного исследования [27]. Так, характерными морфологическими признаками смерти от заболеваний сердца являются гипогидратация вещества головного мозга, повышенный мозговой импеданс, резкое снижение индекса проходимости коронарных артерий сердца и преимущественно ареактивное поражение стволовых ядер головного мозга [4]. Проведенные морфометрические и иммуногистохимические исследования гипоталамуса, полученного при аутопсии лиц, страдавших хронической сердечной недостаточностью, показали, что при данном заболевании происходит увеличение объема ядер нейросекреторных нейронов, что в свою очередь является причиной возрастания уровня вазопрессина в крови. Это подтверждает клинические данные о повышенном содержании в крови вазопрессина у лиц, страдающих хронической сердечной недостаточ-

ностью (ХСН) [25]. Описаны результаты проведенного кристаллографического исследования спинно-мозговой жидкости при наступлении смерти от ИБС. Признаком смерти от этой патологии можно считать образование «дорожки» поверх фоновых кристаллов звездчатой формы [26].

При патоморфологическом исследовании состояния миокарда решающую роль играет поляризационная микроскопия, но морфологическая идентификация затруднена из-за крайне малого промежутка времени от начала болевого синдрома до наступления смерти. При острых формах ИБС интерес представляет взаимосвязь между макро- и микроскопическими изменениями миокарда [7, 21]. До недавнего времени четкие характеристики состояния кардиомиоцитов при фазово-контрастной и поляризационной микроскопии отсутствовали, что усложняло работу судебно-медицинских экспертов при диагностике причины смерти, в связи с чем был описан ряд типичных изменений кардиомиоцитов мужчин первого и второго периодов зрелого возраста, умерших от различных видов кардиальной патологии. Так же описаны морфологические повреждения в миокарде у лиц, погибших от кардиальной патологии, являющиеся следствием нарушения проведения возбуждения в миокарде, и в частности в различных его участках. Эти изменения могут указывать на остановку сердца в результате рефлекторных воздействий, в том числе повреждений, не состоящих в причинно-следственной связи с наступлением смерти при тех или иных обстоятельствах [10, 11].

Как показало изучение динамики аутолиза кардиомиоцитов при острых формах ишемической болезни сердца — острой коронарной недостаточности и остром инфаркте миокарда (в донекротической стадии) при 7, 20 и 37°C, аутолиз складывается из трех этапов, начиная с распада ядра, продолжаясь аутолизом участков релаксации и завершается процессом распадом структурных повреждений III степени. Повышение температуры с 7 до 20°C сокращает сроки аутолиза на $\frac{1}{3}$, а до 37°C — в 9 раз [9, 23, 24]. Известно, что смерти от острой коронарной недостаточности (ОКН) и острого инфар-

кта миокарда (ОИМ) предшествует генерализованный спазм коронарных и интрамуральных артерий, отек стромы миокарда. При световой микроскопии отмечается расширение межмышечных расстояний и ядерный полиморфизм кардиомиоцитов. При поляризационной микроскопии для ОКН характерны контрактуры кардиомиоцитов третьей степени, а для ОИМ — сочетание контрактур третьей степени с глыбчатым распадом и миоцитолозом [22, 28].

Для решения задач по патоморфологической диагностике ушибов сердца была разработана и предложена морфологическая классификация признаков поражения эндокарда и приведена дифференциально-диагностическая таблица изменений миокарда при ушибах сердца и ИБС, так же классификация патоморфологических признаков при ушибах сердца [15].

В.П. Новоселовым и С.В.Савченко проведено секционное исследование 37 трупов, разделенных на две группы. В первую группу вошло 17 наблюдений погибших от травмы грудной клетки, сопровождавшейся изолированным ушибом сердца вследствие удара тупым твердым предметом в проекции сердца. Во вторую группу (контроля) вошло 20 человек, скончавшихся (скоропостижно) от ИБС в виде атеросклеротического кардиосклероза. Авторами было проведено исследование фрагментов сердца на микроскопе. Патоморфология эндокарда была представлена изменениями его рельефа, структурным расположением отдельных групп мышечных волокон выше уровня его поверхности, кровоизлияниями, тромбами, разрывами и разрушением внутренней оболочки сердца. Для диагностики ушиба сердца было проведено морфогистохимическое исследование миокарда человека с ушибом сердца для выяснения причины фибрилляции желудочков при альтернативной недостаточности миокарда. Были выявлены изменения ионов кальция в тканях миокарда, что и является обоснованием фибрилляции желудочков сердца [14, 16].

В литературе описаны исследования, которые показали, что использование комплекса биохимических методов, применяемых в судебной биохимии — исследование концентрации глюкозы крови, взятой из полостей сердца, активности лактатдегидрогеназы в тканях миокарда и других дают возможность быстро и качественно провести дифференциальную диагностику смерти вследствие ИБС. В частности, на основании проведенных макро-, микроскопических и биохимических методов исследования были выявлены наиболее информативные признаки для дифференциальной диа-

гностики ИБС и алкогольной кардиомиопатии. Данные признаки оформлены в виде «правил», что облегчает диагностику. Для посмертной диагностики алкогольной кардиомиопатии в судебно-медицинской практике используют гистохимическое определение в ткани миокарда активности алкогольдегидрогеназы, активность которой будет снижена, в отличие от ИБС. Несмотря на неспецифический характер гистопатологических проявлений данной патологии некоторые исследователи используют для прижизненной диагностики алкогольной кардиомиопатии эндомиокардиальную биопсию, при этом наблюдаются гипертрофия миоцитов в миокарде и очаговые лимфоцитарные инфильтраты [1, 2, 5, 8, 32]. Описаны клинико-морфологический анализ случаев ненасильственной смерти людей, умерших от острой сердечной недостаточности и определены гистологические и иммуноморфологические критерии острой ишемии в кардиомиоцитах, отражены повреждения в миокарде, которые и служат причиной смерти [21].

В последнее время в России регистрируется увеличение числа смертности от отравления алкоголем и его суррогатами. Особую сложность представляет дифференциальная диагностика смерти от ишемической болезни сердца со смертью вследствие отравления алкоголем. В.А. Породенко и В.Т. Корхмазов предложили комплексное судебно-химическое, морфометрическое и патоморфологическое исследование с гистохимическим изучением активности алкогольоксилирующих ферментных систем во внутренних органах. Данное исследование позволяет значительно расширить возможности диагностики и объективизирует экспертные выводы [18, 19]. Так же, изучены и показаны морфологические различия смерти от острого отравления алкоголем от алкогольной кардиомиопатии и ИБС на фоне алкогольного опьянения [20].

Весьма часто, в практике врача судебно-медицинского эксперта встречаются и различные пороки сердца. Они составляют до 25% от всех смертей, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы [12, 29]. Течение любого порока сердца осложняет атеросклероз, что требует тщательной дифференциальной диагностики для определения первопричины поражения сердца [13].

На данный момент разработка инновационных методов диагностики причин смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы является весьма востребованной. Ввиду сказанного представляется перспективным исследование особенностей морфологии сердца и тела лиц, причиной смерти которых явились различные патологии сердечно-сосудистой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асташкина О.Г., Власова Н.В. Значение биохимических исследований в практике судебно-медицинской экспертизы // Суд. мед. эксперт. — 2008. — №4. — С. 19-22.
2. Асташкина О.Г., Власова Н.В. Способ дифференциальной диагностики смерти от ишемической болезни сердца и алкогольной кардиомиопатии с использованием диагностических коэффициентов // Суд. мед. эксперт. — 2008. — № 5. — С. 12-15.
3. Афанасьева Г.Н., Панова Т.Н., Дедов А.В. Влияние некоторых метеорологических факторов на смертность от осложненных артериальной гипертензии в Астраханской области за период 1983-2005 гг. // Суд. мед. эксперт. — 2010. — №5. — С. 10-12.
4. Богомолов Д.В., Таборов Ю.Г., Баранова М.Я. и др. Новые критерии диагностики скоропостижной сердечной смерти в судебной медицине // Суд. мед. эксперт. — 2007. — № 4. — С. 16-19.
5. Быстрова Е.И. Алкогольоксилирующие ферментные системы в судебно-медицинской диагностике скоропостижной смерти от алкогольной кардиомиопатии и ишемической болезни сердца: Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 22 с.
6. Зайратьянц О.В. Анализ смертности, летальности, числа аутопсий и качества клинической диагностики в Москве за последнее десятилетие (1991-2000): Методические рекомендации. — М., 2002. — 64 с.
7. Иванов Н.И., Резник А.Г. Подходы к выбору контрольной группы при патоморфологическом исследовании сердца // Суд. мед. эксперт. — 2009. — № 4. — С. 3-7.
8. Кактурский, Л.В. Клиническая морфология алкогольной кардиомиопатии // Архив патологии. — 2009. — № 5. — С. 21-23.
9. Кактурский Л.В. Внезапная сердечная смерть: современное состояние проблемы // Архив патологии. — 2005. — № 3. — С. 8-11.
10. Капустин А.В. О морфологических особенностях расслабления кардиомиоцитов и их значении для судебно-медицинской экспертизы // Суд. мед. эксперт. — 2004. — № 5. — С. 15-18.
11. Капустин А.В. Морфологические признаки нарушения проведения возбуждения в миокарде // Суд. мед. эксперт. — 2005. — № 3. — С. 6-8.
12. Маколкин В.И. Приобретенные пороки сердца. — М.: Медицина, 1986. — 253 с.
13. Митрофанов Л.Б., Ковальский Г.Б. Морфологическая характеристика и дифференциальная диагностика заболеланый клапанов сердца // Арх. пат. — 2007. — №1. — С. 24-31.
14. Новоселов В.П., Савченко С.В., Кошляк Д.А., Воронковская М.В. Использование морфогистохимического метода диагностики ушиба сердца // Суд. мед. эксперт. — 2008. — №5. — С. 16-18.

15. Новоселов В.П., Савченко С.В. Патоморфология эндокарда и миокарда при ушибах сердца // Суд. мед. эксперт. — 2005. — № 5. — С. 3-7.
16. Новоселов В.П., Савченко С.В. Судебно-медицинская оценка патоморфологических изменений эндокарда при тупой травме грудной клетки, сопровождающейся изолированным ушибом сердца // Суд. мед. эксперт. — № 6. — 2005. — С. 3-5.
17. Пиголкин Ю.И., Сидорович Ю.В. Характеристика смертности в Российской Федерации // Суд. мед. эксперт. — 2011. — № 1. — С. 14-18.
18. Породенко В.А., Быстрова Е.И., Ильина А.В. Активность алкогольоксилирующих ферментных систем миокарда при хронической интоксикации этанолом // Кубанский научный вестник. — 2008. — №3. — С. 137-140.
19. Породенко В.А., Корхмазов В.Т. О значении комплексного исследования для диагностики смерти от острого отравления этанолом и ишемической болезни сердца // Суд. мед. эксперт. — 2011. — № 3. — С. 36-38.
20. Порсуков Э.А. К вопросу о морфологической диагностике алкогольного поражения сердца // Суд. мед. эксперт. — 2009. — № 6. — С. 21-25.
21. Порсуков Э.А. Современные морфологические критерии внезапной сердечной смерти // Суд. мед. эксперт. — 2009. — № 4. — С. 7-11.
22. Резник А.Г., Иванов И.Н. Морфология миокарда в случаях смерти от острых форм ишемической болезни сердца // Архив патологии. — 2007. — № 4. — С. 32-35.
23. Резник А.Г., Иванов И.Н. Динамика посмертного аутолиза кардиомиоцитов // Суд. мед. эксперт. — 2011. — №1. — С. 19-23.
24. Резник А.Г., Иванов И.Н. Возможности микроскопической диагностики ишемической болезни сердца при по-

смертном разложении трупов. // Теория и практика судебной медицины: Труды Петербургского общества судебных медиков. — СПб., 2007. — № 9. — С. 164-166.

25. Сивухина Е.В., Морозов Ю.Е., Йириковски Г.Ф., Гриневич В.В. Супраоптическое ядро гипоталамуса при хронической сердечной недостаточности // Суд. мед. эксперт. — 2010. — №5. — С. 7-9.
26. Солохин А.А., Гайворонская В.И., Кандауров Р.В. Кристаллизация спинно-мозговой жидкости в случаях смерти от ишемической болезни сердца и отравления этиловым алкоголем // Суд. мед. эксперт. — 2002. — № 1. — С. 3-4.
27. Соседко Ю.И., Самчук В.В., Русакова Т.И., Морозова Ю.С. Клинико-морфологические особенности миокардита со смертельным исходом // Суд. мед. эксперт. — 2005. — № 1. — С.36-38.
28. Убайдуллаева В.У., Магруппов Б.А. Сравнительная характеристика различных форм инфаркта миокарда с интервалом 30 лет // Арх. пат. — 2010. — № 2. — С. 15-20.
29. Цукерман Г.И., Скопин И.И. Сердечно-сосудистая хирургия / Под ред. В.И. Бураковского, Л.А. Бокерия. — М., 1989. — С. 383-465.
30. Шабалина Т.Н. Судебно-медицинские и медико-социальные аспекты летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний у населения работоспособного возраста // Суд. мед. эксперт. — 2008. — № 4. — С. 6-8.
31. Barker D.J.P., Larsen G., Osmond C., et al. The placental origins of sudden cardiac death // Int. J. Epidemiol. — 2012. — №41. — P. 1394-1399.
32. Piano M.R. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology // Chest. — 2002. — Vol. 121. — P. 1638-1650.

Информация об авторах: Архипкин Сергей Викторович — аспирант, e-mail: sergey1510@yandex.ru; тел. (391) 2201410; Кох Ирина Андреевна — соискатель, e-mail: imrika@mail.ru, тел. (391) 2201410; Горбунов Николай Станиславович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, e-mail: gorbunov_ns@mail.ru, тел. (391) 2201410; 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; Чикун Владимир Иванович — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой, e-mail: krsk.edu@sudmed.info, тел. (391) 2201391; Шеховцова Юлия Александровна — к.м.н., ассистент, e-mail: uyum@gambler.ru, тел. (391) 2201410.

© БЫКОВ Ю.Н., СМОЛИН А.И. — 2013
УДК: 616.74-009.17-039.31-036.1

ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ

Юрий Николаевич Быков, Александр Иванович Смолин
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра нервных болезней, зав. — д.м.н., проф. Ю.Н. Быков)

Резюме. В обзоре представлены современные данные о методах лечения миастении. Выделены особенности течения миастении, их влияние на подходы к лечению. Рассмотрены особенности лечебной тактики, направленной на предотвращение кризов. Освещены вопросы эффективности тимэктомии и реабилитации больных после оперативного вмешательства. Согласно современным представлениям, правильное ведение пациентов во время и после тимэктомии имеет существенное значение для улучшения исходов операции.

Ключевые слова: миастения, медикаментозная терапия, тимэктомия, эффективность, реабилитация.

TREATMENT AND REHABILITATION OF PATIENTS WITH MYASTHENIA GRAVIS

Y.N. Bykov, A.I. Smolin
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk)

Summary. The modern data of the methods of treatment of myasthenia gravis has been presented. Possibilities of rehabilitation after thymectomy have been studied. The efficiency of surgical treatment of myasthenia gravis have been presented in the review.

Key words: myasthenia, drug therapy, thymectomy, efficiency, rehabilitation.

Современные подходы к лечению миастении

Для подбора адекватного лечения больным миастенией необходимо учитывать особенности течения заболевания. В половине случаев заболевание манифестирует глазами симптомами, а у 80% больных эти симптомы появляются в течение первого месяца болезни. У 10% больных миастенией заболевание начинается со

слабости бульбарной мускулатуры, у 10% — со слабости в конечностях, у 10% — с общей слабости, у 1% — со слабости дыхательной мускулатуры. У 40% симптомы генерализуются, при этом генерализация симптомов в 90% этой группы пациентов происходит в течение первого года заболевания. Изолированная же глазная форма на всем протяжении заболевания наблюдается

у 15-20% больных. Чаще заболевание протекает с периодами обострения и ремиссии. Слабость достигает своего максимума в первые 3 года после начала заболевания [11,25]. Это говорит о необходимости тщательного динамического наблюдения и индивидуально подобранного лечения у неврологов при выявлении достоверного диагноза миастении. Пациент должен быть информирован о течении его заболевания, в том числе о возможных вариантах и непредсказуемых моментах, обо всех методах лечения, возможностях его эффективности и осложнений.

У больных с тяжелыми формами миастении обострение может наступить в течение нескольких часов. Если развились нарушения дыхания, следует немедленно госпитализировать пациента в отделение интенсивной терапии. Госпитализация в периоды обострения требуется больным с выраженной дисфагией, потерей массы тела и быстро прогрессирующей или выраженной мышечной слабостью. В условиях стационара есть возможность непрерывного наблюдения за состоянием пациента, оказания экстренной помощи при дыхательных расстройствах и подбора оптимального лечения. Течение миастении могут отягощать сопутствующие заболевания, в первую очередь заболевания щитовидной железы (гипотиреоз или гипертиреоз), поэтому для достижения положительных результатов лечения их коррекцию следует проводить у соответствующих специалистов.

Консервативное лечение

Лекарственная терапия при миастении в значительной степени направлена на нормализацию нервно-мышечной передачи. Назначаются антихолинэстеразные препараты (АХЭП): пиридостигмина бромид перорально в максимальной суточной дозе 240-360 мг (30-120 мг на приём). Секрецию ацетилхолина улучшает ипидакрин в дозе 120-160 мг/сут перорально, 45 мг/сут парентерально. АХЭП можно сочетать с препаратами калия (например, хлорид калия в дозе до 2,5 г в день при внутривенном капельном введении в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида), калийсберегающими диуретиками (спиронолактон перорально в дозе 0,025-0,05 г 3-4 раза в день), пролонгирующими эффект АХЭП [17].

Многие авторы придерживаются мнения, что при неэффективности АХЭП и невозможности выполнить тимэктомию, назначается лечение глюкокортикоидами [8,12,17]. В настоящее время наиболее оптимальным считают приём глюкокортикоидов по схеме через день. Дозу преднизолона подбирают индивидуально, ориентируясь на тяжесть состояния больного. В среднем она составляет 1 мг/кг в сутки, но не менее 50 мг. Препарат принимают один раз в день утром. Лечение желательно начинать в условиях стационара. Эффект оценивают через 6-8 приёмов. В первые несколько дней некоторые пациенты могут отмечать эпизоды ухудшения состояния в виде нарастания мышечной слабости и утомляемости. Возможно, эти эпизоды связаны с прямым действием глюкокортикоидов на процессы освобождения синаптического медиатора и десенситизацией рецепторов. Это обстоятельство обуславливает необходимость временного уменьшения дозы антихолинэстеразных препаратов. По мере достижения эффекта и улучшения состояния больных дозу преднизолона постепенно уменьшают до поддерживающей. При длительном приёме глюкокортикоидов у ряда пациентов могут развиваться побочные эффекты, среди которых наиболее часто отмечают повышение массы тела, гипсутизм, катаракту, нарушение толерантности к глюкозе, артериальную гипертензию, остеопению. При развитии побочных эффектов необходимо уменьшить дозу препарата вплоть до полной его отмены. Нецелесообразно применение глюкокортикоидов в периоды оперативных вмешательств, прежде всего тимэктомии. Данные препараты отрицательно влияют на регенеративные процессы в тканях, отягощая как саму операцию, так

и течение послеоперационного периода [17,22,24].

При недостаточной эффективности глюкокортикоидов или развитии выраженных побочных эффектов применяются цитостатические препараты. Среди цитостатиков наиболее предпочтительны азатиоприн, микофенолат мофетил, циклоспорин, циклофосфамид. Для коррекции возможных побочных эффектов глюкокортикоидной и иммуносупрессивной терапии можно применять иммуномодуляторы, полученные из вилочковой железы (тимуса экстракт, тималин и др.). Плазмаферез показан при быстро прогрессирующем ухудшении состояния, угрозе развития миастенического криза или непосредственно при миастеническом кризе, а также при необходимости проведения хирургического лечения.

При ведении пациентов с миастенией нужно учитывать, что при этом заболевании противопоказаны некоторые группы препаратов. В первую очередь, это препараты, способные замедлять нервно-мышечную передачу. Не рекомендуется назначать следующие группы препаратов: бета-блокаторы, миорелаксанты, соли магния, нейролептики, транквилизаторы (кроме грандаксина), фторсодержащие гормоны, производные хинина, диуретики (кроме спиронолактонов), антибиотики (за исключением цефалоспоринов).

Хирургическое лечение

Одно из ведущих мест в комплексном лечении больных занимает оперативное лечение миастении [1,11]. При запоздалой диагностике больные в течение одного-двух лет умиряют от прогрессирующей слабости и вовлечения в патологический процесс мышц, осуществляющих витальные функции — дыхание и глотание, не получая эффективной медицинской помощи [11]. Послеоперационная летальность при тимоме достигает 20-36%, а хорошие отдаленные результаты после тимомтимэктомии в 2-3 раза хуже, чем при гиперплазии вилочковой железы [11,24,27]. Показания к тимэктомии, по данным разных авторов, противоречивы, тогда как именно этот вопрос исключительно важен. Однако, несмотря на достаточно оживленную дискуссию в специальной литературе, сложные вопросы показаний и противопоказаний к оперативному лечению, оптимального срока и методики выполнения операции, способов послеоперационной подготовки и послеоперационного ведения еще далеки от окончательного решения, а рекомендации авторов зачастую противоречивы [6,8,26]. Выделены такие критерии, как возраст и пол пациента, длительность и тяжесть заболевания, которые коррелируют с эффектом операции [6,10,12]. Ряд авторов получил достоверные корреляции с гистологической структурой тимуса [6,25]. Оптимальное хирургическое лечение миастении предотвращает развитие выраженных неврологических расстройств и создает благоприятные условия для устойчивой клинической ремиссии заболевания и восстановления трудоспособности заболевших [18-23].

Эффективность тимэктомии

Для оценки результатов операции используется схема G. Keynes (1949) в модификации: А — отличный эффект, В — хороший, С — удовлетворительный, D — отсутствие эффекта, Е — летальность. За отличный эффект принимают полное восстановление двигательных функций, работоспособность без медикаментозной поддержки; за хороший эффект — значительное улучшение состояния, практическое полное восстановление двигательной функции и работоспособности при уменьшении суточной дозы калимина по сравнению с дооперационной в 2 раза и более и отсутствии необходимости в иммуносупрессивной терапии; за удовлетворительный эффект — незначительное улучшение двигательной функции при постоянном приеме калимина и иногда преднизолона, отсутствие прогрессирования заболевания [18,19]. Эффективность тимэктомии при миастении в настоящее время общепризнанна, однако в литературе имеются различия подходов и интерпретации степени улучшения состояния больных: отличные

и хорошие результаты (А и В, согласно схеме Keynes) варьируют от 58,7% [7] до 88% [25]. Большинство авторов отмечают зависимость улучшения состояния после тимэктомии от возраста пациента и срока проведения операции после манифестации болезни: чем моложе пациент и чем меньше срок заболевания, тем выше эффективность оперативного лечения [7,11,13]. Некоторые подчеркивают, что эффект операции значительно лучше у пациентов с гиперплазией тимуса, чем с тимомой [27].

Ведение больных в послеоперационный период

Коррекции состояния больного в раннем послеоперационном периоде заключается в подборе дозы АХЭП, если это необходимо; у многих больных сразу после операции для восстановления дыхания введение АХЭП не требуется в связи с достаточной самостоятельной дыхательной активностью, большинству из этой группы и в дальнейшем не требуется прием АХЭП. В первые 3 — 5 суток по показаниям проводится сочетанное лечение — патогенетическое в сочетании с общеукрепляющим лечением — коррекция нарушений белкового обмена, кислотно-щелочного состояния (растворы альбумина, плазма, электролитные смеси, витамины). Всем больным в течение 3 — 5 суток после операции с целью профилактики гнойных осложнений проводится антибактериальная терапия — предпочтительно

использовать антибиотики цефалоспоринового ряда, которые не противопоказаны при миастении) [18-23]. Реабилитацию необходимо проводить при многих заболеваниях нервной системы, в то числе при сосудистых, нервно-мышечных, травматических поражениях. От своевременно начатой реабилитации течение и прогноз заболевания [2-5,9,14-16]. Реабилитация в поздний послеоперационный период тимэктомии складывается из подбора индивидуальной поддерживающей дозы АХЭП, длительного приема спиринолактона и хлорида калия. Возможно применение антиоксидантов, иммуномодуляторов.

Из методов физиотерапии применяются: электрофорез с прозеринном на область плеча, электрофорез с тиаминном эндоназально, электрофорез с гепарином для профилактики тромботических осложнений, при атонии кишечника — электростимуляция. Для улучшения дренажной функции бронхов после операции, наряду с дыхательными упражнениями, применимы ингаляции бронхолитиков. В позднем послеоперационном периоде проводится массаж грудной клетки и конечностей [11].

Таким образом, при лечении миастении необходима разработка индивидуальной лечебной программы с учетом формы миастении, сопутствующей соматической патологии и возможных побочных действий применяемых лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко В.В., Волошина Н.П., Егоркина О.В. Современные взгляды на диагностику и лечение миастении // *Нейро News*. — 2009. — № 1. — С. 50-53.
2. Быков Ю.Н., Гурьева П.В., Намсараева О.Д. и др. Когнитивные нарушения у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга // *Неврологический вестник (Журнал им. В.М.Бехтерева)*. — 2007. — Т. XXXIX, вып. 1. — С. 139-144.
3. Быков Ю.Н., Намсараева О.Д. Депрессивные и двигательные расстройства у больных в восстановительном периоде церебрального ишемического инсульта // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. — 2009. — № 1. — С. 53-56.
4. Быков Ю.Н., Файзулин Е.Р. Реабилитация больных с последствиями церебрального ишемического инсульта в условиях поликлиники // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. — 2009. — № 5 — С. 20-23.
5. Быков Ю.Н., Файзулин Е.Р., Николайчук С.В. и др. Церебральный инсульт: психосоматические и соматопсихические аспекты // *Неврологический вестник (Журнал им. В.М.Бехтерева)*. — 2006. — Т. XXXVIII, вып. 1-2. — С. 73-78.
6. Ветшев П.С. Диагностика, хирургическое лечение и прогноз результатов у больных генерализованной миастенией: Дисс. ... д-ра. мед. наук. — М., 1991. — 42 с.
7. Гаджиев С.А., Догель Л.В., Ваневский В.Л. Диагностика и хирургическое лечение миастении — Ленинград: Медицина, 1971. — 255 с.
8. Гехт Б.М., Санадзе А.Г. Миастения: диагностика и лечение // *Неврологический журнал*. — 2003. — Прил. 1. — С. 49-52.
9. Гурьева П.В., Быков Ю.Н. Комплексная реабилитация больных с когнитивными и двигательными расстройствами при хронических нарушениях мозгового кровообращения // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. — 2009. — №5. — С. 17-20.
10. Зайратьянц О.В., Ветшев П.С., Хавинсон В.Х. и др. Патология тимуса при миастении: причина или следствие? // *Советская медицина*. — 1990. — №8. — С. 18-25.
11. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. — М.: Медицина, 1996. — С. 182-199.
12. Лавров А.Ю. Достижения в изучении патогенеза, в диагностике и лечении миастении. По материалам журнала *Neurology*, 1997, Vol. 48, suppl. 5 // *Неврологический журнал*. — 1998. — №6. — С. 51-56.
13. Лайсек Р.П., Барчи Р.Л. Миастения. — М.: Медицина, 1984. — С. 233-246.
14. Николайчук С.В., Быков Ю.Н. Реабилитация больных ишемическим инсультом // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. — 2004. — №2. — С. 99-104.
15. Руднев В.А., Окладников В.И., Быков Ю.Н. Метод референтной биоадаптации в реабилитации больных, перенесших полушарный ишемический инсульт // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова (Приложение «Инсульт»)*. — 2002. — № 5. — С. 65-67.
16. Руднев В.А., Окладников В.И., Быков Ю.Н. Референтная биологическая адаптация в реабилитации больных ишемическим инсультом // *Неврологический журнал*. — 2003. — №3. — С. 18-21.
17. Санадзе А.Г. Миастения. // *Национальное руководство «Неврология»*. / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова, А.Б. Гехт. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1035 с.
18. Скворцов М.Б., Окладников В.И., Смолин А.И. Миастения. Современные подходы к хирургическому и традиционному лечению. — Иркутск: ИГМУ, 2012. — 94 с.
19. Скворцов М.Б., Окладников В.И., Смолин А.И. Неврологическая оценка отдаленных результатов тимэктомии при лечении миастении // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. — 2011. — № 7. — С.12-14.
20. Скворцов М.Б., Смолин А.И. Миастения. Хирургическое лечение и его эффективность // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН* — 2012. — № 4 (86), часть 1 — С. 93-100.
21. Скворцов М.Б., Шинкарев Н.В. Итоги и клинические результаты использования тимэктомии при лечении миастении. // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. — 2009. — № 5. — С. 61-72.
22. Скворцов М.Б., Шинкарев Н.В. Тимэктомия — обоснование и ее роль в лечении миастении. // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. — 2009. — №3. — С. 15-23.
23. Скворцов М.Б., Шинкарев Н.В., Мошкова Е.С. Хирургическое лечение миастении. // *Вестник общественной организации хирургов Иркутской области*. — Иркутск, 2007. — С. 135-137.
24. Drachman D.B. Myasthenia gravis. Biology and Treatment. — New-York, 1987. — 912 p.
25. Kalb B., Matell G., Pirskanen R., Lambe M. Epidemiology of myasthenia gravis: A population-based study in Stockholm, Sweden // *Neuroepidemiology*. — 2002. — Vol. 21 (5). — P. 221-225.
26. Levinson A.I., Zweiman B., Lisak R.P. Pokeweed mitogen-induced immunoglobulin secretory responses of thymic B cells in myasthenia gravis: selective secretion of IgG versus IgM cannot be explained by helper functions of thymic T cells // *Clinical immunology and immunopathology*. — 1990. — Vol. 57 (2). — P. 211-217.
27. Oosterhuis H.J. Long-term effects of treatment in 374 patients with myasthenia gravis. — *Monogr Allergy*, 1988. — P. 75-85.

Информация об авторах: Быков Юрий Николаевич — заведующий, д.м.н., профессор, e-mail: bykov1971@mail.ru, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра нервных болезней; Смолин Александр Иванович — аспирант, e-mail: smolines@mail.ru

НЕПСИХОТИЧЕСКИЕ ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ ВОСКОАКТИВНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИЕЙ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

Владимир Олегович Рыбалко, Василий Самуилович Собенников, Курбан Аитович Аитов
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра психиатрии и медицинской психологии, зав. — д.м.н., проф. В.С. Собенников,
кафедра инфекционных болезней, зав. — д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. В обзоре рассмотрены взаимосвязи между ВИЧ-инфекцией и психическими расстройствами непсихотического уровня в аспекте приверженности к высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ). Выявлены множественные связи между ВИЧ-инфекцией и непсихотическими психическими расстройствами. Отмечено негативное влияние психической патологии, снижающее эффективность терапии. Включение психиатрической помощи в систему лечения ВИЧ-инфицированных предполагает повышение приверженности ВААРТ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, непсихотические психические расстройства, приверженность к лечению, ВААРТ.

NONPSYCHOTIC MENTAL DISORDERS AND ADHERENCE TO HAART IN HIV-INFECTED PATIENTS

V.O. Rybalko, V.S. Sobennikov, K.A. Aitov
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. In the review the relationship between HIV and non-psychotic mental disorders has been considered. Multiple links between HIV infection and non-psychotic mental disorders have been shown. A negative impact of mental pathology, decreasing the efficacy of therapy, has been noted. Including the mental health care in the system of treatment of HIV-infected patients is supposed to increase the adherence to HAART.

Key words: HIV-infection, nonpsychotic mental disorders, adherence to therapy, HAART.

ВИЧ-инфекция признается Всемирной организацией здравоохранения одной из глобальных проблем человечества. Такая оценка обусловлена значительной распространенностью патологии, сложностью организации помощи и эпидемиологического контроля. Об этом свидетельствует продолжающееся распространение инфекции, рост числа случаев заражения лиц, не относящихся к основным «группам риска». До настоящего времени, ВИЧ остаётся смертельно опасной инфекцией в глазах сообщества, несмотря на достигнутые успехи в лечении и некоторое снижение социальной напряжённости [19].

С появлением высокоэффективных антиретровирусных препаратов и внедрением многокомпонентной схемы (высокоактивной антиретровирусной терапии — ВААРТ) эффективность лечения ВИЧ-инфекции многократно возросла [27, 34, 41, 54, 67]. На территории России ВААРТ доступна всем нуждающимся, начиная с 2006 года. Целями ВААРТ являются супрессия вируса, восстановление иммунного статуса, снижение смертности и повышение качества жизни ВИЧ-инфицированных [3]. За счёт глубокой супрессии вируса происходит предупреждение развития лекарственной устойчивости и передачи ВИЧ [23, 67]. Полностью элиминировать ВИЧ из организма ВААРТ не способна, следовые количества вируса остаются в Т-хелперах и могут стать источником рецидива заболевания [41, 71]. Для достижения неопределяемого уровня вирусной нагрузки, необходимо решение сложных вопросов, связанных с организацией лечения. Имеют значение правильное назначение схемы ВААРТ с учётом сопутствующих заболеваний и имеющейся/возможной лекарственной устойчивости, своевременное определение лекарственной устойчивости вируса и, самое главное, максимальная приверженность пациента к лечению [3].

Проблема недостаточной приверженности ВААРТ существует во всех группах ВИЧ-инфицированных, тогда как повышение приверженности способствует значительному росту эффективности лечения [56]. Данное обстоятельство, однако, не получило должного освещения в работах специалистов по инфекционной патологии [56, 67], их усилия в данной области оцениваются как недостаточные [2]. В этой связи, повышение приверженности рассматривается как самая перспективная область сотрудничества системы помощи

ВИЧ-инфицированным и клинической психиатрии [42, 47, 56, 66, 67]. Участие специалиста психиатра в помощи ВИЧ-инфицированным обнаруживает наибольшую клиническую и экономическую эффективность по сравнению с «терапией снижения вреда» или образовательными программами [67].

Согласно определению ВОЗ, приверженность к лечению — это явление сложное и недостаточно изученное [71]. Подчёркивается, что роль врача не ограничивается озвучиванием предписаний, а роль пациента — пассивным их восприятием [71]. Высокая приверженность к лечению проявляется открытым сотрудничеством врача и пациента, свободным обсуждением всех возможных аспектов лечения (не только медикаментозного), нюансов и затруднений, возникающих в его процессе [71]. Очевидно, что для достижения такого уровня взаимодействия необходимы усилия самого пациента, лечащего врача и всей системы здравоохранения [2, 18, 71]. Кроме того, само заболевание, в силу собственных клинических особенностей, может влиять на приверженность лечению [18, 71]. Самоотчёты пациентов и мнение врача о приверженности, как правило, завышены, а лабораторные методы оценки приверженности часто слишком дороги для рутинного применения, и оптимальное решение этой проблемы до сих пор не найдено [71].

Недостаточная приверженность может выражаться в пропуске приёма препарата, либо приёме препарата в неправильной дозировке или в ненадлежащее время, «каникулах» — прекращении приёма препарата на некоторое время, преждевременном прерывании курса лечения и преднамеренном самостоятельном изменении дозировки с целью коррекции побочных эффектов [13, 47]. Низкая приверженность к ВААРТ приводит к росту вирусной нагрузки, снижению уровня CD4+ лимфоцитов и прогрессированию заболевания, и, соответственно, к быстрому наступлению летального исхода [41, 57]. Недостаточно приверженные лечению ВИЧ(+) пациенты, чаще госпитализируются, больше времени проводят в больнице и чаще умирают, чем ВИЧ(+) с высокой приверженностью [41, 62]. Установлено, что снижение уровня приверженности ВААРТ всего на 10% сопровождается повышением смертности в 4 раза [2]. Отличительной особенностью ВИЧ является быстрое развитие устойчивости к антиретровирусным препара-

там в случае их субоптимальной концентрации [41, 67]. Развитие резистентности, в свою очередь, приводит к быстрому росту вирусной нагрузки и снижению уровня CD4 лимфоцитов — то есть к краху лечения и ухудшению эпидемиологической ситуации, так как больной вновь становится заразным [41, 67]. Отказ от лечения ВААРТ представляется более благоприятным выбором, чем частичная приверженность. Это определяет строгие показания к её назначению, обязательную готовность пациента [9, 41, 67]. Характерной чертой современной эпидемиологической ситуации ВИЧ-инфекции является наличие недостаточной приверженности к ВААРТ в рамках всех четырёх групп факторов [66, 67, 71].

Ряд особенностей ВИЧ-инфекции, влияющих на приверженность к лечению, являются общими для всех хронических заболеваний [37, 71]. При длительном бессимптомном течении приверженность к лечению закономерно снижается, и ВИЧ-инфекция не является исключением [16, 71], особенно при появлении побочных эффектов терапии [60].

Факторы, связанные с лечением ВИЧ-инфекции, влияющие на приверженность к ВААРТ, включают в себя особенности данной терапии, как многокомпонентной лекарственной схемы [2, 3, 20]. Необходимый уровень приверженности к ВААРТ составляет не менее 95% назначенных препаратов [3, 30, 55, 62]. Пропуск даже 5% медикаментов, является критическим уровнем неприверженности, что вчетверо меньше, чем критический уровень неприверженности для остальных хронических заболеваний (20%), в том числе психических [18]. Большое количество таблеток, необходимое для приёма в сутки, требующее от пациента внимательности и дисциплины, также снижает приверженность [38]. Очевидно, что необходимость соблюдения столь высокого уровня приверженности, при сложной схеме лечения, само по себе может быть стрессогенным событием. Например, приверженность к ВААРТ и качество жизни ВИЧ-инфицированных закономерно повышается при снижении количества таблеток на приём и количества приёмов в день (вплоть до схемы ВААРТ «одна пилюля в день») [26, 41, 71].

ВААРТ имеет свои побочные эффекты, к наиболее распространённым из них относятся тошнота, диспепсия, липодистрофия. При их появлении или даже в связи с опасениями их появления [16], приверженность к лечению также может снижаться [10, 28]. Кроме того, на современном этапе ВААРТ необходимо принимать пожизненно [9], и осознание этого, в контексте отмеченных трудностей и осложнений, легко индуцирует депрессивные переживания, что также снижает приверженность [67].

Система оказания медицинской помощи ВИЧ(+) пациентам влияет на приверженность к ВААРТ через систему отношения врача к пациенту, на которую, в свою очередь, оказывает влияние множество факторов, а также через объём оказываемой помощи [3, 67]. В столь сложном процессе, как приверженность к ВААРТ, не оправдывает себя патерналистическая система отношения к пациенту [2, 67, 71]. При этом, медицинский персонал, включая лечащих врачей, может быть не готов к изменениям в профессиональном мировоззрении или не обладать необходимыми навыками [2, 19], что приводит к низкой продуктивности контакта врача с пациентом и снижает приверженности к лечению. Трудности контакта могут быть обусловлены стигматизацией ВИЧ-инфицированных [2, 17]. Негативное, стигматизирующее отношение медицинского персонала снижает приверженность ВААРТ и любому другому лечению вне зависимости от того, проявляется ли оно при оказании специализированной медицинской помощи по лечению ВИЧ или при оказании медицинской помощи любого другого профиля [17]. Кроме того, ВИЧ-инфицированные, особенно нуждающиеся в назначении ВААРТ, часто являются потребителями инъекционных наркотиков, психически больными, со-

циально дезадаптированными людьми, в результате чего можно говорить о множественной стигматизации данного контингента [2, 6, 17, 67]. Выделение системы помощи ВИЧ-инфицированным в отдельную службу, включая появление специализированных медицинских учреждений только усиливает дискриминацию и стигматизацию ВИЧ-инфицированных, в том числе в глазах профессиональной медицинской общественности [19]. Напротив, открытая позиция врача по отношению к пациенту, безоценочное принятие его ситуации и готовность в предоставлении поддержки, в т.ч. в виде телефонных звонков значительно улучшает ситуацию [2, 19, 41]. Также и наличие психосоциальной поддержки, особенно множественной, включающей врача-инфекциониста, медицинского психолога и «равного» консультанта, существенно повышает приверженность к ВААРТ [2, 4, 16].

Факторы, связанные с пациентом включают в себя готовность к началу лечения, являющуюся обязательным условием для начала ВААРТ [2, 7, 9, 41, 67]. Предполагается способность к открытому обсуждению проблем, связанных с ВИЧ/СПИДом, в том числе ассоциированных (употребление наркотиков, рискованное сексуальное поведение) его лечением, способность к пониманию и соблюдению принципов ВААРТ [2, 9, 16, 20, 41, 71, 67]. Значение имеют социально-демографические факторы, такие как юный возраст, низкий уровень образования и дохода [41, 45], и клиничко-психологические факторы, такие как уверенность в эффективности лечения, знания о ВААРТ [4] и последствиях неприверженности к терапии [45].

ВИЧ-инфекция коморбидна со многими инфекционными (гепатиты В, С, туберкулёз) и психическими заболеваниями [10, 20, 67]. Наличие коморбидной патологии снижает приверженность лечению [13, 71], так как требует большего количества препаратов и более серьёзных изменений поведения и образа жизни. При этом ограничивается количество сочетаний лекарственных препаратов, выбираются схемы с меньшей эффективностью и большим количеством побочных эффектов [2, 20, 67], особенно если речь идёт о коморбидных психических расстройствах [13, 42, 67]. Очевидно, что психические расстройства, в том числе непсихотического уровня, изменяя эмоции, мышление, восприятие и снижая способность к пониманию, резко снижают приверженность ВААРТ [2, 4, 19, 41, 42, 67]. В популяции ВИЧ(+) пациентов с низкой приверженностью к терапии психические болезни встречаются чаще [42, 67, 68]. Они обнаруживают более высокий уровень вирусной нагрузки и рискованного поведения, многократно увеличивающего возможность передачи ВИЧ — беспорядочные половые связи, незащищённый секс, внутривенная наркомания, использование общего шприца [59], итогом чего становится повышенная смертность [36, 42, 54, 55]. Установлено, что ВИЧ(+) пациенты с коморбидной психической и аддиктивной патологией, в целом, имеют в четыре раза более высокий риск летального исхода [36], а ВИЧ(+) с депрессией и недостаточной приверженностью к лечению умирают почти в шесть раз чаще [55].

Между тем, сведения о распространённости психических расстройств при ВИЧ-инфекции существенно различаются в зависимости от региона, исследуемого контингента и системы организации медицинской помощи. А само понятие психических расстройств, коморбидных с ВИЧ-инфекцией, является неоднозначным и включает в себя, как минимум, преморбидные психические расстройства, приводящие к заражению ВИЧ [5, 6, 67] и реактивные психические расстройства после сообщения ВИЧ(+) статуса и прохождения закономерных кризисов [6, 16].

К преморбидной психической патологии относятся расстройства, существовавшие к моменту заражения, относительно стабильно наблюдающиеся у ВИЧ-инфицированных на всём протяжении заболе-

вания и сопоставимые по распространённости с ВИЧ-негативным контингентом, входящим в группу риска по ВИЧ, включая ВИЧ-контактных лиц без факта заражения [5, 67]. ВИЧ-инфекция развивается на изначально неблагоприятном преморбидном фоне [5, 7, 43], типологически представленном, в большей части случаев, психическими расстройствами непсихотического уровня: расстройствами личности и поведения в зрелом возрасте, невротическими и аффективными нарушениями.

ВИЧ-инфекция чаще встречается среди лиц с расстройствами личности [39, 59], с низким социальным и образовательным статусом [43, 63]. В индивидуально-психологическом плане ВИЧ-инфицированные изначально более замкнуты, эмоционально-неустойчивы, непостоянны, подозрительны, эгоцентричны, тревожны, ранимы, впечатлительны, напряжены и фрустрированы, а также имеют более низкий интеллектуальный, образовательный и культурный уровень, чем ВИЧ-отрицательные лица [1, 5]. Нередко, ВИЧ-инфицированные пациенты представляют собой аддиктивные личности, с деструктивными преморбидными чертами [5, 35], сформировавшиеся под влиянием неблагоприятных микросоциальных влияний в детско-подростково-юношеском возрасте [5, 43]. К негативным факторам микросоциума относят алкогольную зависимость родителей (более 70% ВИЧ-инфицированных), неполную родительскую семью (более 50%), неадекватный тип воспитания, такой как гиперопека (около 50%), либо потворствующая гипоопека (около 15%). Имеют значение непоследовательность в воспитании (более 10%), моральная и физическая депривация — «ежовые рукавицы» (более 10%), эмоциональная депривация (4,1%) — тип «золушка» [5], физическое и сексуальное насилие в детстве [43]. При назначении ВААРТ имеет значение и тип расстройства личности. Предиктором низкой приверженности ВААРТ является пограничное расстройство личности [61], а в случае антисоциального, такой связи не обнаружено [58, 61]. Помимо частоты личностной патологии, до 75% ВИЧ(+) пациентов являются потребителями инъекционных наркотиков с постоянным или эпизодическим употреблением [1].

Поскольку этиопатогенетическим фактором непсихотических психических расстройств являются психо-, сомато- и ятрогенные моменты [21], ВИЧ-инфекция на всём протяжении заболевания является мощным стрессором, вызывая и обостряя множество разнообразных психических расстройств [1, 7]. Прежде всего, ВИЧ-инфицированные больные входят в группу множественного риска психогенных психических расстройств, включая посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) [50]. Психогении у ВИЧ(+) могут быть связаны, как с самим заболеванием, так и с ассоциированными факторами, такими как физическое, сексуальное или психологическое насилие, в т.ч. в детско-подростковом возрасте [5, 50], уголовное преследование в связи с правонарушениями и/или тюремное заключение [63].

В течение заболевания выделяют несколько стандартных кризисов, с которыми связано общее ухудшение психологического состояния: сообщение о ВИЧ(+) статусе, появление первых симптомов, назначение ВААРТ, госпитализация, смерть близкого от СПИДа [6, 16]. Кроме того, значение имеют индивидуальные кризисы, связанные с нарушениями психосоциальной адаптации [16]. К психогенным расстройствам приводят социальная стигматизация и необходимость принятия роли хронически и неизлечимо больного, амбулаторный учёт, особенно при бессимптомном лечении [2, 16, 21, 67]. Соматические симптомы ВИЧ-инфекции способствуют развитию соматогенно индуцированных непсихотических психических расстройств [1, 7, 28].

Принятие факта неизлечимой болезни проходит через пять стадий [11, 14, 24]: отрицание, гнев, магическое мышление, депрессия и принятие. Каждая из этих стадий представляет собой совокупность специфических форм психологической защиты, психопатологических

феноменов и психических расстройств [11, 14, 24]. Даже преморбидно психически здоровые лица могут демонстрировать специфические психические расстройства, соответствующие каждой из стадий, вплоть до психотического уровня [11, 24]. Нередким является «застревание» пациента на любой из стадий, с развитием соответствующего типа реагирования и отношения к болезни [11, 22, 24]. Ситуация осложняется тем, что индивид может находиться на различных стадиях принятия в отношении различных стрессогенных факторов, ассоциированных с ВИЧ-статусом: например, принимать факт наличия у себя заболевания, но использовать гнев для совладания с его социальными последствиями [2, 11, 14, 16, 24]. Таким образом, психопатологическая картина реактивных психических расстройств при ВИЧ-инфекции, как правило, является мозаичной вследствие множественности факторов психологического стресса, связанного с ВИЧ-инфекцией [2, 6, 16, 19, 67, 72]. Понимание причин и механизмов развития реактивных психических расстройств у ВИЧ-инфицированных позволяет выработать и использовать дифференцированные подходы к профессиональной психиатрической и психотерапевтической помощи больным, включая их мотивацию к специфическому лечению и изменению рискованного поведения [2, 11, 15, 24].

Клинически реакция на сообщение о ВИЧ(+) статусе у преморбидно здоровых личностей выражается в реакциях расстройства адаптации кратковременного или пролонгированного типа, в течение не более чем 3-х месяцев с момента сообщения о ВИЧ(+) статусе [5]. Расстройства адаптации развиваются примерно у 20% пациентов при сообщении ВИЧ(+) статуса [1]. При наличии в преморбиде расстройства личности, особенно с чертами истеро-возбудимых, примерно в половине случаев реакция на ВИЧ(+) статус способствует декомпенсации [1, 5, 7]. У преморбидно акцентуированных личностей реагирование на ВИЧ(+) статус может реализоваться трансформацией личностных акцентуаций в невротическое развитие, либо определить формирование соматоформных и ипохондрических расстройств [5].

Не менее трети ВИЧ-инфицированных (32-35%) удовлетворяют критериям ПТСР, при общей его распространенности в популяции не более 3,6% [49, 51]. ПТСР, включая отсроченные, более чем через полгода после постановки диагноза ВИЧ-инфекции состояния, достоверно чаще развивается при наличии депрессивных эпизодов и стрессовых реакций в анамнезе [49]. При этом близкие по клинической картине, типологической принадлежности и динамике невротические расстройства у ВИЧ-контактных лиц быстро проходят после сообщения о ВИЧ(-) статусе [5].

Развитие депрессии при ВИЧ-инфекции, определяется множеством факторов, описанных выше [1, 5, 16, 17, 28, 63, 65]. Депрессия значительно снижает приверженность ВААРТ, что отмечается большинством исследователей [4, 16, 25, 28, 29, 42, 46, 47, 52, 64]. Такое снижение может быть до 1,7 [68] — 1,8 [46] раз по сравнению с ВИЧ-инфицированными, без депрессивных расстройств. В свою очередь медикаментозная терапия депрессии у ВИЧ-инфицированных, также сопряжена с низким комплаенсом [33].

Обнаружена зависимость приверженности ВААРТ от типологических особенностей депрессивного синдрома. В структуре депрессии у ВИЧ-инфицированных, как правило, выражены тревожный и ангедонический компоненты [63]. Тревога является фактором дезорганизации поведения больных, поскольку способствует чувству утраты контроля над ситуацией и самими собой, подавляет веру в эффективность лечения [30, 38, 45], углубляет деморализацию и ангедонию [63]. Течение депрессивного расстройства усугубляется при сопутствующей наркомании, низком уровне образования, низком социальном статусе, отсутствии поддержки со стороны близких, наличии побочных эффектов ВААРТ и прогрессировании заболевания [28, 30, 63, 52].

Сведения, касающиеся влияния гендерного фактора, в развитии депрессивных расстройств у ВИЧ-инфицированных носят неоднозначный характер. Имеются сообщения о более высокой частоте депрессий среди ВИЧ-инфицированных, как женского [44], так и мужского пола [63]. Исследования, проведенные на большой выборке больных и мета-аналитическое изучение, не подтверждают гендерных различий в развитии депрессивных расстройств у ВИЧ-инфицированных [40, 66].

В целом, депрессивные расстройства у ВИЧ-инфицированных рассматриваются как значимый и независимый фактор прогрессирования ВИЧ-инфекции и ускорения развития СПИДа, повышения риска передачи ВИЧ и стоимости лечения [4, 44, 53, 66]. Коморбидные ВИЧ депрессии способствуют снижению продолжительности и качества жизни ВИЧ(+), развитию резистентных форм вируса [25, 28, 42, 47, 64] и повышению смертности [44, 55]. Прогрессирование СПИДа усиливается вследствие недавно пережитых стрессогенных событий, а также на фоне таких ассоциированных с депрессией переживаний, как чувство вины, подавленный гнев, преобладание механизма отрицания, в качестве копинг-стратегии [8, 12]. Проведенные мета-аналитические исследования подтверждают склонность больных к досрочному самостоятельному прерыванию лечения [31, 32] и риск неприверженности к ВААРТ у ВИЧ-инфицированных при наличии расстройств депрессивного спектра [40].

Помимо депрессивных расстройств у 12,6% ВИЧ(+) перед началом ВААРТ имеют место симптомы тяжелой тревоги [30]. Расстройства тревожного спектра у ВИЧ-инфицированных также снижают приверженность к ВААРТ [30, 68], например, в случае панического расстройства в 2,0, а генерализованного тревожного — в 2,4 раза [68].

Лишь в ограниченном числе исследований не было выявлено взаимосвязи между приверженностью к ВА-

АРТ и депрессивными [30, 58], либо тревожными расстройствами [58, 61]. При этом, однако, ни в одной из этих работ не содержится указание на повышение приверженности к ВААРТ у ВИЧ(+) с депрессией [66]. В связи с этим предложено четко разграничить оценочный инструментарий для клинической оценки депрессии, скрининга депрессии и измерения отдельных симптомов [65, 66].

Многоплановая психопатологическая отягощенность ВИЧ-инфицированных пациентов и многофакторное влияние психических расстройств на приверженность к лечению ВААРТ предполагают значение психиатрического наблюдения и лечения, без которого ВААРТ неспособна развить свой клинико-эпидемиологический потенциал в замедлении эпидемии ВИЧ/СПИДа и повышении выживаемости [70]. В связи с этим существует рекомендация о психиатрическом скрининге [30] и необходимости психиатрического/наркологического лечения перед назначением ВААРТ [41, 67]. По мнению зарубежных исследователей, ни психическое расстройство, ни химическая зависимость не должны и не могут дискредитировать ВИЧ-инфицированного в отношении перспектив назначения ВААРТ, так как не означают фатальной неприверженности, а лишь предполагают необходимость психиатрического/наркологического лечения [6, 69]. Более того, неприверженность психотропной терапии влечёт за собой неприверженность к ВААРТ [33, 58, 67]. Пациенты с ВИЧ-инфекцией и психическими расстройствами, принимающие психотропную терапию, напротив, являются хорошими кандидатами на ВААРТ [32, 42]. Потребность в психиатрической помощи в системе лечения ВИЧ-инфицированных пациентов определяется не только целью повышения качества жизни больных, но, даже в большей степени, необходимостью выживаемости пациентов и снижения риска передачи ВИЧ посредством повышения приверженности к ВААРТ [42, 44, 58].

ЛИТЕРАТУРА

1. Арсененко Л.Д. Психические расстройства при хронических вирусных инфекциях (клинико-патогенетические и реабилитационные аспекты): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2008. — 37 с.
2. Беляева В.В. Повышение приверженности к антиретровирусной терапии и предупреждение лекарственной устойчивости. Российский федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИД. — М., 2009. — 52 с.
3. Беляева В.В., Кравченко А.В. Приверженность высокоактивной антиретровирусной терапии (пособие для врачей). — М., 2004. — 52 с.
4. Бикмухаметов Д.А. Влияние индивидуальных особенностей ВИЧ-инфицированного пациента на приверженность антиретровирусной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2007. — 24 с.
5. Бородкина О.Д. Пограничные нервно-психические расстройства у больных с ВИЧ-инфекцией на латентной стадии заболевания (типология, динамика, реабилитация): дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2005. — 181 с.
6. Двойная стигма, двойной вызов: Психическое здоровье и ВИЧ/СПИД в Центральной и Восточной Европе и новых независимых государствах. Глобальная инициатива в психиатрии. — 2006. — 14 с.
7. Жужгова И.В. Клинико-эпидемиологическая и социально-психологическая характеристика ВИЧ-инфекций в сочетании с гемоконтактными гепатитами и наркоманией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2006. — 24 с.
8. Зинченко А.И. Влияние психологического ресурса ВИЧ-инфицированных на способность организма противостоять заболеванию: автореф. дис. ... канд. психол. наук. — СПб., 2009. — 24 с.
9. Инфекционные болезни. Национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1056 с.
10. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД / Под ред. В.В. Покровского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 192 с.
11. Кюблер-Росс Э. О смерти и умирании. — Пер. с англ. — Киев: София, 2001. — 320 с.
12. Ликкен Д. Психонейроиммунология. Психологическая энциклопедия. 2-е издание / Под ред. Р. Корсани, А. Ауэрбаха. — СПб.: Питер, 2003. — С. 695-699.
13. Лутова Н.Б. Оценка факторов комплаентности психически больных и влияние на них коморбидных расстройств: Методические рекомендации. — СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2012. — 22 с.
14. Майер П., Минирт Ф. Выбираем счастье. — Пер. с англ. — М.: Триада-Х, 2010. — 224 с.
15. Мелкаму А.Э. Психические расстройства у больных в начальных стадиях ВИЧ-инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 28 с.
16. Недзельский Н., Морозова Е. Поддержка людей, живущих с ВИЧ. — М.: ИНФО-Плюс, 2003. — 148 с.
17. Недодаева Т.С. Удовлетворенность качеством медицинской помощи ВИЧ-инфицированных пациентов как фактор формирования установок на лечение: дис. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 2009. — 149 с.
18. Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2004. — Т.6., № 4. — С. 8-14.
19. Покровский В.И. СПИД: Этические проблемы и права человека. Биомедицинская этика. — М.: Медицина, 1997. — 202 с.
20. Протоколы противовирусной терапии больных ВИЧ-инфекцией. Проект Национального научного общества инфекционистов/III Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням. — 28.03.2011 — 24 с.
21. Психиатрия. Национальное руководство / Под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова, В.Я. Сёмке, А.С. Тиганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1000 с.
22. Психологическая диагностика отношения к болезни: пособие для врачей. СПб., 2005. — 17 с.
23. Рафальский В.В., Алёшин А.А. Резистентность ВИЧ к ингибиторам протеазы: распространенность, механизмы возник-

- новения, пути предупреждения и преодоления // Инфекции и антимикробная терапия. — 2009. — №1. — С. 14-22.
24. Хемфелт Р., Майер П., Минирт Ф. Выбираем любовь. Как победить созависимость. — Пер. с англ. — М.: Триада, 2012. — 352 с.
 25. Adams J.L., Gaynes B.N., McGuinness T., et al. Treating Depression Within the HIV "Medical Home": A Guided Algorithm for Antidepressant Management by HIV Clinicians // AIDS PATIENT CARE and STDs. — 2012. — Vol. 26 (11). — P. 647-654.
 26. Airoldi M., Zaccarelli M., Bisi L., et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects // Patient Preference and Adherence. — 2010. — Vol. 13 (4). — P.115-125.
 27. Bhaskaran K., Hamouda O., Sannes M., et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population //The Journal of the American Medical Association. — 2008. — Vol. 300 (1). — P.51-59.
 28. Blashill A.J., Gordon J.R., Safren S.A. Depression longitudinally mediates the association of appearance concerns to ART non-adherence in HIV-infected individuals with a history of injection drug use [Электронный ресурс] //Journal of behavioral medicine. — 2012. — Режим доступа: <http://link.springer.com/article/10.1007%2F10865-012-9476-3>.
 29. Boarts J.M., Sledjeski E.M., Bogart L.M., Delahanty D.L. The differential impact of PTSD and depression on HIV disease markers and adherence to HAART in people living with HIV// AIDS and behavioral — 2006. — Vol. 10 (3). — P. 253-261.
 30. Campos L.N., Guimaraes M.D., Remien R.H. Anxiety and depression symptoms as risk factors for non-adherence to antiretroviral therapy in Brazil // AIDS and behavioral. — 2010. — Vol. 14 (2). — P. 289-299.
 31. Carrico A.W., Bangsberg D.R., Weiser S.D., et al. Psychiatric correlates of HAART utilization and viral load among HIV-positive impoverished persons // AIDS. — 2011. — Vol. 25 (8). — P.1113-1118.
 32. Cook J.A., Cohen M.H., Burke J., et al. Effects of depressive symptoms and mental health quality of life on use of highly active antiretroviral therapy among HIV-seropositive women //Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. — 2002. — Vol. 30 (4). — P.401-409.
 33. Cruess D.G., Kalichman S.C., Amaral C., et al. Benefits of adherence to psychotropic medications on depressive symptoms and antiretroviral medication adherence among men and women living with HIV/AIDS //Annals of behavioral medicine: a publication of the Society of behavioral medicine. — 2012. — Vol. 43 (2). — P.189-197.
 34. Crum N.F., Riffenburgh R.H., Wegner S., et al. Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: analysis of the pre-, early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras //Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. — 2006. — Vol. 41 (2). — P.194-200.
 35. De Genna N.M., Feske U., Angiolieri T., Gold M.A. Race and sexually transmitted diseases in women with and without borderline personality disorder //Journal of Women's Health. — 2011. — Vol. 20 (3). — P. 333-340.
 36. De Lorenze G.N., Satre D.D., Quesenberry C.P., et al. Mortality After Diagnosis of Psychiatric Disorders and Co-Occurring Substance Use Disorders Among HIV-Infected Patients //AIDS Patient Care and STDs. — 2010. — Vol. 24 (11). — P.705-712.
 37. DiMatteo M.R., Giordani P.J., Lepper H.S., Croghan T.W. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis // Medical Care. — 2002. — Vol. 40 (9). — P.794-811.
 38. Escobar I., Campo M., Martín J., et al. Factors affecting patient adherence to highly active antiretroviral therapy//The Annals of Pharmacotherapy. — 2003. — Vol. 37 (6). — P.775-81.
 39. Gilchrist G., Blazquez A., Torrens M. Psychiatric, Behavioural and Social Risk Factors for HIV Infection Among Female Drug Users//AIDS and behavior. — 2011. — Vol. 15 (8). — P.1834-1843.
 40. Gonzalez J.S., Batchelder A.W., Psaros C., Safren S.A. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis //Journal of Acquire Immune Deficit Syndrome. — 2011. — Vol. 58 (2). — P.181-187.
 41. Guide for HIV/AIDS Clinical Care. U.S. Department of Health and Human Services; U.S. Health Resources and Services Administration; HIV/AIDS Bureau. — 2011. — 611 p.
 42. Himelhoch S., Moore R.D., Treisman G., Gebo K.A. Does the presence of a current psychiatric disorder in AIDS patients affect the initiation of antiretroviral treatment and duration of therapy? // Journal of Acquire Immune Deficit Syndrome. — 2004. — Vol. 37 (4). — P.1457-1463.
 43. Houston E., Sandfort T., Watson K.T., Caton C. Psychological Pathways from Childhood Sexual and Physical Abuse to HIV/STI Outcomes among Homeless Women: The Role of PTSD and Borderline Personality Disorder Symptoms [Электронный ресурс] //Journal of health psychology. — 2012. — Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23180873>.
 44. Ickovics J.R., Hamburger M.E., Vlahov D., et al. Mortality, CD4 cell count decline, and depressive symptoms among HIV-seropositive women: longitudinal analysis from the HIV Epidemiology Research Study//The journal of the American Medical Association. — 2001. — Vol. 258 (11). — P. 1466-1474.
 45. Johnson M.O., Catz S.L., Remien R.H., et al. Theory-guided, empirically supported avenues for intervention on HIV medication nonadherence: findings from the Healthy Living Project//AIDS Patient Care and STDs. — 2003. — Vol. 17 (12). — P.645-656.
 46. Kacanek D., Jacobson D.L., Spiegelman D., et al. Incident depression symptoms are associated with poorer HAART adherence: a longitudinal analysis from the Nutrition for Healthy Living study //Journal of Acquire Immune Deficit Syndrome. — 2010. — Vol. 53 (2). — P.266-272.
 47. Kagee A. Addressing psychosocial problems among persons living with HIV//African journal of psychiatry. — 2012. — Vol. 15 (6). — P. 424-426.
 48. Kalichman S.C., Sikkema K.J., DiFonzo K., et al. Emotional adjustment in survivors of sexual assault living with HIV/AIDS// Journal of Traumatic Stress. — 2002. — Vol. 15 (4). — P.289-296.
 49. Kelly B., Raphael B., Judd F., et al. Posttraumatic stress disorder in response to HIV infection //General Hospital Psychiatry. — 1998. — Vol. 20 (6). — P.345-352.
 50. Keuroghlian A.S., Kamen C.S., Neri E., et al. Trauma, Dissociation, and Antiretroviral Adherence among Persons Living with HIV/AIDS//Journal of Psychiatric Research. — 2011. — Vol. 45 (7). — P.942-948.
 51. Kimerling R., Calhoun K.S., Forehand R., et al. Traumatic stress in HIV-infected women //AIDS Education and Prevention: official publication of the International Society for AIDS education. — 1999. — Vol. 11 (4). — P.321-330.
 52. Kleeberger C.A., Buechner J., Palella F., et al. Changes in adherence to highly active antiretroviral therapy medications in the Multicenter AIDS Cohort Study//AIDS. — 2004. — Vol. 18 (4). — P.683-688.
 53. Leserman J., Jackson E.D., Petitto J.M., et al. Progression to AIDS: the effects of stress, depressive symptoms, and social support // Psychosomatic medicine. — 1999. — Vol. 61 (3). — P. 397-406.
 54. Lima V.D., Harrigan R., Bangsberg D.R., et al. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time//Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. — 2009. — Vol. 50 (5). — P.529-536.
 55. Lima V.D., Geller J., Bangsberg D.R., et al. The effect of adherence on the association between depressive symptoms and mortality among HIV-infected individuals first initiating HAART // AIDS. — 2007. — Vol. 21 (9). — P.1175-1183.
 56. Machtinger E.L., Bangsberg D.R. Adherence to HIV Antiretroviral Therapy // HIV Insite Knowledge Base Chapter. — 2005. — Режим доступа: <http://hivinsite.ucsf.edu/insite?Page=kb-03-02-09>.
 57. Maggiolo F., Airoldi M., Kleinloog H.D., et al. Effect of adherence to HAART on virologic outcome and on the selection of resistance-conferring mutations in NNRTI- or PI-treated patients // HIV clinical trials. — 2007. — Vol. 8 (5). — P. 282-292.
 58. Mellins C.A., Havens J.F., McDonnell C., et al. Adherence to antiretroviral medications and medical care in HIV-infected adults diagnosed with mental and substance abuse disorders // AIDS care. — 2009. — Vol. 21 (2). — P.168-177.
 59. Newville H., Haller D.L. Relationship of axis II pathology to sex- and drug-related risk behaviors among patients in HIV primary care //AIDS Care. — 2012. — Vol. 24 (6). — P.763-768.
 60. Nieuwkerk P.T., Gisolf E.H., Wu A.W. Quality of life in asymptomatic and symptomatic HIV-infected patients in a trial of ritonavir/saquinavir therapy //AIDS. — 2000. — Vol. 14 (2). — P.181-187.
 61. Palmer N.B., Salcedo J., Miller A.L., et al. Psychiatric and social barriers to HIV medication adherence in a triply diagnosed methadone population // AIDS patients care and STDs. — 2003. — Vol. 17 (12). — P.635-644.
 62. Paterson D.L., Swindells S., Mohr J., et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection //Annals of internal medicine. — 2000. — Vol. 133 (1). — P.21-30.
 63. Préau M., Bonnet A., Bouhnik A.D., et al. Anhedonia and depressive symptomatology among HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapies (ANRS-EN12-VESPA) // L'Encephale. — 2008. — Vol. 34 (4). — P. 385-393.
 64. Schumacher J.E., McCullumsmith C., Mugavero M.J., et al. Routine Depression Screening in an HIV Clinic Cohort Identifies

Patients with Complex Psychiatric Co-morbidities Who Show Significant Response to Treatment [Электронный ресурс]// AIDS and behavior. — 2012. — Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23086427>.

65. *Simoni J.M., Safren S.A., Manhart L.E., et al.* Challenges in addressing depression in HIV research: assessment, cultural context, and methods // AIDS and behavior. — 2011. — Vol. 15 (2). — P. 376-388.

66. *Springer S.A., Dushaj A., Azar M.M.* The Impact of DSM-IV Mental Disorders on Adherence to Combination Antiretroviral Therapy Among Adult Persons Living with HIV/AIDS: A Systematic Review // AIDS and Behavior. — 2012. — Vol. 16 (8). — P. 2119-2143.

67. *Treisman G.J., Angelino A.F.* The psychiatry of AIDS: a guide of diagnosis and treatment — The Johns Hopkins University press, 2004. — 218 p.

68. *Tucker J.S., Burnam M.A., Sherbourne C.D., et al.* Substance

use and mental health correlates of nonadherence to antiretroviral medications in a sample of patients with human immunodeficiency virus infection // American Journal of Medicine. — 2003. — Vol. 114 (7). — P.573-580.

69. *Walkup J.T., Sambamoorthi U., Crystal S.* Use of newer antiretroviral treatments among HIV-infected Medicaid beneficiaries with serious mental illness // Journal of Clinical Psychiatry. — 2004. — Vol. 65 (9). — P.1180-1189.

70. *Whetten K., Reif S.S., Napravnik S., et al.* Substance abuse and symptoms of mental illness among HIV-positive persons in the Southeast // Southern Medical Journal. — 2005. — Vol. 98 (1). — P.9-14.

71. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. — 2003. — 211 p.

72. World Health Organization. AIDS Epidemic Update, December. — 2005. — Режим доступа: www.who.int/hiv/pub/epidemiology/epiupdate2005/en/index.html

Информация об авторах: Рыбалко Владимир Олегович — аспирант, e-mail: sedarybalco@gmail.com;

Собенников Василий Самуилович — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор,

664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра психиатрии и медицинской психологии, e-mail:

Psychiatrics_ismu@inbox.ru; Аитов Курбан Аитович — профессор кафедры, д.м.н., профессор.

© НОВИКОВА М.А., ПУШКАРЕВ Б.Г., СУДАКОВ Н.П., НИКИФОРОВ С.Б., ГОЛЬДБЕРГ О.А. — 2013
УДК 616.1:613.63:546.815

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ (СООБЩЕНИЕ 2)

Маргарита Анатольевна Новикова, Борис Георгиевич Пушкарев, Николай Петрович Судаков, Сергей Борисович Никифоров, Олег Аронович Гольдберг

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

Резюме. Представлены данные о влиянии свинцовой интоксикации на сердечно-сосудистую систему. Рассматриваются механизмы влияния свинца на развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: свинцовая интоксикация, сердечно-сосудистые заболевания, механизмы действия.

MECHANISMS OF INFLUENCE OF LEAD INTOXICATION ON CARDIOVASCULAR SYSTEM (REPORT 2)

M.A. Novikova, B.G. Pushkarev, N.P. Sudakov, S.B. Nikiforov, O.A. Goldberg
(Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery, SB, RAMS, Irkutsk, Russia)

Summary. The paper presents the discussion of the effects of lead intoxication on the cardiovascular system. Mechanisms of lead impact on the development of cardiovascular diseases are described.

Key words: lead intoxication, cardiovascular disease, mechanisms of action.

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о возрастании частоты заболеваний сердечно-сосудистой системы и печени у населения, проживающего в экологически неблагоприятных районах со свинцовым загрязнением [2, 4, 6, 37]. Негативное влияние на сердечно-сосудистую систему наблюдается как при свинцовой интоксикации, так и при контакте со свинцом без признаков отравления. У рабочих при превышении ПДК свинца в воздухе рабочей зоны определяются изменения функционального состояния сердца, внутрисердечной и периферической гемодинамики [2]. Больные с хронической свинцовой интоксикацией характеризуются нарушениями в сердечно-сосудистой системе и повышенным риском развития гипертонии и атеросклероза, нарушением липидного обмена, повышенным тонусом сосудов [1, 3, 18, цит. по 35, 38]. Отмечается развитие эндартериита или артериосклероза мелких и средних сосудов сердца, спинного мозга, почек, желудочно-кишечного тракта, аорты, нижних конечностей, происходит атрофия эластических волокон [6, 35, 38]. Существуют объективные данные, свидетельствующие о раннем и более выраженном развитии атеросклероза сосудов различной локализации при длительном воздействии свинца [6, 30, 41, 49].

Выявлено непосредственное негативное влияние свинцовой интоксикации на миокард [6]. Изменяется сократительная способность миокарда при сагурнизме.

У рабочих, имеющих контакт со свинцом, отмечена тенденция к брадикардии, сокращение времени изгнания и удлинение времени изометрического сокращения желудочков. Токсическое воздействие ацетата свинца на сократительный миокард белых крыс сопровождается повреждением структур микроциркуляторного русла и активной пролиферацией соединительной ткани [5, 6].

Механизмы влияния хронической свинцовой интоксикации на развитие атеросклероза. Нарушение обмена липопротеинов в крови. Наблюдается увеличение концентрации уровня общего холестерина в печени и крови. Показано увеличение активности одного из основных ферментов биосинтеза холестерина — ланостерол 14α деметилазы при воздействии нитрата свинца на печень крыс [33]. Свинец вызывает увеличение уровня триглицеридов, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности и снижение уровня липопротеинов высокой плотности. Одним из механизмов развития гиперхолестеринемии под воздействием нитрата свинца является активация ферментов биосинтеза холестерина (3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА редуктазы, фарнезил дифосфат синтазы, сквален синтазы) с одновременным снижением активности ферментов, участвующих в катаболизме холестерина 7α-гидроксилазы [32, 33]. При воздействии свинца на организм нарушается соотношение фракции гликопротеидов и липопротеидов сыворотки крови [6]. Ацетат свинца у крыс

снижает уровень холестерина в плазме и ЛПВП [45].

Активация процессов ПОЛ в крови и окислительный стресс. Интоксикация свинцом приводит к развитию окислительного стресса, увеличению уровня ПОЛ, индукции стресса эндоплазматического ретикулума и изменениям в функционировании сигнального пути NO [7, 12, 44, 47]. Окислительный стресс и изменение метаболизма NO может запускать каскад реакций, которые приводят к развитию и прогрессированию гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний [47]. Свинец за счет поддержания окислительного стресса снижает уровень продукции NO, вызывает его окисление, инактивацию и расщепление активными формами кислорода. Снижается активность растворимой гуанилатциклазы, с ингибированием образования cGMP, что в свою очередь способствует увеличению концентрации цитозольного Ca²⁺ в гладкомышечных клетках усиливая сосудистую резистентность и повышая артериальное давление [14, 19, 47]. Повышается активность Cu-Zn супероксиддисмутазы и отсутствуют изменения активности каталазы и глутатион пероксидазы в грудном отделе аорты крыс с гипертонией, индуцированной свинцом, что усиливает окислительный стресс при действии свинца [15]. Добавление ацетата свинца в среду культивирования коронарных эндотелиальных клеток человека и гладкомышечных клеток приводит к временному увеличению продукции активных форм кислорода. Это сопровождается активацией NAD(P)H оксидазы и супероксиддисмутазы; уровни каталазы и глутатион пероксидазы снижаются или остаются неизменными [39]. Увеличивается продукция гидроксил-радикала у крыс со свинец-индуцированной гипертонией [12]. Инкубация клеток аорты крыс в среде со свинцом вызывает экспрессию циклооксигеназы-2 [10].

Окислительный стресс способствует развитию процессов воспаления, фиброза и апоптоза за счет активации фактора NF-κB, который является транскрипционным фактором для многих провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии [47].

Нарушения в системе гемостаза. Воздействие свинца увеличивает риск развития тромбоза [29]. Показано, что свинец вызывает значительное ингибирование выхода тканевого активатора плазминогена из эндотелиальных клеток и человеческих гладкомышечных клетках аорты [51]. Хлорид свинца вызывает увеличение выброса ингибитора-1 активатора плазминогена фибробластными клетками человека [50].

Повреждение и дисфункция эндотелия. Сосудистый тонус. Известно, что повреждение эндотелия или его дисфункция приводят к развитию атеросклероза и тромбоза [47]. Свинец ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток [25, 27], репарацию поврежденного монослоя эндотелия [21], ингибирует процессы регенерации клеток эндотелия [22], в культуре бычьих эндотелиальных клеток аорты вызывает умеренную деэндоцелизацию образовавшегося монослоя эндотелия [27].

Свинец снижает образование гликозаминогликанов в растущих эндотелиальных клетках [26, 28]. Гликозаминогликаны, объединяясь со специфическими

белками, формируют анионные макромолекулярные комплексы известные как протеогликаны, участвующие в функционировании и структуре сосудов, являются антикоагулянтами. Перлекан способствует связыванию фактора роста bFGF с его рецептором на поверхности эндотелиальных клеток и тем самым способствует росту эндотелия и его репарации. Эти молекулы имеют тенденцию ингибировать миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток и таким образом ингибируют формирование бляшки. Протеогликаны служат якорем для связывания липопротеин-липазы и рецептора ЛПОНП на поверхности эндотелия. Снижение образования перлекана под влиянием свинца может отрицательно влиять на процессы репарации эндотелия и пролиферации гладкомышечных клеток. Снижение низкомолекулярных протеогликанов ассоциированных с поверхностью клеток эндотелия может способствовать развитию гиперлипидемии, тромбоза [47].

Показано, что свинец стимулирует пролиферацию бычьих гладкомышечных клеток аорты [20]. В низких концентрациях цитрат свинца (100 µg/l) вызывает гиперплазию в культивируемых гладкомышечных клетках аорты крыс, при высокой концентрации (500 µM) вызывает остановку роста культивируемых гладкомышечных клеток аорты крыс [8].

Снижается продукция вазодилаторных простагландинов и повышается продукция вазоконстрикторных простагландинов у человека под влиянием свинца. Возникает вазоконстрикция изолированной мезентеральной артерии кроликов *in vitro* [48]. Активируется фосфолипаза A2 с образованием арахидоновой кислоты в гладкомышечных клетках *in vitro* [13]. Увеличивается активность эндотелина в сосудах или его продукция [23, 31, 47]. Увеличивается активность протеинкиназы C [24], кальмодулина и cAMP фосфодиэстеразы [36, 42], что вызывает вазоконстрикцию [48].

Свинец приводит к активации Na⁺/K⁺-АТФазы и K⁺каналов аорты крыс [16]. Воздействие свинца на крыс линии Вистар приводило к увеличению активности Na⁺/K⁺-АТФазы аорты, ангиотензин превращающего фермента в плазме, фосфорилированию эндотелиальной синтазы оксида азота [17].

Развитие воспалительного процесса в интиме сосудов и формирование атерогенных изменений в стенке сосудов. Производственный контакт со свинцом в низких концентрациях приводит к увеличению уровня провоспалительных цитокинов TNF-α в плазме [43], IL-10 [46], IL-1 [34], гранулоцитарного колоний-стимулирующего фактора (G-CSF) [11]. Нитрат свинца увеличивал фосфорилирование белков IRE1 и JNK, происходила индукция шаперонов GRP78 и GRP94 в бычьих эндотелиальных клетках аорты [44]. 1 µM Pb²⁺ индуцировал секрецию простагландина E₂ [9]. Молекулы адгезии — кадгеринны могут быть ранними мишенями воздействия токсичных металлов, таких как Cd, Hg, и Pb [40].

Исходя из вышеизложенного, следует, что свинцовая интоксикация ускоряет процессы развития атеросклероза за счет нарушения обмена липопротеидов, активации окислительного стресса и повреждения эндотелия сосудов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гагаинова Т.М. Особенности липидного состава сыворотки крови у рабочих, занятых в производстве свинца // Медицина труда и промышленная экология. — 1999. — №4. — С. 9-14.
2. Гагаинова Т.М. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у рабочих, занятых в производстве свинца // Медицина труда и промышленная экология. — 1995. — №1. — С. 15-20.
3. Корбакова А.И., Сорокина Н.С., Молодкина Н.Н. и др. Свинец и его действие на организм (обзор литературы) // Медицина труда и промышленная экология. — 2001. — №5. — С. 29-34.
4. Снакин В.В. Загрязнение биосферы свинцом: масштабы

- и перспективы для России // Медицина труда и промышленная экология. — 1999. — №5. — С. 21-27.
5. Шубина О.С., Бардин В.С., Мельникова Н.А., Киреева Ю.В. Изменение морфологического состояния сердца крыс в условиях хронической свинцовой интоксикации ацетатом свинца // Фундаментальные исследования. — 2011. — №7. — С. 230-232.
6. Явербаум П.М. Общие вопросы токсического действия свинца. — Иркутск. 2006. — 344 с.
7. Attri J., Dhawan V., Mahmood S., et al. Effect of vitamin C supplementation on oxidative DNA damage in an experimental model of lead-induced hypertension // Ann Nutr Metab. — 2003. — Vol. 47, N 6. — P. 294-301.

8. *Carsia R.V., Forman D., Hock C.E., et al.* Lead alters growth and reduces angiotensin II receptor density of rat aortic smooth muscle cells // *Proc Soc Exp Biol Med.* — 1995. — Vol. 210, N 2. — P. 180-190.
9. *Chang W.C., Chang C.C., Wang Y.S., et al.* Involvement of the epidermal growth factor receptor in PbI⁺-induced activation of cPLA/COX-2 genes and PGE production in vascular smooth muscle cells // *Toxicology.* — 2011. — Vol. 279, N 1-3. — P. 45-53.
10. *Courtois E., Marques M., Barrientos A., et al.* Lead-induced downregulation of soluble guanylate cyclase in isolated rat aortic segments mediated by reactive oxygen species and cyclooxygenase-2 // *J Am Soc Nephrol.* — 2003. — Vol. 14, N 6. — P. 1464-1470.
11. *Di Lorenzo L., Vacca A., Corfiati M., et al.* Evaluation of tumor necrosis factor-alpha and granulocyte colony-stimulating factor serum levels in lead-exposed smoker workers. // *Int J Immunopathol Pharmacol.* — 2007. — Vol. 20, N 2. — P. 239-247.
12. *Ding Y., Gonick H.C., Vaziri N.D., et al.* Lead-induced HTN. III. Increased hydroxyl radical production // *Am J Hypertens.* — 2001. — Vol. 14, N 2. — P. 169-173.
13. *Dorman R.V., Freeman E.J.* Lead-dependent effects on arachidonic acid accumulation and the proliferation of vascular smooth muscle // *J Biochem Mol Toxicol.* — 2002. — Vol. 16, N 5. — P. 245-253.
14. *Dursun N., Arifoglu C., Sber C., Keskinol L.* Blood pressure relationship to nitric oxide, lipid peroxidation, renal function, and renal blood flow in rats exposed to low lead levels // *Biol Trace Elem Res.* — 2005. — Vol. 104, N 2. — P. 141-149.
15. *Farmand F., Ehdai A., Roberts C.K., Sindhu R.K.* Lead-induced dysregulation of superoxide dismutases, catalase, glutathione peroxidase, and guanylate cyclase // *Environ Res.* — 2005. — Vol. 98, N 1. — P. 33-39.
16. *Fiorim J., Ribeiro R.F. Jr, Azevedo B.F., et al.* Activation of K⁺ channels and Na⁺/K⁺ ATPase prevents aortic endothelial dysfunction in 7-day lead-treated rats // *Toxicol Appl Pharmacol.* — 2012. — Vol. 262, N 1. — P. 22-31.
17. *Fiorim J., Ribeiro Jônior R.F., Silveira E.A., et al.* Low-level lead exposure increases systolic arterial pressure and endothelium-derived vasodilator factors in rat aortas // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6, N 2. — P. 17117.
18. *Flora G., Gupta D., Tiwari A.* Toxicity of lead: A review with recent updates // *Interdiscip Toxicol.* — 2012. — Vol. 5, N 2. — P. 47-58.
19. *Fürstermann U., Mönzel T.* Review Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113, N 13. — P. 1708-1714.
20. *Fujiwara Y., Kaji T., Yamamoto C., et al.* Stimulatory effect of lead on the proliferation of cultured vascular smooth-muscle cells // *Toxicology.* — 1995. — Vol. 98, N 1-3. — P. 105-10.
21. *Fujiwara Y., Watanabe S., Sakamoto M., Kaji T.* Repair of wounded monolayers of cultured vascular endothelial cells after simultaneous exposure to lead and zinc // *Toxicol Lett.* — 1998. — Vol. 94, N 3. — P. 181-188.
22. *Fujiwara Y., Kaji T., Sakurai S., et al.* Inhibitory effect of lead on the repair of wounded monolayers of cultured vascular endothelial cells // *Toxicology.* — 1997. — Vol. 117, N 2-3. — P. 193-198.
23. *Gonick H.C., Ding Y., Bondy S.C., et al.* Lead-induced hypertension: interplay of nitric oxide and reactive oxygen species // *Hypertension.* — 1997. — Vol. 30, N 6. — P. 1487-1492.
24. *Hwang K.Y., Lee B.K., Bressler J.P., et al.* Protein kinase C activity and the relations between blood lead and neurobehavioral function in lead workers // *Environ Health Perspect.* — 2002. — Vol. 110, N 2. — P. 133-138.
25. *Kaji T., Fujiwara Y., Hoshino M., et al.* Inhibitory effect of lead on the proliferation of cultured vascular endothelial cells // *Toxicology.* — 1995. — Vol. 95, N 1-3. — P. 87-92.
26. *Kaji T., Ohkawara S., Nakajima M., et al.* Lead-induced alteration of heparan sulfate proteoglycans in cultured vascular endothelial cells // *Toxicology.* — 1997. — Vol. 118, N 1. — P. 1-10.
27. *Kaji T., Suzuki M., Yamamoto C., et al.* Severe damage of cultured vascular endothelial cell monolayer after simultaneous exposure to cadmium and lead // *Arch Environ Contam Toxicol.* — 1995. — Vol. 28, N 2. — P. 168-172.
28. *Kaji T., Yamamoto C., Sakamoto M.* Effect of lead on the glycosaminoglycans metabolism of bovine aortic endothelial cells in culture // *Toxicology.* — 1991. — Vol. 68, N 3. — P. 249-257.
29. *Kaji T., Yamamoto C., Sakamoto M., Kozuka H.* Inhibitory effect of lead on the release of tissue plasminogen activator from human vascular endothelial cells in culture // *Toxicology.* — 1992. — Vol. 73, N 2. — P. 219-227.
30. *Kamal M., Fathy M.M., Taher E., et al.* Assessment of the role of paraoxonase gene polymorphism (Q192R) and paraoxonase activity in the susceptibility to atherosclerosis among lead-exposed workers // *Ann Saudi Med.* — 2011. — Vol. 31, N 5. — P. 481-487.
31. *Khalil-Manesh F., Gonick H.C., Weiler E.W., et al.* Lead-induced hypertension: possible role of endothelial factors // *Am J Hypertens.* — 1993. — Vol. 6, N 9. — P. 723-729.
32. *Kojima M., Masui T., Nemoto K., Degawa M.* Lead nitrate-induced development of hypercholesterolemia in rats: sterol-independent gene regulation of hepatic enzymes responsible for cholesterol homeostasis // *Toxicol Lett.* — 2004. — Vol. 154, N 1-2. — P. 35-44.
33. *Kojima M., Nemoto K., Murai U., et al.* Altered gene expression of hepatic lanosterol 14alpha-demethylase (CYP51) in lead nitrate-treated rats // *Arch Toxicol.* — 2002. — Vol. 76, N 7. — P. 98-403.
34. *Kojima M., Ashino T., Yoshida T., et al.* Involvement of interl eukin-1 in lead nitrate induced hypercholesterolemia in mice // *Biol Pharm Bull.* — 2012. — Vol. 35, N 2. — P. 246-250.
35. *Kristal-Boneh E., Collier D., Froom P., et al.* The association between occupational lead exposure and serum cholesterol and lipoprotein levels // *Am J Public Health.* — 1999. — Vol. 89, N 7. — P. 1083-1087.
36. *Kursula P., Majava V.* A structural insight into lead neurotoxicity and calmodulin activation by heavy metals // *Acta Crystallogr. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun.* — 2007. — N. 63. — P. 653-656.
37. *Mudipalli A.* Lead hepatotoxicity & potential health effects // *Indian J Med Res.* — 2007. — Vol. 126, N 6. — P. 518-527.
38. *Navas-Acien A., Guallar E., Silbergeld E.K., Rothenberg S.J.* Lead exposure and cardiovascular disease—a systematic review // *Environ Health Perspect.* — 2007. — Vol. 115, N 3. — P. 472-482.
39. *Ni Z., Hou S., Barton C.H., Vaziri N.D.* Lead exposure raises superoxide and hydrogen peroxide in human endothelial and vascular smooth muscle cells // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66, N 6. — P. 2329-2336.
40. *Prozialek W.C., Grunwald G.B., Dey P.M., et al.* Cadherins and NCAM as potential targets in metal toxicity // *Toxicol Appl Pharmacol.* — 2002. — Vol. 182, N 3. — P. 255-265.
41. *Revis N.W., Zinsmeister A.R., Bull R.* Atherosclerosis and hypertension induction by lead and cadmium ions: an effect prevented by calcium ion // *Proc Natl Acad Sci U S A.* — 1981. — Vol. 78, N 10. — P. 6494-6498.
42. *Sandhir R., Gill K.D.* Lead perturbs calmodulin dependent cyclic AMP metabolism in rat central nervous system // *Biochem. Mol. Biol. Int.* — 1994. — N 33. — P. 729-742.
43. *Santarelli L., Valentino M., Bracci M., et al.* Increase of TNF-alpha in subjects occupationally exposed to lead. [Article in Italian] // *G Ital Med Lav Ergon.* — 2003. — Suppl (3). — P. 90-100.
44. *Shinkai Y., Kaji T.* Cellular defense mechanisms against lead toxicity in the vascular system // *Biol Pharm Bull.* — 2012. — Vol. 35, N 11. — P. 1885-1891.
45. *Skocznińska A., Smolik R., Jeleń M.* Lipid abnormalities in rats given small doses of lead // *Arch Toxicol.* — 1993. — Vol. 67, N 3. — P. 200-204.
46. *Valentino M., Rapisarda V., Santarelli L., et al.* Effect of lead on the levels of some immunoregulatory cytokines in occupationally exposed workers // *Hum Exp Toxicol.* — 2007. — Vol. 26, N 7. — P. 551-556.
47. *Vaziri N.D.* Mechanisms of lead-induced hypertension and cardiovascular disease // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* — 2008. — Vol. 295, N 2. — P. 454-465.
48. *Watts S.W., Chai S., Webb R.C.* Lead acetate-induced contraction in rabbit mesenteric artery: interaction with calcium and protein kinase C // *Toxicology.* — 1995. — Vol. 99, N 1-2. — P. 55-65.
49. *Wojtczak-Jaroszowa J., Kubow S.* Carbon monoxide, carbon disulfide, lead and cadmium—four examples of occupational toxic agents linked to cardiovascular disease // *Med Hypotheses.* — 1989. — Vol. 30, N 2. — P. 141-150.
50. *Yamamoto C., Kaji T.* Effect of lead on the synthesis of tissue plasminogen activator by vascular endothelial cells in culture // *J. Health Sci.* — 1999. — N 45. — P. 119-125.
51. *Yamamoto C., Miyamoto A., Sakamoto M., et al.* Lead perturbs the regulation of spontaneous release of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 from vascular smooth muscle cells and fibroblasts in culture // *Toxicology.* 1997. — N 117. — P. 153-161.

Информация об авторах: Новикова Маргарита Анатольевна — младший научный сотрудник, 664003 г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 407809, e-mail: scrrs.irk@gmail.com; Пушкарев Борис Георгиевич — д.м.н., профессор, старший научный сотрудник; Судаков Николай Петрович — к.б.н., доцент, научный сотрудник; Никифоров Сергей Борисович — д.м.н., старший научный сотрудник; Гольдберг Олег Аронович — к.м.н., ведущий научный сотрудник.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТАЛЛОВ В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ: ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Иван Владимирович Усольцев, Светлана Николаевна Леонова,
Сергей Борисович Никифоров, Борис Георгиевич Пушкарев

(Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, директор — чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев)

Резюме. Были проанализированы исторические данные о использовании различных металлов в травматологии и ортопедии, их влияние на костную ткань и остеогенез. Рассмотрена гипотеза об электрохимическом взаимодействии металлов и их воздействии на регенерацию костной ткани. В связи с противоречивостью полученных данных, остается актуальным дальнейшее изучение остеогенеза с позиций медицинского материаловедения и биоэлектрогенеза костной ткани.

Ключевые слова: металлы, остеогенез, электростимуляция.

THE USE OF METALS IN TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS: HISTORY OF PROBLEM

Usoltsev, S.N. Leonova, S.B. Nikiforov, B.G. Pushkarev

(Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery, SD RAMS, Irkutsk)

Summary. There has been analyzed the historical data of the use of various metals in traumatology and orthopedics, their influence on bone tissue and osteogenesis. The hypothesis of electrochemical interaction of metals and their effect on regeneration of bone tissue has been considered. Because of discrepancy of the data obtained, the further study of osteogenesis from the position of medical materials science and bioelectrogenesis of tissue bone remains actual.

Key words: metals, osteogenesis, electrostimulation.

На сегодняшний день в травматологии и ортопедии сложно представить хирургические манипуляции без использования металлоконструкции, имплантата или остеофиксатора. При наложении скелетного вытяжения или при эндопротезировании крупных суставов, выполнении ординарного остеосинтеза или высокотехнологичной реконструкции поврежденного сегмента скелета — всюду используются металлы. Именно металлы и сплавы на их основе глубоко вошли в профессиональную деятельность современного травматолога-ортопеда, являясь неотъемлемой ее частью.

Для фиксации костных отломков еще в XVIII веке начали применять железо, серебро, золото и платину в виде штифтов и проволоки [57]. Освоение в 1796 г. промышленного производства стали послужило основанием для использования различных ее составов в лечении переломов костей [57]. Со временем новые металлы стали пополнять перечень остеофиксаторов. Так, в 1894 г. Doisy [60], проводя серию опытов по исследованию нового, на тот момент, металла алюминия, установил, что реакция кости на алюминий ничем не отличается от реакции на любое другое «инородное тело». Он нашел новый металл слаботоксичным и пригодным для использования в хирургии. В 1911 году Algave [60] в своих исследованиях использовал серебряную проволоку и отметил, что хлорид серебра, образующийся при контакте с внутренней средой, может быть опасным для репарации костной ткани. Hey-Groves в 1913 г. [37] впервые использовал в своих работах никелированную сталь и установил, что подобный сплав не вызывает никаких раздражений со стороны окружающих его тканей. В 1929 г. впервые был использован виталиум: сплав на основе кобальта. Данный сплав не нашел широкого применения в травматологии и ортопедии, однако и по сей день кобальт используется в составе современных металлоконструкций [57]. Кроме того, позднее нашли применение хром, никель, молибден, цирконий, тантал и многие другие.

Длительное время основным материалом для металлоконструкций в травматологии и ортопедии являлась сталь. Сталь, как материал для производства продукции медицинского назначения получила широкое применение с 20-х гг. прошлого века, после введения кобальта и хрома как легирующих добавок. Как материал для имплантатов, легированные стали показали высокую коррозионную стойкость и удовлетворительную био-

совместимость, что и привело к их широкому распространению в травматологии и ортопедии [4].

На смену медицинской стали пришел титан. С 50-х гг. XX века он является основным материалом для современных конструкций. Высокое отношение прочности к массе, биоинертность, низкая теплопроводность, отсутствие токсичности стало залогом чрезвычайно быстрого распространения металлоконструкций из титана, прочно закрепив за ним позицию материала выбора [4].

Однако, с того самого момента, как тот или иной «новый» материал начинал использоваться в медицине, появлялись сообщения о побочных реакциях со стороны кости или всего организма, порой нивелируя все преимущества конструкции и ставя перед клиницистом необходимость нелегкого выбора металлоконструкции. Это послужило толчком для проведения новых исследований лишь с одной целью: выяснить, какой металл самый лучший для остеосинтеза?

Еще в 1918 году LeFort [60], выполняя операции по извлечению пуль и осколков, заметил, что ткани организма по-разному реагируют на различные металлы. LeFort предположил, что объяснение кроется в разном составе сплавов. В том же году французские исследователи физиологии кости Leriche и Policarde [60] отметили некроз подлежащей костной ткани после удаления металлоконструкций, которые использовались для остеосинтеза. Исключив механическое давление, инфекцию и хирургическую агрессию, как возможные причины деструкции, они предположили, что у наблюдаемого ими феномена химическая основа. Rugh [52] в 1928 году опубликовал свои данные, проводившиеся с 16 различными металлами, установил, что такие металлы как железо, сталь, медь, цинк и никель, легко окисляясь при взаимодействии с жидкостями организма, часто становятся причиной асептического воспаления, в то время как серебро, золото и олово оказались инертными при взаимодействии с внутренней средой организма. Zierold [69] в своих опытах на собаках, помещая различные металлы в костную ткань, установил, что медь вызывает обильное окрашивание окружающих тканей, золото, серебро и алюминий способствуют периостальному росту кости. Свинец был охарактеризован, как индифферентный по отношению к костной регенерации, никель становился причиной явного раздражения окружающих тканей, незначительно стимулируя регенерацию кости,

а железо и сталь являлись причиной чрезмерного окращения окружающих структур с массивным разрастанием соединительной ткани.

Своего рода азбукой в медицинском материаловедении того времени стала работа группы американских ученых под руководством С.С. Venable [60]. Помимо того, что был выполнен и обобщен системный анализ практически всех доступных работ по изучению взаимодействия костной ткани и металлоконструкций, была впервые высказана гипотеза об электрохимическом взаимодействии металлов и их воздействии на регенерацию костной ткани. Большой объем экспериментальных работ позволил подтвердить данную гипотезу и обобщить сделанные выводы:

- невозможно только макроскопически, микроскопически или рентгенологически точно дифференцировать реакцию костной ткани на металл;

- наблюдаемые изменения в костной ткани легко объясняются биохимическими исследованиями, основанными на взаимодействии металлов с плазмой в соответствии с законами электрохимического взаимодействия;

- электродвижущая сила, генерируемая парой различных металлов, пропорционально вызывает изменения в окружающей костной ткани и зависит от полярности металлов, а так же от расстояния между ними.

Заложенный ими принцип «электрохимического взаимодействия» металла и костной ткани подтвердился и в более поздних работах. Так, в 1966 г. Т.Р. Ноер, Д.С. Мегар [38], используя тот же электрохимический принцип, пришли к выводу, что титан, цинк, ниобий и сплавы на их основе являются основными материалами с позиций биосовместимости, потому как длительное время контактируя с внутренней средой организма, остаются неизменными. Лаинг с соавт. [43], проанализировав результаты собственных экспериментальных работ на кроликах, пришел к выводу, что основными металлами для производства имплантатов должны быть титан, цирконий и ниобий, полностью исключив из этого списка кобальт, хром, никель, молибден, ванадий, марганец и нержавеющую сталь.

В 1980 г. Steinemann [56], объединив результаты гистологических и электрохимических исследований, установил, что в состав имплантата должны входить металлы из «витальной» или «капсульной» групп: титан, цирконий, ниобий, тантал, платина, алюминий, железо (III), молибден, серебро, золото, нержавеющая сталь, кобальт, тогда как применение таких металлов как никель, медь, ванадий полностью исключалось. Так же в своих работах Pourbaix в 1984 г. [50], основываясь на электрохимических реакциях, пришел к выводу, что теоретически только 13 металлов пригодны для изготовления медицинских имплантатов: золото, иридий, платина, рутений, палладий, осмий и титан, тантал, ниобий, цирконий, хром.

На современном этапе задача поиска пригодных в травматологии и ортопедии металлов ничуть не упростилась. Более того, помимо существовавших ранее требований, предъявляемых к имплантату, прибавились такие, как биосовместимость, остеокондуктивность и остеоиндуктивность, предсказуемость процесса остеорепарации и остеоинтеграции, коррозионная и трибологическая стойкость [33].

Данная проблема нашла широкое освещение в работе I. Gugarra [33], в которой системному исследованию подверглись такие современные и широко используемые материалы как титан, сплав Ti-6Al-4V, нержавеющая сталь марки 316L и сплав на основе кобальта. Исследования проводились в модельных жидкостях, имитирующих по своему органолептическому и химическому составу жидкости организма человека при температуре 37°C. Прежде всего оценивались электрохимические характеристики металлов, их коррозионная стойкость, а так же возможность к образованию оксидного слоя на своей поверхности. Результатом выпол-

ненной работы стало выделение титана и его сплавов как основных материалов для изготовления материалов медицинского назначения на современном этапе. Тем не менее, автор подтверждает, что нет материала, полностью отвечающего всем современным требованиям и о необходимости дальнейших исследований в поиске более совершенных материалов и сплавов.

В своих исследованиях W. Kajzer [42] исследовал нержавеющую сталь марки 316L в жидкостях, моделирующих внутреннюю среду организма (плазма, физиологический раствор и моча), при помощи электрохимических и коррозионных реакций. В целом данный сплав продемонстрировал хорошую электрохимическую и коррозионную стойкость во всех модельных жидкостях, расширяя возможности использования не только в травматологии и ортопедии, но и в кардиохирургии и урологии.

В противовес к выше сказанному получены результаты работ французских ученых G. Jean и N. Laurent [41], проводивших исследования с теми же металлами. Положив в основу своих исследований коррозионную стойкость исследуемых металлов, как основной показатель качества биоматериала, исследователи пришли к выводу, что наиболее оптимальным материалом для изготовления имплантатов для травматологии и ортопедии является сплав на основе кобальта и хрома, как наиболее стойкий с позиций электрохимии; в то время как сплавы Ti-6Al-4V и нержавеющая сталь 316L признаны менее пригодными.

Электрохимический принцип и коррозионная стойкость биоматериала, из которого будет изготовлен имплантат, были выбраны не случайно, потому как одним из важнейших свойств биоматериала является диэлектрический остеогенез, а так же отсутствие «гальванизма» между частями металлоконструкций. Хорошо известен тот факт, что развитие гальванических и других электрохимических явлений, возникающих на поверхности имплантата при введении его в организм, нарушают процессы остеогенеза, проявляющихся остеосклерозом, остеопорозом, вплоть до развития воспалительных и некротических процессов [4]. Более того, был предложен ряд методик по профилактике данного явления [5, 8].

Данному феномену, а именно, взаимодействию между двумя разнородными металлами и их влиянию на процесс регенерации костной ткани было посвящено не одно исследование.

Так, еще в 1925 г. Orsós [цит. по 23] в своих экспериментальных работах зарегистрировал электрический ток, протекающий между двумя различными металлами, помещенными в ткани организма. В продолжение данного исследования Pervés и Damany [цит. по 23] в 1938 г. измерили разность потенциалов между винтами и пластинами, изготовленными из различных металлов, погруженными в плазму. В похожей работе E.G.S. Clarke и J. Hickman [23] в 1953 г., помимо потенциометрической характеристики практически всех металлов и сплавов того времени, выдвинули предположение о зависимости между величиной потенциала металла и поведением его в тканях организма. Своего рода подтверждением предложенной гипотезы стали работы С.Л. Уилсона [61, 62, 63], который экспериментальным путем, комбинируя биметаллические пары таких металлов как: медь, железо, нержавеющая сталь, латунь, цинк, серебро и константан (сплав меди, никеля и марганца), в серии опытов на большеберцовой кости собак продемонстрировал увеличение длины опытной конечности при погружении биметаллической конструкции в эпифизарную зону. Максимальный эффект был обнаружен в комбинации меди и константана, что проявлялось в увеличении длины большеберцовой кости до 4-5 мм по сравнению с интактной. Более того, воодушевленный результатами лабораторных исследований, автор провел серию опытов на детях с разной длиной конечностей [62]. Однако воспроизвести подобный результат в клинике не удалось, что сам автор объяснил небольшим

размером исследуемых металлоконструкций по отношению к организму человека, но явно наметив тенденцию исследовательской мысли.

Параллельно с изучением влияния металлов на ткани живого организма развивалось учение, основанное на одном из основных свойств костной ткани — биоэлектротрогенезе.

История использования электричества, как лечебного фактора насчитывает без малого два столетия. Еще в 1815 г. французский хирург В. Boyer [цит. по 46] описал случай излечения пациента с ложным суставом использованием электрического тока. Авторами других ранних работ: E. Hartshorne (1841), R.W. Lente (1850), [цит. по 46] так же были продемонстрированы положительные результаты лечения пациентов с ложными суставами костей при использовании электрического тока. Уровень этих исследований опережал научно-технический прогресс того времени, и данные исследования не нашли широкого отклика в медицинском мире, однако была намечена концепция возможности использования электрического тока в травматологии и ортопедии. Вторая волна возросшего интереса к электрическому току и его применению в лечении переломов была инициирована японскими учеными E. Fukuda и I. Yasuda, которые обнаружили пьезоэлектричество в сухой и гидратизированной костной ткани [30, 63]. Следует отметить, что пальма первенства в раскрытии этого вопроса принадлежит нашему соотечественнику А.В. Русакову, который еще в 1939 г. в своей диссертации, посвященной физиологии костной ткани предположил, что в связи с кристаллической структурой кости в ней появляется пьезоэлектричество, которое обеспечивает перестройку костной ткани [7].

Это стало основанием для проведения научных исследований различных по дизайну, сфере применения, значимости полученных результатов, но объединенных одной идеологией — возможностью использования электрического тока для стимуляции процессов остеогенеза [1, 2, 3, 6, 9, 20, 24, 25, 26, 27, 28, 31, 32, 34, 36, 39, 40, 48, 51, 55, 58, 59, 64, 67].

На сегодняшний день выделяют следующие виды электростимуляции в травматологии и ортопедии:

- воздействие постоянным током;
- воздействие емкостной связью;
- воздействие импульсным электромагнитным полем.

Постоянный ток (DC) (англ. *direct current* — постоянный ток) — электрический ток, параметры, свойства, и направление которого не изменяются со временем. Электростимуляция постоянным током, являющаяся инвазивной процедурой, включает в себя введение электродов непосредственно в костную ткань, потому как мягкие ткани окружающие кость «мешают» подведению электрического тока.

Классическими работами ученых [49, 66] было продемонстрировано, что «слабый» электрический ток может являться триггером в ускорении остеогенеза, в частности отрицательный электрод является причиной более быстрой оссификации [29, 35]. В работах американских ученых [10, 11] опытным путем было доказано, что постоянный ток силой 15 мкА, протекающий через зону перелома, способствует более интенсивной консолидации. По мнению ряда исследователей [13, 14], постоянный электрический ток способствует пролиферации недифференцированных мезенхимальных клеток костного мозга и их трансформации в остеобласты, переориентации коллагеновых волокон, активирует Ca^{2+} -каналы, что ведет к внутриклеточному накоплению последнего, а, следовательно, и к более быстрому созреванию костной мозоли. Очевидное преимущество использования имплантируемых электродов в костной ткани состоит в том, что они могут располагаться в непосредственной близости от перелома, способствовать росту новой костной ткани. Однако когда фрагменты кости стабилизированы внутренними фиксаторами

(пластины с винтами, интрамедуллярные конструкции) применение постоянного тока затруднено.

Таким образом, клинически привлекательная идея стимуляции постоянным электрическим током сопряжена с некоторыми трудностями [12]:

— эффект активации остеогенеза дозозависим и лежит в интервале между 5–20 мкА, что требует постоянного поддержания тока в заданном промежутке. Любое изменение тока в меньшую или большую сторону, в лучшем случае никак себя не проявляет, либо же становится причиной остеонекроза. Кроме того, некоторые характеристики, обеспечивающие оптимальный результат, такие как, тип и размер электрической стимуляции, плотность тока, а так же пространственное расположение анода и катодов, требуют более детальных исследований.

— в случае возможного применения к большим костям человека, может потребоваться введение большого количества электродов, чтобы обеспечить формирование костной мозоли в необходимые сроки;

— данный метод сопровождается дополнительной хирургической агрессией, и поэтому клинически сложен в применении;

— электроды, находясь в непосредственном контакте с клетками, внеклеточным матриксом и биологическими жидкостями, могут подвергаться некоторому электролизу, сопровождающемуся увеличением количества ионов во внеклеточном пространстве, что было бы нежелательно.

Из-за этих недостатков методы, являющиеся неинвазивными, нашли более широкое применение.

Ёмкостная связь (CC) (англ. *capacitive coupling* — емкостная связь) вид электрического поляризационного воздействия на костную ткань, при котором используется два электрода, расположенных на поверхности кожи в непосредственной близости от перелома. Действующим началом данного вида электростимуляции является осциллирующий электрический ток, различный по пульсовой конфигурации и продолжительности сигнала, способный стимулировать пролиферацию костной ткани [16]. В работе Lorch с соавт. [44] были продемонстрированы основные механизмы воздействия данного вида стимуляции на клетку костной ткани, а именно: активация кальциевых каналов, увеличение простогландина E_2 , цитозольного кальция и активация кальмодулина, что в свою очередь способствует более интенсивному созреванию костной ткани [21]. В другой работе Zhuang и соавт. [68] показал, что помимо активизации ранее известных механизмов, в клетке костной ткани увеличивается содержание мРНК для трансформирующего ростового фактора TGF- $\beta 1$ с использованием кальций/кальмодулинового пути.

Из основных преимуществ использование данного метода следует отметить:

— неинвазивность: данный вид стимуляции не требует непосредственного контакта с костной тканью, что облегчает его широкое использование в амбулаторной практике;

— портативность: для обеспечения работы любого устройства, работающего на этом принципе, достаточно 9-вольтовой батарейки.

Вышеперечисленные преимущества, а так же клиническая пригодность данного метода лечения, неоднократно были продемонстрированы в ряде клинических исследований, где подтвердили свою комплаентность, а так же высокий процент курабельности при таких состояниях, как медленно консолидирующиеся переломы и ложные суставы костей [17, 18, 19, 54].

Однако, данный метод электростимуляции не лишен и некоторых недостатков [47]:

— использование данного метода сопряжено с обязательным использованием дополнительных средств иммобилизации (гипс, ортез, фиксатор и т.д.);

— невозможность использования при наличии внутреннего металлического фиксатора;

— необходимость постоянного контакта рабочих электродов устройства с кожным покровом, что может сопровождаться аллергическими проявлениями в месте контакта;

— постоянный контроль за исправностью устройства, расположением электродов в непосредственной близости от поврежденного сегмента, а так же зарядом батареи.

Импульсное электромагнитное поле (РЕМФ) (англ. *pulsed electromagnetic field* — импульсное электромагнитное поле). Так называемая импульсная магнитная терапия, импульсная магнитотерапия. Получила широкое применение в травматологии и ортопедии, особенно в лечении таких состояний как ложные суставы, медленно консолидирующиеся переломы, врожденные псевдоартрозы и др. В основе механизма действия лежит принцип возбуждения электрического поля магнитным и наоборот. Таким образом, импульсная подача магнитного поля через катушку в непосредственной близости от объекта вызывает появление в тканях электрического тока [46]. Изучение воздействия импульсного электромагнитного поля было сфокусировано на регуляции мРНК и синтеза белков, в особенности: трансформиру-

ющего фактора роста-бета (TGF- β) и семейства костных морфогенетических белков (ВМР), потому как последние продемонстрировали увеличение своей активности в процессе заживления костной ткани [15, 22, 45]. Эффективность использования импульсного электромагнитного поля была показана более чем в 250 публикациях [53].

Значимо не отличаясь по преимуществам и недостаткам от предыдущего способа воздействия, тем не менее, импульсная магнитная терапия получила более широкое распространение в клинической травматологии и ортопедии [46].

Не вдаваясь в подробности всевозможных методик использования электрического тока в том или ином его виде, следует подчеркнуть, что нарушение электрохимического равновесия в тканях, сопровождающееся электрополяризацией или протеканием слабого электрического тока, так или иначе влияет на процесс остеорепарации.

Исходя из всего вышесказанного следует, что на современном этапе развития травматологии и ортопедии обоснованным и необходимым является дальнейшее изучение остеогенеза с позиций медицинского материаловедения и биоэлектрогенеза костной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов А.И., Афиногенов Г.Е., Линник С.А. и др. Воздействие постоянного электрического тока и промывание раны в комплексном лечении хронического остеомиелита // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 1988. — № 140 (6). — С. 138-139.
2. Афиногенов Г.Е., Анисимов А.И., Жуков П.П., Карцов В.И. О профилактике нагноения вокруг спиц при компрессионно-дистракционном остеосинтезе // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 1978. — № 120 (3). — С. 84-85.
3. Бояринцев В.В., Гнатюк А.А., Середа А.П. и др. Стимуляция остеогенеза при операциях на фоне постинфекционных дефектов кости в травматологии и ортопедии // Инфекции в хирургии. — 2009. — № 4. — С. 52-54.
4. Карлов А.В., Шахов В.П. Системы внешней фиксации и регуляторные механизмы оптимальной биомеханики. — Томск: СТТ, 2001. — 480 с.
5. Корнилов Н.В., Анисимов А.И., Карцов В.И. и др. Электрохимические аспекты имплантации металлоконструкций // Травматология и ортопедия России. — 1998. — № 1. — С. 31-32.
6. Михайлова Л.Н., Ланда В.А. Электронно-микроскопическое исследование репаративного остеогенеза в условиях электростимуляции регенерации костной ткани // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. — 1981. — № 6. — С. 719-722.
7. Русаков А.В. Очерки нормальной и патологической физиологии костной ткани: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1940. — 18 с.
8. Руцкий А.В., Кулак А.И., Маслов А.П. Электродный потенциал эндопротеза тазобедренного сустава в модельной биологической жидкости // Медицинские новости. — 2006. — № 1. — С. 116-120.
9. Соловьев М.М., Катинас Г.С., Мельцова Г.М. и др. Электростимуляция репаративного остеогенеза при остеопластике нижней челюсти // Стоматология. — 1981. — № 4. — С. 27-29.
10. Andrabi W.H., Rai D.V., Behari J. Photoelectric effects in bone // International Journal of Biological Macromolecules. — 1980. — Vol. 2 (5). — P. 306.
11. Bassett C.A.L., Pawluk R.J., Becker R.O. Effects of electric currents on bone in vivo // Nature. — 1964. — Vol. 204. — P. 652-654.
12. Behari J. Biophysical bone behavior. Principles and applications. — John Wiley & Sons (Asia) Pte Ltd, 2009. — 479 p.
13. Blank M. The influence of surface charge on oligometric reaction as a basis for channel dynamics, in Mechanistic Approaches to Interactions of Electric and Electromagnetic Fields with Living Systems (eds M. Blank and E. Findl) // Plenum Press. — New York, 1987. — P. 151-160.
14. Block M.S., Brister G.D. Use of distraction osteogenesis for maxillary advancement: preliminary results // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. — 1994. — Vol. 52. — P. 282-286.
15. Bodamyali T., Kanczler J.M., Simon B., et al. Effect of faradic products on direct current-stimulated calvarial organ culture calcium levels // Biochem Biophys Res Commun. — 1999. — Vol. 264. — P. 657-661.
16. Brighton C.T., Okereke E., Pollack S.R., Clark C.C. In vitro bone-cell response to a capacitively coupled electrical field: The role of field strength, pulse pattern, and duty cycle // Clin Orthop. — 1992. — Vol. 285. — P. 255-262.
17. Brighton C.T., Pollack S.R. Treatment of recalcinant non-union with a capacitively coupled electrical field: A preliminary report // Journal of Bone and Joint Surgery. — 1985. — N 67. — P. 577-585.
18. Brighton C.T., Shaman P., Heppenstall R.B., et al. Tibial nonunion treated with direct current, capacitive coupling, or bone graft // Clin Orthop. — 1995. — №321. — P. 223-234.
19. Brighton C.T., Wang W., Clark C.C. The effect of electrical fields on gene and protein expression in human osteoarthritic cartilage explants // J Bone Joint Surg Am. — 2008. — Vol. 90. — P. 833-848.
20. Brighton C.T., Wang W., Seldes R., Pollack S.R. Signal transduction in electrically stimulated bone cells // J Bone Joint Surg Am. — 2001. — Vol. 83. — P. 1514-1523.
21. Brighton C.T., Wang W., Seldes R., et al. Signal transduction in electrically stimulated bone cells // J Bone Joint Surg Am. — 2001. — Vol. 83. — P. 1514-1523.
22. Ciombor D.M., Aaron R.K. EMF stimulates cartilage differentiation in endochondral ossification coincident with an increase in TGF expression, in Bersani F (ed): Electricity and Magnetism in Biology and Medicine. — New York, NY: Kluwer Academic/Plenum Press, 1999. — P. 139-144.
23. Clarke E.G.C., Hickman J. An investigation into correlation between the electrical potentials of metals and their behavior in biological fluids // The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume. — 1953. — Vol. 35 B, №3. — P. 467-473.
24. Ercan B., Webster T.J. Greater osteoblast proliferation on anodized nanotubular titanium upon electrical stimulation // International journal of nanomedicine. — 2008. — Vol. 3(4). — P. 477-485.
25. Fredericks D.C., Phiel D.J., Baker J.T. et al. Effects of pulsed electromagnetic field stimulation on distraction osteogenesis in the rabbit tibial leg lengthening model // J Pediatr Orthop. — 2003. — Vol. 23. — P. 478-483.
26. Fredericks D.C., Nepola J.V., Baker J.T. Effects of pulsed electromagnetic fields on bone healing in a rabbit tibial osteotomy model // J Orthop Trauma. — 2000. — Vol. 14. — P. 93-100.
27. Friedenberг Z.B., Roberts P.G., Didizian N.H., Brighton C.T. Stimulation of fracture healing by direct current in rabbit fibula // J Bone Joint Surg Am. — 1971. — Vol. 53. — P. 1400-1408.
28. Friedenberг Z.B., Zemsky L.M., Pollis R.P., Brighton C.T. The response of non-traumatized bone to direct current // J Bone Joint Surg Am. — 1974. — Vol. 56. — P. 1023-1030.
29. Friedenberг Z.B., Brighton C.T. Electrical fracture healing // The New York Academy of Sciences. — 1974. — Vol. 238. — P. 564-574.
30. Fukada E., Yasuda I. On the piezoelectric effect of bone. // Journal of the Physical Society of Japan. — 1957. — Vol.120. — P. 1158-1162.

31. Giannunzio G.A., Speerli R.C., Guglielmotti M.B. Electrical field effect on peri-implant osteogenesis: a histologic and histomorphometric study // *Implant dentistry*. — 2008. — Vol. 17(1). — P. 118-126.
32. Guerkov H.H., Lohmann C.H., Liu Y., et al. Pulsed electromagnetic fields increase growth factor release by nonunion cells // *Clin Orthop Relat Res*. — 2001. — Vol. 384. — P. 265-279.
33. Gurappa I. Characterization of different materials for corrosion resistance under simulated body fluid conditions // *Materials Characterization*, 2002. — P. 73-79.
34. Haddad J.B., Obolensky A.G., Shinnick P. The biologic effects and the therapeutic mechanism of action of electric and electromagnetic field stimulation on bone and cartilage: new findings and a review of earlier work // *Journal of alternative and complementary medicine*. — 2007. — Vol. 13(5). — P. 485-490.
35. Hambury H.J., Watson J., Sivyer A., Ashley D.J.B. Effect of microamp electrical currents on bone in vivo and its measurement using strontium-85 uptake // *Nature*. — 1971. — Vol. 231. — P. 190.
36. Hammerick K.E., James A.W., Huang Z., et al. Pulsed direct current electric fields enhance osteogenesis in adipose-derived stromal cells // *Tissue engineering. Part A*. — 2010. — Vol. 16(3). — P. 917-931.
37. Hey-Groves E.W. An experimental study of the operative treatment of fractures // *Brit. Jour. Surg.* — 1913. — Vol. 1. Issue 3. — P. 438-501.
38. Hoer T.P., Mear D.C. Corrosion-resistant alloys in chloride solutions: Material for surgical implants // *Proceedings of the Royal Society*. — Series A. — 1966. — Vol. 294. — P. 486-510.
39. Huang A.J. et al Health plans coverage determinations for technology-based interventions: the case of electrical bone growth stimulation // *The Am J Managed Care*. — 2004. — Vol. 10. — P. 957-962.
40. Inoue N., Ohnishi I., Chen D. et al. Effect of pulsed electromagnetic fields (PEMF) on late-phase osteotomy gap healing in a canine tibial model // *J Orthop Res*. — 2002. — Vol. 20. — P.1106-1114.
41. Jean G., Laurent N. Role of Proteins on the Electrochemical Behavior of Implanted Metallic Alloys, Reproducibility and Time-Frequency Approach from EIS (Electrochemical Impedance Spectroscopy) // *Biomedical Engineering — Frontiers and Challenges*. Chapter 18, 2009. — P. 355-374.
42. Kajzer W., Krauze A., Walke W., Marciniak J. Corrosion behaviour of AISI 316L steel in artificial body fluids // *Journal of Achievements in Materials and Manufacturing Engineering*. — 2008. — Vol. 31. Issue 2. — P. 247-253.
43. Laing P.G., Ferguson Jr.A.B., Hodge E.S. Tissue reaction in rabbit muscles exposed to metallic implants // *J.Biomed. Mater. Res*. — 1967. — Vol. 1. — P. 135-149.
44. Lorich D.G., Brighton C.T., Gupta R. et al. Biochemical pathway mediating the response of bone cells to capacitive coupling // *Clin Orthop*. — 1998. — Vol. 350. — P. 246-256.
45. Nagai M., Ota M. Pulsating electromagnetic field stimulates mRNA expression of bone morphogenetic protein-2 and -4. // *J Dent Res*. — 1994. — Vol. 73. — P. 1601-1605.
46. Nelson F.R.T., Brighton C.T., Ryaby J., Simon B. J. et al. Use of physical forces in bone healing // *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. — 2003. — Vol. 11, N 5. — P. 344-354.
47. Onibere R., Khanna A. The role of the electrical stimulation in fracture healing // *The internet journal of orthopedic surgery*. — 2009. — Vol. 11, N 2. [Электронный документ] <http://archive.ispub.com/journal/the-internet-journal-of-orthopedic-surgery/volume-11-number-2/the-role-of-electrical-stimulation-in-fracture-healing.html#sthash.uF1P6bgr.dpbs> (дата обращения 3.02.2013)
48. Özgüçlü E., Çetin A., Çetin M., Calp E. Additional effect of pulsed electromagnetic field therapy on knee osteoarthritis treatment: a randomized, placebo-controlled study // *Clin Rheumatol*. — 2010. — Vol. 29. — P. 927-931.
49. Pawluk, R.J., Becker, R.O. Effects of electric currents on bone formation in vivo // *Nature*. — 1964. — Vol. 204. — P. 652.
50. Pourbaix M. Electrochemical corrosion of metallic biomaterials // *Biomaterials*. — 1984. — Vol. 5. — P.122-134.
51. Punt B.J., den Hoed P.T., Fontijne W.P.J. Pulsed electromagnetic fields in the treatment of nonunion // *Eur J Orthop Surg Traumatol*. — 2008. — Vol. 18. — P. 127-133.
52. Rugh J.T. The bactericidal action of various metals upon certain organisms in relation on metallic internal fixations of tissues // *J Bone Joint Surg Am*. — 1928. — Vol. 10 (4). — P. 722-723.
53. Ryaby J.T. Clinical effects of electromagnetic and electric fields on fracture healing // *Clin Orthop*. — 1998. — Vol. 355. — P. S205-S215.
54. Scott G., King J.B. A prospective, double-blind trial of electrical capacitive coupling in the treatment of non-union of long bones // *J Bone Joint Surg Am*. — 1994. — Vol. 76. — P. 820-826.
55. Sollazzo V., Palmieri A., Pezzetti F., Massari L. et al. Effects of pulsed electromagnetic fields on human osteoblastlike cells (MG-63) // *Clin Orthop Relat Res*. — 2010. — Vol. 468. — P. 2260-2277.
56. Steinemann S.G. Corrosion of surgical implants-in vivo and in vitro tests evaluation of biomaterials. — J. Wiley&Sons Ltd., 1980. — P. 1-34.
57. TiMAX. Technical Assessment of Materials for Fracture Fixation. Materials for fracture fixation: [Электронный документ] http://www.pei.ie/PEI/media/PEI-media/PDFs/PDFs_Ortho/PDFs_Ortho_Products/PDFs_Ortho_Products_DePuy/DePuy%20TiMax%20Technical%20Assessment.pdf (дата обращения 3.02.2013)
58. Tsai M.T., Li W.J., Tuan R.S., Chang W.H. Modulation of osteogenesis in human mesenchymal stem cells by specific pulsed electromagnetic field stimulation // *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. — 2009. — Vol. 27(9). — P. 1169-1174.
59. Tsai M.T., Chang W.H., Chang K., Hou R.J., et al. Pulsed electromagnetic fields affect osteoblast proliferation and differentiation in bone tissue engineering // *Bioelectromagnetics*. — 2007. — Vol. 28(7). — P. 519-528.
60. Venable C.S., Stuck W.G., Beach A. The effects on bone of the presence of metals; based upon electrolysis // *Ann. Surgery*. — 1937. — Vol. 105. N 6. — P. 917-938.
61. Wilson C.L. Experimental attempts to stimulate bone // *J Bone Joint Surg Am*. — 1970. — Vol. 52-A. N 5. — P.1033-1040.
62. Wilson C.L. Experimental increase in leg length. A preliminary report. In surgical forum. Proceedings of the forum sessions, Thirty-seventh clinical congress of the American College of surgeons. — San Francisco, California, 1951. — P. 438-443.
63. Wilson C.L., Percy E.C. Experimental studies on epiphyseal stimulation // *J Bone Joint Surg Am*. — 1956. — Vol. 38-A. N 5. — P.1096-1104.
64. Woo D.G., Shim M.S., Park J.S., Yang H.N. et al. The effect of electrical stimulation on the differentiation of hESCs adhered onto fibronectin-coated gold nanoparticles // *Biomaterials*. — 2009. — Vol. 30(29). — P. 5631-5638.
65. Yasuda I. Piezoelectricity of living bone // *J Kyoto Pref Univ Med*. — 1953. — Vol. 53. — P. 325.
66. Yasuda I., Noguchi K., Sato T. Dynamic callus and electric callus // *The Journal of Bone and Joint Surgery*. — 1955. — Vol. 37. — P. 1292-1293.
67. Yoshida T., Kim W.C., Kubo T. Bone fracture and the healing mechanisms. Fracture treatment using electrical stimulation // *Clinical calcium*. — 2009. — Vol. 19(5). — P. 709-717.
68. Zhuang H., Wang W., Seldes R.M., Tahernia A.D., et al. Electrical stimulation induces the level of TGF-beta 1 mRNA in osteoblastic cells by a mechanism involving calcium/calmodulin pathway // *Biochem Biophys Res Commun*. — 1997. — Vol. 237. — P. 225-229.
69. Zierold A.A. Reaction of bone to various metals // *Arch Surg*. — 1924. — Vol. 9 (2). — P. 365-412.

Информация об авторах: Усольцев Иван Владимирович — аспирант, 664003 г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 290344, e-mail: Scrrs.irk@gmail.com; Леонова Светлана Николаевна — к.м.н., заведующая отделением, ведущий научный сотрудник; Никифоров Сергей Борисович — д.м.н., старший научный сотрудник; Пушкарев Борис Георгиевич — д.м.н., профессор, старший научный сотрудник.

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ В ТЕРМИНОЛОГИИ И
КЛАССИФИКАЦИИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ**Семён Борисович Пинский¹, Владимир Анатольевич Белобородов¹,
Юрий Клементьевич 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;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. В последние годы все больше обсуждаются вопросы систематизации, рубрикации и классификации нейроэндокринных новообразований, в том числе отдельных новообразований, называемых карциноидами. Из-за значимых изменений по этим вопросам в последние годы возникла настоятельная необходимость их обсуждения.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, карциноид, эндокринные опухоли.

**URGENT PROBLEMS IN TERMINOLOGY AND
CLASSIFICATION OF NEUROENDOCRINE TUMORS**Simon Pinsky¹, Vladimir Beloborodov¹, Yury Batoroev², Viktorija Dvornichenko^{1,2}
(¹Irkutsk State Medical University; ²State Medical Academy of Postgraduate Education, Russia)

Summary. In recent years, the problems in systematization, rubrification and classification of neuroendocrine tumors, including particular tumors named carcinoids are discussed more actively. Because of the significant changes in understanding of these problems, the necessity of their discussion occurred.

Key words: neuroendocrine tumors, carcinoid, endocrine tumors.

Понятие «нейроэндокринные опухоли» (НЭО) объединяет гетерогенную группу новообразований различных локализаций, происходящих из клеток диффузной нейроэндокринной системы (ДНЭС), способных продуцировать нейроспецифические полипептидные гормоны и биогенные амины. Чаще всего эти опухоли возникают в бронхо-легочной системе, в различных отделах желудочно-кишечного тракта и в поджелудочной железе (гастроэнтеропанкреатические), в некоторых железах внутренней секреции (в гипофизе, медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы надпочечниковой и венадпочечниковой локализации). К ним относят высокодифференцированные НЭО-карциноиды (синоним — карциноидная опухоль).

НЭО относятся к числу относительно редких новообразований. Отмечаемый в последние два десятилетия повышенный интерес к этой проблеме клиницистов (прежде всего, онкологов, хирургов и эндокринологов), патоморфологов и других специалистов объясняется несомненным увеличением частоты выявления этих опухолей, существующими трудностями раннего их распознавания (по причине недостаточного знакомства врачей различных специальностей с особенностями клинических проявлений или отсутствием для подавляющего большинства регионов возможности обеспечить комплексное обследование с определением общих и специфических биохимических маркеров, гормонов и вазоактивных пептидов, проведением современных электронномикроскопических, радиоиммунологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических, новейших инструментальных диагностических исследований), разногласиями в клинико-морфологических критериях постановки диагноза и оценке прогностических факторов, отсутствием общепризнанных стандартов лечения и объективной оценки их результатов.

Актуальность проблемы заключается также в отсутствии унифицированной рубрикации и единой терминологии, отражающей разнообразные варианты НЭО, обусловленных многочисленными (особенно часто предлагаемыми в последнее десятилетие зарубежными авторами) эмбриологическими, анатомическими, биохимическими, клиническими и морфологическими классификациями с различными критериями оценки морфологической структуры, градации степени диф-

ференцировки и злокачественности этих новообразований. Нарушения терминологической преемственности и взаимопонимания между специалистами создают определенные трудности в своевременной адаптации к этим классификациям (особенно в отечественной литературе), способствуют возникновению в клинической практике и научных исследованиях «номенклатурного хаоса», о чем свидетельствует отсутствие в нашей стране единой терминологии, четких статистических данных о НЭО, их удельном весе в структуре общей онкопатологии, частоте встречаемости в зависимости от анатомической локализации и делают невозможным сопоставимость результатов исследований. Справедливо отмечено корифеями отечественной хирургии «сложно найти другое заболевание, при котором так часто и кардинально менялись классификации и термины, было такое количество разнотолков, как при опухолях нейроэндокринного происхождения» [13].

Об актуальности этой проблемы свидетельствуют созданные в последнее десятилетие во многих развитых зарубежных странах ассоциации с участием крупнейших ученых разных специальностей для разработки (на основе полученных новых данных) рекомендаций по основным аспектам НЭО, включая терминологию и классификации. Опубликованы рекомендации группы экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS), European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), American Joint Committee on Cancer (AJCC), решения совещаний мультидисциплинарных групп специалистов по НЭО разных локализаций. В России также организовано «Медицинское общество по лечению нейроэндокринных опухолей» (МОЛНЭО), с целью создания единого регистра улучшения диагностики и лечения этих опухолей [6].

Проблема с терминологией уходит своими корнями в историю изучения НЭО. На протяжении более полувека все нейроэндокринные образования были известны под широко распространенным термином «карциноиды» (греч. *karzinos* — раковая опухоль, *oidos* — сходство). Этот термин принадлежит С. Оберндорферу (1907), который впервые описал группу «карциномоподобных» опухолей тонкой кишки с медленным доброкачественным течением, имевших структурное сходство с

карциномами. Спустя 20 лет он отказался от ошибочного представления о доброкачественности карциноидов, указав на их способность проявлять свойства злокачественных опухолей и метастазировать.

В 1968 г. английский гистолог Э. Пирс [33] выдвинул концепцию о существовании в организме специализированной высокоорганизованной клеточной системы — АПУД-система (APUD-Amine Precursor Uptake Decarboxylase), клетки которой способны поглощать предшественников аминов, декарбоксилировать их, синтезировать биогенные амины, пептидные гормоны и другие биологически активные вещества. Опухоли из клеток этой системы, ранее известные под термином «карциноид» и обладающие теми же биохимическими и морфологическими особенностями, получили название «опухоли АПУД — системы» — АПУДОМЫ.

В настоящее время термин «апудома» утратил свое значение, не применяется зарубежными авторами, отсутствует в современных классификациях, но продолжает встречаться в отечественной литературе [4, 12].

Стремительное развитие и внедрение в клиническую практику в развитых зарубежных странах широкого спектра современных методов исследования (мониторинг уровня гормонов, иммуноморфологический, молекулярно-генетический) позволили получить новые данные о клетках нейроэндокринной системы. В связи с этим в последнее десятилетие вместо термина «АПУД-система» введен термин «диффузная нейроэндокринная система» (ДНЭС), которая считается общепризнанным регулятором гомеостаза, позволяет на уровне современных достижений объяснять сложные клинико-морфологические особенности возникающих из клеток этой системы группы гетерогенных опухолей. На основании сходства иммунофенотипа клеток эндокринной и нервной тканей, установленного по экспрессии общих нейроэндокринных маркеров, экспертами ВОЗ (2000) вместо термина «карциноиды» рекомендован термин «нейроэндокринные опухоли» (НЭО) для обозначения всей группы новообразований из клеток диффузной нейроэндокринной системы. Вместе с тем, до настоящего времени термин «карциноид» широко используется в зарубежной и отечественной литературе (особенно среди хирургов и онкологов), как синоним или один из вариантов высокодифференцированных НЭО [2, 3, 5, 7, 20, 21, 25].

Сохраняются терминологические разногласия в определении понятий «нейроэндокринные» и «эндокринные» опухоли [13, 27, 31]. Ряд образований эндокринных желез относят к НЭО (медулярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы, некоторые опухоли гипофиза), в то время как другие опухолевидные образования (гипофиза, околощитовидных желез и надпочечников) — к эндокринным опухолям, несмотря на наличие у них ряда общих клинико-морфологических характеристик. Большинство авторов склонны считать их синонимами. Эксперты ВОЗ (2010) все же рекомендуют использовать термин «нейроэндокринные» опухоли [26, 31]. В.А. Кубышкин и соавт. (2012) считают термин «нейроэндокринные» опухоли целесообразнее, поскольку способствует достижению единообразия номенклатуры.

Термины «эндокринные опухоли», «эндокринная неоплазия», «опухоли эндокринных органов», «опухоли эндокринной системы» не только широко применяются в клинической практике (в хирургической эндокринологии, онкологии), но и прочно вошли в название ряда заболеваний и, в частности, синдромов «множественных эндокринных неоплазий» (МЭН-синдромы), происхождение которых рассматривают исходя из концепции о ДНЭС.

Под синдромом МЭН понимают группу разнородных наследственных заболеваний, передающихся по аутосомно-доминантному типу с высокой степенью пенетрантности гена и вариабельной экспрессивностью, при которых отмечается синхронное (чаще метахронное) развитие в двух или более органах эндокринной системы доброкачественных или злокачественных опухолей

и других гиперпластических процессов с повышенной продукцией гормонов [18].

Различают 3 основных типа множественных эндокринных неоплазий, обусловленных развитием доброкачественных и злокачественных нейроэндокринных или эндокринных опухолей: МЭН-1, МЭН-2А и МЭН-2Б. Существуют еще 4 варианта синдрома МЭН, для которых характерно образование как эндокринных, так и неэндокринных опухолей: VHL (von Hippel-Lindau), NF-1 (neurofibromatosis type 1), CNC (Carneys complex) и MAS (McCune-Albright syndrome). В настоящее время известна генетическая специфичность для каждого варианта синдрома МЭН, обусловленных мутациями гена супрессии опухоли, которые наследуются клетками эндокринных желез и другими клетками ДНЭС и приводят к их опухолевой трансформации.

При МЭН-1 (синдром Вермера) отмечаются гиперплазия или аденома околощитовидных желез (ОЩЖ) — 90-100%, множественные НЭО поджелудочной железы (ПЖ) — 70-80%, аденома передней доли гипофиза — 50-70%, опухоли надпочечников — 30-35%, щитовидной железы — 15-20%, карциноидные опухоли вилочковой железы, бронхов и желудочно-кишечного тракта — 15-20%. Одним из наиболее частых и первых проявлений заболевания является первичный гиперпаратиреоз, обусловленный поражением ОЩЖ. В структуре гормональноактивных НЭО ПЖ чаще выявляются гастриномы (40-50%) и инсулиномы (10-20%) и значительно реже другие опухоли (глиоангиома, вилома, соматостатинома, карциноид) — 2-5%.

МЭН-2А (синдром Сиппла) характеризуется ранним проявлением медулярного рака ЩЖ — 90-100%, феохромоцитомой надпочечников — 50 — 70%, гиперплазией или аденомой ОЩЖ — 20-30%.

Для синдрома МЭН-2Б (синдром Горлинга) характерным является сочетание медулярного рака ЩЖ, двусторонней феохромоцитомы, множественного нейроматоза слизистых, «марфановидной» структурой тела, нарушениями функции кишечника.

Эти заболевания ранее были известны в литературе под разными названиями: «синдром множественных эндокринных опухолей», «множественный эндокринный аденоматоз», «эндокринный полиаденоматоз», «полигландулярный аденоматоз эндокринной системы». В последние два десятилетия названия этих заболеваний с общим терминологическим определением как «множественные эндокринные неоплазии» и аббревиатурой «МЭН» с буквенно-цифровым обозначением различных типов синдромов, стали общепризнанными, единственно применяемыми в отечественной и зарубежной литературе и вряд ли будут пересмотрены в обозримом будущем.

Одним из вариантов клинического проявления НЭО является АКТГ-эктопированный синдром, который и до настоящего времени остается наиболее сложной для диагностики и лечения формой эндогенного гиперкортицизма. Этот синдром вызывают опухоли внегипофизарной локализации, продуцирующие АКТГ, значительно реже — кортикотропин-релизинг гормон или одновременно оба гормона. Причиной синдрома эктопической продукции АКТГ являются НЭО различной локализации, но чаще он ассоциирован с бронхо-легочными карциноидами, мелкоклеточным раком легких, опухолями поджелудочной и вилочковой желез, феохромоцитомой, медулярным раком ЩЖ [1, 8, 10, 15, 19, 22].

Терминологические разногласия существуют и в многочисленных постоянно совершенствуемых и многократно пересматриваемых как общих классификациях НЭО, так и применительно к различным ее локализациям (преимущественно легких, органов эндокринной и пищеварительной систем) В этих классификациях для обозначения опухолей нейроэндокринного происхождения в различных сочетаниях предлагались термины: «нейроэндокринная опухоль», «карциноидная опухоль» («карциноид»), «нейроэндокринная карцинома», «нейроэндокринная неоплазия».

В 1963 г. E. Williams и M. Sandler предложили эмбриологическую классификацию карциноидов различных локализаций по их происхождению (передняя, средняя и задняя кишка). Согласно этой классификации из эндокринных клеток передней кишки развиваются карциноиды дыхательных путей, желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы; из средней кишки — опухоли тонкого кишечника, аппендикса, правого отдела толстой кишки; из задней кишки — опухоли левой половины ободочной кишки и прямой кишки.

В классификации ВОЗ (1980) опухоли были представлены как: 1) карциноид; 2) мукокарциноид; 3) смешанные (карциноид, аденокарцинома); 4) псевдоопухолевые образования.

В гистологической классификации ВОЗ (2000) с учетом критериев оценки злокачественного потенциала в отдельные группы выделены: 1) высококодифференцированные НЭО (доброкачественные или с неопределенным потенциалом злокачественности); 2) высококодифференцированные нейроэндокринные карциномы (НЭК) с низкой степенью злокачественности; 3) низкодифференцированные (мелкоклеточные) НЭК с высокой степенью злокачественности; 4) смешанные экзокринно-эндокринные карциномы; 5) опухолеподобные образования. Термин «карциноиды» употребляется для обозначения высококодифференцированных НЭО [14,29,35].

В классификациях ВОЗ (2004) и Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей (ENETS, 2006) дополнительно введена градация (G — Grade) степени злокачественности НЭО (G1 — низкая, G2 — промежуточная и G3 — высокая), основанной на оценках гистологической дифференцировки и комплекса значимых прогностических факторов злокачественности опухолей, к которым относятся размер первичной опухоли, наличие некроза, метастазов, инвазии кровеносных и лимфатических сосудов, митотическая активность, индекс пролиферативной активности клеток Ki-67. Соответственно были выделены высококодифференцированные НЭО низкой степени злокачественности (G1), высококодифференцированные НЭО промежуточной степени злокачественности (G2) и низкодифференцированные НЭК высокой степени злокачественности (G3). Отдельно выделена смешанная экзокринно-эндокринная карцинома. Термин «карциноид» употребляется для обозначения НЭО G1 [27, 34].

В 2010 г. экспертами ВОЗ предложена новая классификация, в которой общий термин для всех опухолей нейроэндокринного происхождения — «нейроэндокринная опухоль» (НЭО) заменен на «нейроэндокринная неоплазма» (НЭН). Согласно этой классификации выделяют 3 группы НЭН: НЭО G1, НЭО G2 и НЭК G3 и смешанная адено-нейроэндокринная карцинома. В общей классификации термин «карциноид» отсутствует, но используется как синоним в классификациях для различных локализаций новообразований как НЭО G1. В классификации представлены рекомендации по TNM стадированию для различных локализаций НЭО, которые пока еще не получили общего признания [26, 28, 31].

В.А. Кубышкин и соавт. (2012), ссылаясь на международные классификации ENETS (2006) и ВОЗ (2010), рекомендуют использовать следующие термины: нейроэндокринные неоплазии (НЭН) обобщающее все новообразования нейроэндокринной природы; НЭО-НЭН классифицируются как неоплазии G1 и G2; НЭК-НЭН классифицируются как неоплазии G3. При формулировании диагноза авторы считают целесообразным использовать систему стадирования по TNM, указывать наличие гиперфункционального синдрома и спорадический или наследственный характер неоплазии.

Об отсутствии общепринятой терминологии в отношении НЭО свидетельствует наличие разноречивых мнений о «карциноиде», как об одной из существующих морфологических форм высококодифференцированных НЭО, так и о его анатомических локализациях. Одни авторы относят к карциноидам НЭО с карциноидным

синдромом (9), другие используют термин «карциноид» только для обозначения НЭО легких и в контексте карциноидного синдрома, характерного для опухолей, продуцирующих серотонин [17]. Следует отметить, что клиническая картина карциноидного синдрома с типичными или атипичными проявлениями выявляется в среднем у 10% пациентов, а при НЭО легких и бронхов — только у 1,5-3% [3, 21]. Также известно, что карциноидные опухоли могут протекать бессимптомно и без карциноидного синдрома [20, 23].

А.Х. Трахтенберг и соавт. (2011), крупнейшие специалисты в области легочной онкопатологии, считают, что в настоящее время термин «карциноид» сохранен как исключение только для НЭО легких и бронхов. В своей работе авторы ссылаются на гистологическую классификацию ВОЗ (2004), согласно которой НЭО легких включают четыре подтипа: 1) типичные карциноиды; 2) атипичные карциноиды; 3) мелкоклеточный легочный рак; 4) крупноклеточный нейроэндокринный рак. На основании изучения морфологической структуры, электронно-микроскопической характеристики и отдаленных результатов собственных наблюдений, авторы посчитали целесообразным выделить три подтипа карциноида легких: высококодифференцированный (типичный) карциноид (G1), умереннокодифференцированный (атипичный) карциноид (G2a) и низкодифференцированный атипичный (анаплазированный) карциноид (G2b). Эти варианты карциноидных опухолей отличаются разным потенциалом злокачественности в виде выраженности инфильтративного роста, темпа прогрессии, способности к метастазированию, а прогноз коррелирует с вариантом карциноида, стадией заболевания, размером опухоли, состоянием внутригрудных лимфатических узлов, инвазией сосудов. По данным авторов в Московском онкологическом институте им. П.А. Герцена (МНИОИ) карциноидные опухоли составили 66,8% среди оперированных больных по поводу НЭО.

О терминологических нестыковках свидетельствуют многочисленные публикации не только о бронхолегочном карциноиде, но и о других его локализациях: в органах желудочно-кишечного тракта, в поджелудочной железе, в желчном пузыре, печени, вилочковой железе [2, 5, 7, 16, 20, 24, 25]. Карциноиды наблюдаются и в составе синдрома МЭН-1 [9,16,18]. R. Gagel и S. Marx (2008) при синдроме МЭН-1 в 2% выявили нефункционирующий карциноид вилочковой железы, в 4% — нефункционирующий карциноид бронхов, в 19% — нефункционирующий карциноид желудочно-кишечного тракта. G. Waldman и соавт. (2009) при МЭН-1 диагностировали карциноид бронхов в 6%, вилочковой железы — в 3%, желудочно-кишечного тракта — в 3%.

Представленные выше противоречивые взгляды по ключевым аспектам НЭО свидетельствует о необходимости создания интегративной группы из различных специалистов для выработки консенсуса по унификации и оптимизации единой максимально простой, ясной и общедоступной терминологии и классификации нейроэндокринных опухолей различных локализаций. В этом плане заслуживает внимание предложение о целесообразности разделения терминов «карциноид» и «НЭО» на относящихся к концепции нозологии и основанные на функциональных критериях — инсулинома, глюкагонома и т.д. и более общих, относящихся к концепции гистогенеза — карциноид, аденома, карцинома и т.д. [11].

С учетом последних международных классификаций следует считать актуальным необходимость унифицировать терминологические понятия.

Термин «нейроэндокринная неоплазия» (НЭН) является обобщающим для всех новообразований нейроэндокринного происхождения. Термины «нейроэндокринная опухоль» (НЭО) и «нейроэндокринная карцинома» (НЭК) выделены в виде самостоятельных вариантов НЭН. С указанием степени градации их классифицируют как НЭО G1 и G2 (высокодифференцированные) и НЭК G3 (низкодифференцированные).

Термин «карциноид» сохранен для НЭО легких, для серотонинпродуцирующих опухолей поджелудочной железы и как синоним для НЭО G1 некоторых органов желудочно-кишечного тракта.

Унифицированная терминология может служить платформой для постановки предварительного диагноза. Для большинства регионов нашей страны пока существуют трудности в до и послеоперационной верификации диагноза вследствие отсутствия возможностей исполь-

зования специфических тестов на пептиды и амины, вырабатываемые НЭО, наличия всего спектра иммуноцитохимических и иммуногистохимических панелей для фенотипирования опухолей, основных маркеров нейроэндокринных компонентов и современной молекулярно-биологической оценки опухоли. При постановке диагноза по классификационным критериям целесообразно дополнительно указывать функционирующий и нефункционирующий, спорадический и наследственный характер НЭО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева З.А., Галева А.В., Дружкова Н.Б. Синдром Иценко-Кушинга при медуллярном раке щитовидной железы у подростка: клиническое наблюдение // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Ижевск, 2009. — С. 313-315.
2. Белоус Т.А., Завалишина Л.Э., Маканин М.И. и др. Высокодифференцированные эндокринные опухоли желудка // Онкология. — 2012. — №3. — С.8-10.
3. Бирюков Ю.В., Паршин В.Д., Мирзоян О.С. Хирургическое лечение бронхопульмонального карциноида // Российский онкологический журнал. — 2011. — №4. — С. 14-18.
4. Бойко Н.И., Павловский М.П., Кеминь Р.В. Апудомы поджелудочной железы. Современные подходы к методам диагностики и хирургического лечения больных // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Харьков, 2011. — С. 51-55.
5. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н., Кузьминов А.Е. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (карциноиды) и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. — М.: Литтерра, 2007. — 104 с.
6. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Кузьминов А.Е. Современные направления лечения нейроэндокринных опухолей // Современная онкология. — 2010. — №1. — С. 30-35.
7. Губергриц Н.Б., Василенко И.В., Zubov A.D. и др. Клиническое наблюдение злокачественной карциноидной опухоли поджелудочной железы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2005. — №1. — С. 82-85.
8. Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Калинин А.П. и др. Клинико-морфологические особенности АКТГ-продуцирующих нейроэндокринных опухолей // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Пермь, 2008. — С. 68-70.
9. Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Керсакова Н.А. Проблемы и достижения в современной морфологической диагностике нейроэндокринных опухолей: собственный опыт // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Ижевск, 2009. — С. 69-71.
10. Древаль А.В., Комердус И.В., Бритвин Т.А. и др. АКТГ-секретирующая карцинома тимуса с метастазами в головной мозг, яичник и кожу (клиническое наблюдение) // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Харьков, 2011. — С. 127-130.
11. Евменова Т.Д., Шайдулина О.Г., Гуревич Л.Е. Эхо-негативная и эктопированная инсулиномы в сочетании с неэпидемиологией как причина рецидива органического гиперинсулинизма // Очерки клинической эндокринологии. — Харьков, 2011. — С. 322-326.
12. Коханенко Н.Ю., Артемьева Н.Н. Хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Саранск, 2007. — С. 128.
13. 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.
14. Кэнлин М., Кволс Л. Нейроэндокринные опухоли: Руководство для врачей. — М.: Практическая медицина, 2011. — 224 с.
15. Лапина А.М., Марова Е.И., Абросимов А.Ю. и др. Клинико-морфологическая характеристика опухолей у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом // Проблемы эндокринологии. — 2008. — №6. — С.21-25.
16. Майстренко Н.А., Ромашенко П.Н., Лысанюк М.В. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения нейроэндокринных опухолей брюшинного пространства // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Казань, 2012. — С. 164-166.
17. Маркович А.А., Орел Н.Ф., Любимова Н.В. Биохимические маркеры в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. — 2011. — №12. — С.28-36.
18. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Дворниченко В.В. Множественные эндокринные неоплазии — Новосибирск: Наука, 2012. — 164 с.
19. Приступюк А.М., Шабалтас Н.Л. Синдром эктопической секреции кортикотропина // Очерки клинической эндокринологии. — Харьков, 2011. — С. 273-279.
20. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Карциноиды и нейроэндокринные опухоли. — М.: Медицина. — 2008. — 176 с.
21. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., Франк Г.А. Нейроэндокринные опухоли легких. — М.: Практическая медицина, 2012. — 200 с.
22. Харнас С.С., Инполитов Л.И., Егоров А.В. и др. Опыт диагностики и лечения синдрома эктопической продукции АКТГ // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Пермь, 2008. — С. 227-229.
23. Циммерман Я.С. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта // Клиническая медицина. — 2009. — №12. — С. 7-13.
24. Чекини А.К., Павловская А.И., Смирнова Е.А. Карциноидные опухоли легких и тимуса. Морфологические особенности // Архив патологии. — 2012. — №2. — С. 40-41.
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. Bosman F., Carneiro F., Hruban R., Treise N. WHO classification of tumours of the digestive system — Lyon: JARC, Press, 2010.
27. De Lellis, Lloyd R., Heitz, Eng C. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs — Lyon: JARC, Press, 2004.
28. Edge S., Byrd D., Carducci M., et al. AJCC Cancer Staging Manual — 7th ed. — New York: Springer, 2009.
29. Fritz A., Percy C., Jack A., et al. International Classification of Diseases for Oncology // WHO, Geneva. — 2000.
30. Gagel R., Marx J. Multiple endocrine neoplasia // Williams Textbook of Endocrinology. — Sunderland: Philodelf, 2008. — P. 1705-1734.
31. Klimstra D., Modlin I., Adsay N., et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set // Am. J. Surg. Pathol. — 2010. — Vol. 34, №3. — P. 300-313.
32. Oberndorfer S. Karzinoid tumoren des dunndarms // Franf Z.Pathol. — 1907. — №1. — S.423-426.
33. Pearce A. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide-hormone producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implication of the concept // J. Histochem Cytochem. — 1969. — Vol. 17. — H. 303-313.
34. Rindi G., Kloppel G., Alhman H., et al. TNM staging of foregut neuroendocrine tumors: a consensus proposal including a grading system // Virchows Arch. — 2006. — Vol. 449. — P. 395-340.
35. Solcic E., Kloppel G., Sobin L., et al. Histological Typing of Endocrine Tumours // New York, Springer. — 2000.
36. 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 // World. J. Surg. — 2009. — Vol. 33. — P. 1208-1218.
37. Williams E., Sandler M. The classification of carcinoid tumours // Lancet. — 1963. — Vol.1. — P. 238-239.

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, профессор, д.м.н.

ГЕПАРИНИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Елена Сергеевна Енисеева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Г.М. Орлова)

Резюме. В 2012 г. Американская коллегия врачей специалистов по заболеваниям органов грудной клетки опубликовала рекомендации IX Конференции по антитромботической терапии и профилактике тромбозов. Представлена глава по лечению и профилактике гепарининдуцированной тромбоцитопении.

Ключевые слова: тромбоцитопения, гепарин, тромбозы.

HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA

Elena Eniseeva

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. In 2012, the American College of Chest Physicians published the 9 Edition of Practice Guidelines for Antithrombotic therapy. There is a chapter on Treatment and Prevention of Heparin-induced Thrombocytopenia

Key words: Thrombocytopenia, Heparin, Thrombosis.

Гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ) — иммуноопосредованная реакция на лекарственный препарат, ассоциированная с высоким риском венозных и артериальных тромбозов. Применение гепарина ведет к образованию антител класса IgG к комплексу гепарин/тромбоцитарный фактор 4 и формированию иммунных комплексов, которые прикрепляются к Fcγ2a рецепторам тромбоцитов, активации и освобождению из тромбоцитов прокоагулянтов. Результатом является образование тромбина и развитие венозных и артериальных тромбозов, которыми осложняется ГИТ.

Факторами риска ГИТ являются продолжительность применения и тип гепарина, популяция пациентов, тяжесть травмы, пол. Вероятность ГИТ у пациентов, получающих нефракционированный гепарин (НФГ) в 10 раз выше, чем на фоне низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или фондапаринукса [3]. У пациентов, подвергающихся кардиологическим и ортопедическим операциям, получающих НФГ риск ГИТ выше (1-5%), чем у терапевтических и акушерских больных (0,1-1%) [8]. У женщин риск в 2 раза выше, чем у мужчин [20].

Тромбоцитопения (менее 150×10^9) — наиболее частое проявление ГИТ [16]. Снижение тромбоцитов происходит на 5-10 день от начала терапии. Возможно раннее снижение тромбоцитов (в первые 24 часа), если уже имеются циркулирующие антитела в связи с предшествующим применением гепарина (обычно в течение последнего месяца, иногда в течение 100 дней) [7]. Иногда тромбоцитопения может быть отсроченной, через 3 недели после прекращения применения гепарина [1, 15].

У 17-55% больных с нелеченной тромбоцитопенией развиваются венозные тромбозы и тромбозы легочной артерии (ТЭЛА). Артериальные тромбозы встречаются реже (3-10%), включая артериальные тромбозы конечностей, ишемические инсульты и инфаркты миокарда [6, 14]. После кардиохирургических операций большинство тромбозов являются артериальными. Около 5-10% больных с ГИТ и тромбозами умирают [14]. Менее частыми манифестациями являются кожные некрозы в местах инъекций гепарина, геморрагические некрозы надпочечников вследствие тромбоза вен надпочечников, острые системные реакции в течение 30 минут после внутривенного введения гепарина (лихорадка, кардиореспираторный синдром в виде артериальной гипертензии, тахикардии, одышки, боли в грудной клетке, остановки сердца) [17]. ГИТ может осложниться развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Несмотря на тяжелую тромбоцитопению петехии или другие признаки кровотечения наблюдаются редко [19]. Диагноз ГИТ основан на комбинации клинических признаков и обнаружении анти-PF-4 антител [13, 16].

Для диагностики ГИТ применяются лабораторные методы 2 типов: 1) определение антител и 2) функциональные методы, определяющие активацию тромбоцитов антителами в присутствии гепарина [2].

Не у всех больных, у которых выявляются антитела, развивается ГИТ и у малой части из них развиваются тромбозы. Иммуноферментный анализ (ИФА) является чувствительным, но специфичность метода умеренна. Чувствительность и специфичность функциональных методов высока (проба с освобождением серотонина (SRA) и гепарининдуцированная активация тромбоцитов (HAPA)), так как определяют антитела, способные активировать тромбоциты [18]. Однако данные методы малодоступны [6].

Американская коллегия врачей специалистов по заболеваниям органов грудной клетки (АССР) в 2012 году опубликовала Рекомендации по лечению и профилактике ГИТ [6].

Рекомендации АССР (2012) по мониторингованию тромбоцитов:

— Для пациентов, получающих гепарин, у которых риск развития ГИТ больше 1%, контроль тромбоцитов каждые 2-3 дня с 4 до 14 дня применения гепарина

— Для пациентов, получающих гепарин, у которых риск ГИТ менее 1%, мониторингование количества тромбоцитов не рекомендовано.

— Мониторгование тромбоцитов у больных, ранее леченных гепарином (в течение 30-100 предшествующих дней), отличается от вышеприведенных рекомендаций, так как развитие ГИТ у них может произойти в первые 24 часа. Необходимо определение исходного количества тромбоцитов до начала применения гепарина и повторное определение тромбоцитов через 24 часа.

— Для пациентов с острыми системными реакциями в течение 30 минут после в/в введения гепарина необходимо определение количества тромбоцитов.

Ведение ГИТ, осложненной тромбозом

Прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы X фактора

Первым шагом лечения ГИТ, осложненной тромбозом, является отмена всех видов гепарина (включая гепариновые пробки и гепарин-покрытые катетеры) [13]. Подавление образования тромбина при тромбозах при ГИТ может быть достигнуто прямыми ингибиторами тромбина, такими как легирудин (рекомбинантный гирудин), десирудин (рекомбинантный гирудин), аргатран или бивалирудин, или непрямыми ингибиторами X фактора, такими как данапароид или фондапаринукс [11, 13]. Прямые ингибиторы тромбина легирудин и аргатран более эффективны в профилактике новых тромбозов, чем простая отмена гепарина или замена гепарина антагонистами витамина К (легирудин — относительный риск 0,28; аргатран — относительный

риск 0,45) [5, 6]. Нет исследований, сравнивающих применение данапароида с отменой гепарина или заменой его антагонистами витамина К. Однако так как он эффективен в лечении ГИТ, осложненной тромбозом, он включен в рекомендации по лечению [6]. Фондапаринукс не является безопасным препаратом при ГИТ, так как в литературе имеются описания случаев тромбоцитопении, индуцированной фондапаринуксом [10]. Лепирудин и данапароид выводятся почками, ретроспективные обсервационные данные показали, что применение лепирудина при почечной недостаточности увеличивает риск больших кровотечений [11]. Аргатробан не выводится почками, вторичный анализ контролируемых исследований с аргатробаном не показал связи с кровотечениями [11]. Нет данных о применении новых антикоагулянтов (ривароксабана и дабигатрана) при лечении тромбозов, связанных с ГИТ [6].

Рекомендации АССР (2012):

— У пациентов с ГИТ, осложненной тромбозом, использование негепариновых антикоагулянтов лепирудина, аргатробана и данапароида лучше, чем просто отмена гепарина или замена его антагонистами витамина К.

— У пациентов с тромбозами при ГИТ с нормальной почечной функцией применение аргатробана или лепирудина или данапароида лучше, чем других негепариновых антикоагулянтов.

— У больных с тромбозом при ГИТ и почечной недостаточностью применение аргатробана лучше, чем других негепариновых антикоагулянтов.

Инфузии тромбоцитов

Несмотря на глубокую тромбоцитопению, при ГИТ спонтанные кровотечения не возникают, поэтому рутинное применение трансфузий тромбоцитов не рекомендуется [13]. Однако пациентам могут потребоваться инвазивные процедуры, при которых необходима профилактическая трансфузия тромбоцитов для уменьшения риска кровотечения. Имеется сообщение о 37 пациентах с ГИТ, подтвержденной ИФА, которым проводились трансфузии тромбоцитов. Ни одного тромботического осложнения после трансфузии не возникло. У 8 пациентов ГИТ осложнилась тромбозами, которые возникли до трансфузии, 6 получили трансфузии во время тромбэктомии и ни у кого в последующем не возникло тромботических осложнений (все получили аргатробан) [9]. Таким образом, нет прямых доказательств увеличения риска тромбозов после трансфузии тромбоцитов при ГИТ, но данные о безопасности трансфузии также ограничены [6, 13].

Рекомендации АССР(2012):

— У пациентов с ГИТ и тяжелой тромбоцитопенией применение трансфузий тромбоцитов показано только при кровотечении или при инвазивных процедурах с высоким риском кровотечения [6].

Антагонисты витамина К

После лечения ингибиторами тромбина или X фактора перевод на антагонисты витамина К необходим для длительной антикоагулянтной терапии (при тромбозах, связанных с ГИТ и спровоцированными преходящими факторами риска, антикоагулянтная терапия должна проводиться минимум 3 месяца). Быстрое начало лечения варфарином пациентов с ГИТ может провоцировать протромботическое состояние, так как уровень протеина С падает быстрее, чем уровень протромбина. Это может приводить к варфариновым некрозам кожи и венозной гангрене конечностей (дистальные ишемические некрозы в отсутствии артериальной окклюзии).

Рекомендации АССР(2012):

— У больных с подозрением или подтвержденной ГИТ не рекомендовано начало терапии антагонистами витамина К до тех пор, пока тромбоциты не восстановятся по крайней мере до 150×10^9 и начальная доза должна быть низкой (максимум 5 мг для варфарина) [6].

— Если антагонист витамина К уже был начат до того, как была диагностирована ГИТ, терапия должна быть продолжена [6].

Нет прямых доказательств оптимальной продолжительности лечения ингибиторами тромбина или X фактора при переводе на антагонисты витамина К пациентов с тромбозами, осложнившими ГИТ. Однако имеются данные, подтверждающие, что преждевременное прерывание терапии ингибиторами тромбина или X фактора увеличивает риск рецидива тромбоза. Hursting с соавторами обнаружили, что 7 из 16 новых эпизодов тромбозов произошли через день после отмены аргатробана в группе больных, получавших аргатробан и варфарин. 70% больных получали аргатробан менее 5 дней (5 дней — минимальный период, необходимый для снижения уровня протромбина варфарином) [4]. Основной причиной для преждевременной отмены аргатробана была неправильная интерпретация высокого уровня МНО (вторичного из-за влияния аргатробана). 21% больных с МНО более 3,0 на фоне одновременного применения аргатробана и варфарина имеют субтерапевтический уровень МНО через 4 часа после отмены аргатробана. МНО не должно интерпретироваться как индикатор эффективности варфарина, если одновременно больной получает аргатробан [6]. Среди преимуществ данапароида над прямыми ингибиторами тромбина при лечении тромбозов при ГИТ является малое влияние на МНО и АПТВ. Влияние на МНО осложняет перевод с прямых ингибиторов тромбина на варфарин, влияние на АПТВ затрудняет мониторингование у пациентов с ДВС синдромом, осложнившим ГИТ [6]. Фондапаринукс имеет такие же преимущества, но без такого же уровня доказанности по лечению тромбозов при ГИТ.

Рекомендации АССР(2012):

— У пациентов с подтвержденной ГИТ рекомендовано одновременное применение антагонистов витамина К с негепариновыми антикоагулянтами минимум 5 дней и до тех пор пока МНО не достигнет терапевтического уровня с повторным определением МНО, когда действие негепариновых антикоагулянтов прекратится.

Продолжительность терапии антагонистами витамина К при тромбозах вследствие ГИТ и при ГИТ без тромбозов

Исследований, оценивающих продолжительность терапии тромбозов при ГИТ антагонистами витамина К, нет. Так как ГИТ является обратимым фактором риска венозных тромбозов, в соответствии с рекомендациями по лечению венозных тромбозов необходимая длительность антикоагулянтной терапии тромбозов, осложнивших ГИТ, составляет 3 месяца. Исследователи ГИТ считают, что риск тромбозов сохраняется до 2-4 недели после того, как лечение ГИТ начато, антикоагулянтная терапия альтернативными агентами или варфарином при изолированной ГИТ должна продолжаться до 4 недель [6].

Ведение больных с изолированной ГИТ (ГИТ без тромбозов)

Первым шагом лечения ГИТ является отмена всех форм гепарина.

После проведенного анализа исследований сделано заключение, что лепирудин и аргатробан более эффективны для профилактики новых тромбозов, чем просто отмена гепарина или замена гепарина на антагонисты витамина К [6].

Высокий риск тромбозов у больных с изолированной ГИТ подтверждается в 3 ретроспективных исследованиях. Т.Е. Warkentin с соавт. сообщают, что у 55% из 62 больных с ГИТ у которых гепарин был отменен и у 47,6% больных, у которых гепарин заменен на антагонист витамина К, развились тромбозы [14]. D.E. Wallis с соавт. отмечают тромбозы у 18,6% из 113 больных с лабораторно подтвержденной ГИТ, у которых отменен гепарин, 12 из них умерли. [12]. J.I. Zwicker обнаружил, что 17% из 48 больных с ИФА подтвержденной ГИТ имели тромбозы [21]. В целом, риск тромбозов у больных с изолированной ГИТ, не леченных негепариновыми антикоагулянтами, составляет 17-55%. Риск тромбозов

зов у таких больных в 5 раз выше, чем у больных, получавших лепирудин или аргатробан [6].

Нет исследований, сравнивающих данапароид с простой отменой гепарина или заменой гепарина на антагонисты витамина К. Однако, учитывая эффективность его в лечении ГИТ, он включен в рекомендации.

Рекомендации АССП(2012):

— У пациентов с изолированной ГИТ использование лепирудина или аргатробана лучше, чем просто отмена гепарина или замена его антагонистами витамина К.

— У пациентов с изолированной ГИТ с нормальной почечной функцией аргатробан или лепирудин или данапароид лучше, чем другие негепариновые антикоагулянты.

Ведение пациентов с острой или подострой ГИТ

в специальных ситуациях

Рекомендации АССП(2012):

— У пациентов с острой или подострой ГИТ, нуждающихся в urgentной кардиохирургической операции, применение бивалирудина лучше, чем других негепариновых антикоагулянтов и лучше, чем комбинация гепарина с антитромбоцитарными препаратами.

— У пациентов с острой ГИТ, нуждающихся в неurgentной кардиохирургической операции, рекомендуется отложить операцию (если возможно) пока не разрешится ГИТ и не исчезнут антитела.

— У пациентов с острой или подострой ГИТ, нуждающихся в urgentном чрескожном вмешательстве, применение бивалирудина или аргатробана лучше, чем применение других негепариновых антикоагулянтов.

— У пациентов с острой или подострой ГИТ, нуждающихся в заместительной почечной терапии, использование аргатробана или данапароида лучше, чем других негепариновых антикоагулянтов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alsaleh K.A., Al-Nasser S.M., Bates S.M., et al. Delayed-onset HIT caused by low-molecular-weight heparin manifesting during fondaparinux prophylaxis // *Am. J. Hematol.* — 2008. — Vol.83. №11. — P. 876-878.
2. Francis J.L. A critical evaluation of assays for detecting antibodies to the heparin-PF4 complex // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2004. — Vol.30. №3. — P. 359-368.
3. Greinacher A., Alban S., Omer-Adam M.A., et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a stoichiometry-based model to explain the differing immunogenicities of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin and fondaparinux in different clinical settings // *Thromb. Res.* — 2008. — Vol.122. №2. — P.211-220.
4. Hursting M.J., Lewis B.E. Macfarlane D.E., et al. Transitioning from argatroban to warfarin therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* — 2005. — Vol.11. №3. — P.279-287.
5. Kiser T.H., Jung R., MacLaren R., et al. Evaluation of diagnostic tests and argatroban or lepirudin therapy in patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia // *Pharmacotherapy.* — 2005. — Vol.25. №12. — P.1736-1745.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Refaai M.A., Chuang C., Menegus M., et al. Outcomes after platelet transfusion in patients with heparin-induced thrombocytopenia// *J.Thromb. Haemost.* — 2010. — Vol.8. №6. — P.1419-1421.
10. Salem M., Elrefai S., Shrit M.A., Warkentin T.E. Fondaparinux thromboprophylaxis-associated heparin-induced thrombocytopenia syndrome complicated by arterial thrombotic stroke// *Thromb.Haemost.* — 2010. — Vol.104. №5. — P.1071-1072.
11. Tardy B., Lecompte T., Boelhen F., et al. GEHT-HIT Study Group. Predictive factors for thrombosis and major bleeding in an observational study in 181 patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin // *Blood.* — 2006. — Vol.108. №5. — P.1492-1496.
12. Wallis D.E., Workman D.L. Lewis B.E., et al. Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia// *Am.J.Med.* — 1999. — Vol.106. №6. — P.629-635.
13. Warkentin T.E., Greinacher A., Koster A., et al. American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition) // *Chest.* — 2008. — Vol.133(6 suppl). — P.340S-380S.
14. Warkentin T.E., Kelton J.G. A 14-year study of heparin-induced-thrombocytopenia// *Am.J.Med.* — 1996. — Vol.101. №5. — P.502-507.
15. Warkentin T.E., Kelton J.G. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis// *Ann. Intern. Med.* — 2001. — Vol.135. №7. — P.502-506.
16. Warkentin T.E., Roberts R.S., Hirsh J., et al. An improved definition of immune heparin-induced thrombocytopenia in postoperative orthopedic patients// *Arch.Intern.Med.* — 2003. — Vol.163. №20. — P.2518-2524.
17. Warkentin T.E., Roberts T.S., Hirsch J., Kelton J.G. Heparin-induced skin lesions and other unusual sequelae of the heparin-induced-thrombocytopenia syndrome: a nested cohort study// *Chest.* — 2005. — Vol.127. №5. — P.1857-1861.
18. Warkentin T.E., Sheppard J.A., Moore J.C., et al. Laboratory testing for the antibodies that cause heparin-induced thrombocytopenia; how much class do we need? // *J.Lab.Clin. Med.* — 2005. — Vol.146. №6. — P.341-346.
19. Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsch J., Kelton J.G. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin// *N.Engl.J.Med.* — 1995. — Vol.332. №20. — P.1330-1335.
20. Warkentin T.E., Sheppard J.A., Sigouin C.S., et al. Gender imbalance and risk factor interaction in heparin-induced thrombocytopenia // *Blood.* — 2006. - Vol.108. №9. — P.2937-2941.
21. Zwicker J.I., Uhl L., Huang W.Y., et al. Thrombosis and ELISA optical density values in hospitalized patients with heparin-induced thrombocytopenia // *J.Thromb.Hemost.* — 2004. — Vol.2. №12. — P.2133-2137.

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.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ТОНКИХ Ю.Л., ЦУКАНОВ В.В., БРОННИКОВА Е.П., ШТЫГАШЕВА О.В. — 2013
УДК 616.361(571.513)

ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ ЖЕЛЧИ У КОРЕННОГО И ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ХАКАСИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Юлия Леонгардовна Тонких¹, Владислав Владимирович Цуканов¹,
Елена Петровна Бронникова¹, Ольга Владимировна Штыгашева²

(¹НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, директор — чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. В.Т. Манчук, клиническое отделение патологии пищеварительной системы у взрослых, руководитель — д.м.н., проф. В.В. Цуканов, лаборатория планирования научных исследований и медицинской демографии, зав. — к.б.н. Е.П. Бронникова; ²Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова, Абакан, ректор — д.м.н., проф. О.В. Штыгашева)

Резюме. С целью изучения содержания и соотношения липидов желчи при заболеваниях желчевыводящих путей среди коренных и пришлых жителей Хакасии поперечным методом осуществлено одномоментное клинико-эпидемиологическое обследование населения в возрасте от 16 лет и старше, в ходе которого клинический осмотр и ультразвуковое сканирование органов брюшной полости проведено по 50% случайной выборке 722 европеоидов и 643 хакасам. Дуоденальное зондирование и биохимический анализ желчи с определением концентрации общего холестерина, общих желчных кислот и общих фосфолипидов желчи выполнены у 196 европеоидов и 208 хакасам. Индекс Томаса-Хофманна в печеночной порции у больных холелитиазом составлял у пришлых жителей $1,07 \pm 0,07$, а у хакасов — $0,82 \pm 0,05$ ($p < 0,004$), в пузырной желчи, соответственно, $1,31 \pm 0,07$ и $1,04 \pm 0,05$ ($p < 0,002$). Выявленные отличия в составе липидов желчи и более высокое насыщение желчи холестерином при холелитиазе могут объяснить превалирование распространенности желчнокаменной болезни и холецистита среди пришлого населения Хакасии в сравнении с коренными жителями.

Ключевые слова: холелитиаз, холецистит, распространенность, липиды, заболевания желчевыводящих путей, желчный пузырь.

PREVALENCE AND RISK FACTORS FOR BILIARY TRACT DISEASES IN NATIVE AND ALIEN INHABITANTS OF KHAKASSIA

J.L. Tonkikh¹, V.V. Tsukanov¹, E.P. Bronnikova¹, O. V. Shtygashева²

(¹Scientific Research Institute for Medical Problems of the North, SD, RAMS; ²Federal State Educational Establishment of higher education "Khakassia State University named after NF Katanov", Abakan, Russia)

Summary. In order to study the content and ratio of lipids of bile among Khakassian native and alien inhabitants with biliary tract diseases a clinical and epidemiological study of the population aged 16 years and older by cross-sectional method has been carried out. Clinical examination and ultrasound scan of the abdomen have been performed in 50% of random sample in 722 Europoids and in 643 Khakasses. Duodenal intubation and biochemical analysis of bile with determining of the concentrations of total cholesterol, total bile acids and total phospholipids of bile were performed in 196 Europoids and in 208 Khakasses. Thomas Hofmann-index in the hepatic portion of bile in patients with cholelithiasis was in aliens $1,07 \pm 0,07$, and in native — $0,82 \pm 0,05$ ($p < 0,004$), in the gallbladder bile they were, respectively, $1,31 \pm 0,07$ and $1,04 \pm 0,05$ ($p < 0,002$). The identified differences in the lipid composition of bile and a higher cholesterol saturation of bile in Europoids patients with cholelithiasis may explain the prevalence of the gallstone disease and cholecystitis among the alien population of Khakassia in comparison with the native population.

Key words: cholelithiasis, cholecystitis, prevalence, lipids, biliary tract disease, gall bladder.

Нарушение липидного метаболизма является основным моментом патогенеза холестеринового холелитиаза [14]. В настоящее время большое внимание уделяется изучению генетических аспектов обмена веществ [12]. В крупной работе, выполненной среди гомо- и гетерозиготных близнецов, подтверждена роль ABCG8 D19N генотипа как основного фактора риска развития желчнокаменной болезни [11].

В России в последние годы проводится недостаточное количество исследований билиарной патологии на современном методическом уровне [1, 2]. Популяционные работы по изучению показателей липидного обмена при заболеваниях желчевыводящих путей активно выполняются сибирскими учеными [6,7,9]. Перспективность этого направления не вызывает сомнений [13].

Цель работы: Изучить содержание и соотношение липидов желчи при заболеваниях желчевыводящих путей среди коренных и пришлых жителей Хакасии.

Материалы и методы

После отбора типичных районов проживания в г. Абакан, а также в п.п. Матур и Анчуть Таштыпского

района Республики Хакасия поперечным методом осуществлено одномоментное клинико-эпидемиологическое обследование городского и сельского населения в возрасте от 16 лет и старше, в ходе которого по 50% случайной выборке 722 европеоидов (285 мужчинам, 437 женщинам) и 643 хакасам (297 мужчинам, 346 женщинам) выполнены клинический осмотр и ультразвуковое сканирование органов брюшной полости с определением двигательной активности желчного пузыря на портативном аппарате японской фирмы «АЛОКА». Половозрастная структура городского и сельского населения обследованных популяций существенно не отличалась. Средний возраст европеоидов был равен $45,6 \pm 0,5$ лет, у коренных жителей — $42,7 \pm 0,6$ лет. Популяция пришлых жителей состояла из русских, украинцев и белорусов, в связи с чем в качестве синонима термину «пришлые жители» мы использовали термин «европеоиды». Коренное население было представлено хакасами.

Гастроэнтерологический скрининг сопровождался заполнением стандартных анкет, позволяющих изучать жалобы, анамнез, социальный статус и объективное состояние пациента. В качестве критериев диагностики заболеваний желчевыводящих путей использовались

Таблица 1

Содержание биохимических показателей печеночной желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у населения Хакасии (ммоль/л; М±m)

ПОПУЛЯЦИЯ	ПРИШЛЫЕ				КОРЕННЫЕ			
	Показатели Диагноз	n	СнЖК	СнХС	СнФЛ	n	СнЖК	СнХС
1. Гипермоторная дискинезия	49	19,45 ± 1,34	2,19 ± 0,18	4,75 ± 0,43	93	22,67 ± 1,60	1,90 ± 0,16	5,27 ± 0,42
2. Гипомоторная дискинезия	68	18,07 ± 1,26	2,51 ± 0,19	3,94 ± 0,30	62	20,72 ± 1,34	2,07 ± 0,16	4,33 ± 0,33
3. Хронический холецистит	49	15,81 ± 1,07	2,64 ± 0,20	3,86 ± 0,36	29	16,12 ± 1,50	2,09 ± 0,34	3,99 ± 0,36
4. Желчнокаменная болезнь	36	13,77 ± 1,03	2,65 ± 0,23	3,37 ± 0,35	22	15,15 ± 1,24	2,02 ± 0,18	3,61 ± 0,31
p ₁₋₂		=0,45	=0,22	=0,12		=0,35	=0,45	=0,078
p ₁₋₃		<0,03	=0,09	=0,11		<0,003	=0,61	<0,021
p ₁₋₄		<0,0007	=0,11	<0,01		<0,0002	=0,62	<0,002

Примечание: статистическая значимость различий показателей вычислена при помощи критерия Стьюдента. СнЖК — содержание общих желчных кислот в печеночной порции желчи. СнХС — содержание общего холестерина в печеночной порции желчи. СнФЛ — содержание общих фосфолипидов в печеночной порции желчи.

рекомендации И.В. Маева и соавт. [4].

Дуоденальное зондирование с биохимическим анализом желчи выполнено в 404 случаях: 196 европеоидам (66 мужчинам, 130 женщинам) и 208 хакасам (84 мужчинам, 124 женщинам).

Анализ биохимического состава желчи включал в себя определение концентрации общего холестерина, общих желчных кислот и общих фосфолипидов биохимическими методами. Содержание общего холестерина и общих желчных кислот желчи исследовалось по методу В.П. Мирошниченко и соавт. [5]. Общие фосфолипиды желчи определялись методом и реактивами фирмы «Lachema». Оценка насыщенности желчи холестерином осуществлялась при помощи индекса литогенности по Thomas-Hofmann [16].

Согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований, клинический осмотр и забор биологического материала проводились после получения пациентами информированного добровольного согласия на участие в клиническом исследовании, протокол которого был одобрен Комитетом по этике при ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАНН (№3 от 12.03.2008г.).

Статистическая обработка проведена при помощи пакета прикладных программ «Statistics for Windows» (версия 7,0). В ходе статистической обработки вычисляли среднюю арифметическую (M), среднее квадратичное отклонение (s), среднюю ошибку средней арифметической (m). До проведения статистического анализа оценивался характер распределения признаков на нормальность. Статистическая значимость различий количественных признаков при нормальном распределении вариационного ряда анализировали с помощью Т-критерия Стьюдента в доверительном интервале более 95%. Распространенность патологии оценивалась при помощи вычисления отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При анализе биохимического состава желчи в печеночной порции у европеоидов регистрировалось снижение содержания общих желчных кислот у больных

холециститом и желчнокаменной болезнью и уменьшение концентрации фосфолипидов у лиц с холелитиазом в сравнении с пациентами с гипермоторной дискинезией. У хакасов в печеночной порции желчи также были получены достоверные отличия в виде снижения содержания желчных кислот и фосфолипидов при сравнении лиц с гипермоторной дискинезией и пациентов с холециститом и с холелитиазом. Концентрация холестерина при билиарной патологии у пришлого населения имела тенденцию к повышению при холецистите и холелитиазе, у коренных жителей этот показатель практически не изменялся (табл. 1).

Таблица 2

Соотношение биохимических показателей пузырной желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у жителей Хакасии

ПОПУЛЯЦИЯ	ПРИШЛЫЕ			КОРЕННЫЕ				
	Показатели Диагноз	n	ХХКв	ФЛ/ХСв	I в	n	ХХКв	ФЛ/ХСв
1. Гипермоторная дискинезия	49	11,2 ± 0,18	1,58 ± 0,10	0,75 ± 0,04	93	16,01 ± 0,78	1,96 ± 0,14	0,64 ± 0,03
2. Гипомоторная дискинезия	68	12,22 ± 0,59	1,26 ± 0,10	0,93 ± 0,06	62	11,27 ± 0,56	1,45 ± 0,10	0,81 ± 0,03
3. Хронический холецистит	49	6,3 ± 0,45	1,19 ± 0,07	1,12 ± 0,05	29	8,03 ± 0,51	1,58 ± 0,12	0,91 ± 0,04
4. Желчнокаменная болезнь	36	5,58 ± 0,45	1,1 ± 0,08	1,31 ± 0,07	22	7,01 ± 0,28	1,35 ± 0,09	1,04 ± 0,05
p ₁₋₂		=0,1	=0,02	=0,013		<0,0001	=0,003	<0,0001
p ₁₋₃		<0,0001	=0,001	<0,0001		<0,0001	=0,039	<0,0001
p ₁₋₄		<0,0001	=0,0002	<0,0001		<0,0001	=0,0002	<0,0001

Примечание: статистическая значимость различий показателей вычислена при помощи критерия Стьюдента.

ХХКв — холестерин-холестериновый коэффициент в пузырной порции желчи.

ФЛ/ХСв — коэффициент фосфолипиды/холестерин в пузырной порции желчи.

I в — индекс Томаса-Хофманна в пузырной порции желчи.

В соответствии с этим изменение насыщенности печеночной порции желчи холестерином было выражено в большей степени у европеоидов в сравнении с хакасами. У пришлых жителей индекс Томаса-Хофманна, определяющий соотношение трех основных липидов желчи, при гипермоторной дискинезии был равен 0,66±0,04, а при холелитиазе достигал 1,07±0,07 (p<0,001), что свидетельствовало о печеночном дефекте метаболизма липидов и высокой вероятности холелитогенеза.

У хакасов изменения в насыщенности печеночной порции желчи холестерином при холелитиазе были выражены в меньшей степени. Индекс Томаса-Хофманна в этой популяции был равен 0,53±0,03 при гипермоторной дискинезии и 0,82±0,05 (p<0,001) при холелитиазе.

В содержании и соотношении липидов в пузырной порции желчи в обеих обследованных популяциях со-

хранялись закономерности, полученные для печеночной порции. При холецистите и желчнокаменной болезни, в большей степени у европеоидов в сравнении с хакасами, отмечалось снижение холато-холестеринового коэффициента и соотношения фосфолипиды/холестерин и повышение индекса Томаса-Хофманна. Необходимо заметить, что индекс насыщения пузырной желчи холестерином у европеоидов с холелитиазом был на 20,6%, а с холециститом — на 18,8% выше, чем в аналогичных группах пациентов среди хакасов (табл.2).

Полученные результаты позволяют считать, что заболевания желчевыводящих путей среди пришлых жителей протекают с более выраженными нарушениями биохимического состава желчи, чем у коренного населения. При этом у европеоидов отмечается дефект печеночного метаболизма липидов, который проявляется в том, что уже печенью секретруется желчь, перенасыщенная холестерином. Среди хакасов такой закономерности не наблюдается.

Полученная информация представляется весьма важной в связи с выявленной нами дифференциацией эпидемиологических показателей билиарной патологии

среди пришлого и коренного населения Хакасии. Распространенность холелитиаза превалировала у европеоидов, составляя 7,2%, тогда как у хакасов этот показатель был равен 3,4% (ОШ=2,18; ДИ 1,48-3,21; $p < 0,0001$).

Вариабельность распространенности билиарной патологии в различных странах мира [3, 15], дифференциация показателей спектра липидов в разных этнических группах среди лиц, страдающих желчнокаменной болезнью [8, 10], в совокупности с выявленными в нашей работе отличиями в составе желчи у больных желчнокаменной болезнью, подчеркивают целесообразность дальнейшего изучения этнических аспектов патогенеза холелитиаза.

Таким образом, в Хакасии выполнено масштабное клинико-биохимическое исследование, в котором у европеоидов в сравнении с хакасами зафиксировано более высокое насыщение желчи холестерином у лиц с холециститом и холелитиазом, как в пузырной, так и в печеночной порции дуоденальной желчи. Это следует считать одной из ведущих причин превалирования распространенности заболеваний желчевыводящих путей у пришлых жителей в сравнении с коренным населением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быстровская Е.В., Ильченко А.А., Сильвестрова С.Ю. Биохимический состав операционной желчи при различных видах холецистолитиаза // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — №6. — С.3-6.
2. Желчнокаменная болезнь и другие нарушения билиарного тракта / Под ред. А.Н. Калягина. — Иркутск, 2006. — 42 с.
3. Лукичева Э.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В., Цуканов В.В. и др. Липидный состав желчи, двигательная функция желчного пузыря и распространенность заболеваний желчевыводящих путей у коренных и пришлых жителей Эвенкии // Дальневосточный медицинский журнал. — 2011. — №4. — С.23-26.
4. Маев И.В., Самсонов А.А., Салова Л.М. и др. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей: Учебное пособие. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 96 с.
5. Мирошниченко В.П., Громашевская Л.Л. и др. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи // Лабораторное дело. — 1978. — №3. — С.149-153.
6. Тонких Ю.Л., Цуканов В.В., Лукичева Э.В. и др. Ассоциация инфекционных факторов с заболеваниями желчевыводящих путей // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2012. — Т.110, №3. — С. 60-62.
7. Цуканов В.В. Клинико-биохимические особенности заболеваний желчевыводящих путей у населения Азиатского Севера: автореферат дис. ... доктора медицинских наук. — Томск, 1996. — 40 с.
8. Цуканов В.В., Куперштейн Е.Ю., Тонких Ю.Л. и др. Спектр жирных кислот и липидов сыворотки крови у больных холелитиазом // Клиническая медицина. — 2009. — №2. — С. 44-44.
9. Цуканов В.В., Ноздрачев К.Г., Тонких Ю.Л. и др. Метаболические факторы защиты коренного населения Севера при ИБС и холелитиазе // Бюллетень СО РАМН. — 2006. — №2. — С. 100-104.
10. Цуканов В.В., Ноздрачев К.Г., Тонких Ю.Л. и др. Механизм обратного транспорта холестерина и холелитиаз у северных народностей // Клиническая медицина. — 2007. — Т.85, №2. — С. 33-35.
11. Katsika D, Magnusson P, Krawczyk M, Grünhage F, Lichtenstein P, Einarsson C, Lammert F, Marschall HU. Gallstone disease in Swedish twins: risk is associated with ABCG8 D19H genotype. // J. Intern. Med. — 2010. — V.268, N.3. — P.279-285.
12. Marschall H.U., Katsika D., Rudling M., Einarsson C. The genetic background of gallstone formation: an update // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2010. — V.21. — N396 (suppl.1). — P. 58-62.
13. Paumgartner G. Biliary physiology and disease: reflections of a physician-scientist. Review // Hepatology. — 2010. — V. 51. — N4. — P. 1095-1106.
14. Portincasa P, Wang D.Q. Intestinal absorption, hepatic synthesis, and biliary secretion of cholesterol: Where are we for cholesterol gallstone formation? // Hepatology. — 2012. Vol. 10. — N1. — P. 1002.
15. Stinton L.M, Shaffer E.A. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer // Gut. Liver. — 2012. — V. 6, N2. — P.172-187.
16. Thomas P.J., Hofmann A.F. A simple calculation of the lithogenic index of bile expressing biliary lipid composition on rectangular coordinates // Gastroenterology. — 1973. — Vol.65, N4. — P.698-700.

Информация об авторах: Тонких Юлия Леонгардовна — ведущий научный сотрудник, к.м.н., тел. (391) 2280656, e-mail: tjulia@bk.ru, 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, 3-Г, ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН; Цуканов Владислав Владимирович — руководитель клинического отделения, д.м.н., профессор; тел. +7 (391) 2125363; e-mail: gastro@imprn.ru; Бронникова Елена Петровна — заведующий лабораторией, к.б.н., тел. (391) 2280656, e-mail: org@imprn.ru; Штыгашева Ольга Владимировна — ректор, заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, тел. (3902) 24-30-18, e-mail: rektor@khsu.ru, 655017, Россия, Республика Хакасия, г. Абакан, ул. Ленина, д. 92, ФГБОУ ВПО «ХГУ им. Н.Ф. Катанова».

© ВЕРХОЗИНА Т.К., ИПОЛИТОВА Е.Г., ЦЫСЛЯК Е.С. — 2013
УДК 616.711.6-018.3:615.814.1

РЕФЛЕКСОТЕРАПИЯ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗЕ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Татьяна Константиновна Верхозина^{1,2}, Елена Геннадьевна Ипполитова², Елена Сергеевна Цысляк²
(¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В Шпрах; ²Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, директор — член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев)

Резюме. Исследовалась эффективность методик консервативного лечения больных с дискогенным пояснично-

крестцовым радикулитом в период обострения с помощью показателей тепловизионного исследования и стимуляционной миографии. Установлено, что комплексное лечение больных с дискогенным пояснично-крестцовым радикулитом, включающее методы рефлексотерапии (иглоукальвание, восточный массаж) оказывает выраженный терапевтический эффект. Об этом свидетельствуют не только субъективные данные, но и результаты тепловизионного исследования. Средние значения температуры тела в точке Т 3 яо-ян-гуань (между остистыми отростками L₄-L₅ позвонков) снизились от 31,46°C до 30,86°C ($p < 0,05$), температурный градиент изменился от 2,0 до 0,5 ($p < 0,05$). Однако, при уже наступившем клиническом улучшении метод стимуляционной электромиографии продолжает регистрировать патологические изменения, что указывает на необходимость дальнейших реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: рефлексотерапия, дискогенный пояснично-крестцовый радикулит, тепловидение, нейромиография.

REFLEXOTHERAPY OF PAIN SYNDROMES IN OSTEOCHONDROSIS OF LUMBAR SPINE

T.K. Verkhovina^{1,2}, E.G. Ippolitova², E.S. Tsislyak²

(¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia;

² Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk, Russia)

Summary. The study was devoted to the efficacy of conservative treatment of patients with discogenic lumbosacral radiculitis during acute condition, the study considered the results of thermal imaging examination and stimulating myography. It has been established that complex treatment of patients with discogenic lumbosacral radiculitis including reflexology methods (acupuncture, oriental massage) has expressed therapeutic effect. It is testified not only by subjective data, but also by the results of thermal imaging examination. However, when clinical improvement occurs it is possible to register pathological changes by stimulating electromyography, that shows the necessity of subsequent rehabilitation measurements.

Key words: reflexology, discogenic lumbosacral radiculitis, thermal imaging, neuromyography.

Основной задачей современного здравоохранения является повышение качества медицинской помощи, в том числе специализированной, что в полной мере относится и к заболеваниям позвоночника. По материалам 8-го Всемирного конгресса, посвященного боли (Ванкувер, 08.1996), боль в спине является второй по частоте причиной обращения к врачу после респираторных заболеваний и третьей по частоте причиной госпитализации [3]. Наиболее часто наблюдаются поясничные боли, которые на протяжении жизни возникают почти у каждого человека и являются одной из главных причин временной и стойкой утраты трудоспособности в наиболее активном творческом возрасте [19].

В связи с этим представляется своевременным и актуальным применение простых и эффективных методов диагностики и лечения неврологических проявлений остеохондроза позвоночника [1, 22, 23], в частности — рефлексотерапии.

Основанием для широкого применения различных видов рефлексотерапии при остеохондрозе является признание рефлекторного механизма регуляции функций в организме и представление о патогенезе остеохондроза позвоночника [20, 21].

Интересно отметить, что статистические данные ВОЗ [4, 14, 15] показывают, что иглоукальвание излечивает радикулиты в 2-3 раза лучше, нежели обычные неврологические методы.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности методики консервативного лечения больных с дискогенным пояснично-крестцовым радикулитом (ДПКР) в период обострения с помощью показателей тепловизионного исследования и стимуляционной электромиографии.

Материалы и методы

В основу анализа взяты результаты исследований 40 пациентов нейрохирургического отделения клиники ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН, 17 мужчин и 23 женщины в возрасте от 30 до 65 лет. Все пациенты были госпитализированы в отделение нейрохирургии с выраженным болевым и мышечно-тоническим синдромом при ДПКР. Все больные получали курс консервативного лечения по программе, разработанной в НЦРВХ. До лечения и после его окончания все больные проходили обследование в отделении функциональных методов диагностики

и лечения нейрофизиологическими и тепловизионными методами.

Среди нейрофизиологических методов диагностики заболеваний периферической нервной системы достаточно информативным методом является электромиография. Полученные при ЭМГ исследования данные по оценке функционального состояния нервно-мышечной системы позволяют проводить дифференциальную и топическую диагностику и оценить динамику процесса на фоне лечения [5, 6, 7, 24].

Современная инфракрасная компьютерная термография (ИКТГ) является одним из немногих диагностических методов, позволяющих визуализировать наличие болевого синдрома, поскольку болевая реакция сопровождается нарушением нормальной термотопографии соответствующей области [10, 11]. Тепловизионная диагностика различных проявлений остеохондроза позвоночника позволяет выявить и локализовать участки воспаления при болевых синдромах [8, 18].

Электронейромиографическое и тепловизионное исследование проводилось пациентам до и после лечения.

Запись ЭМГ в покое и при максимальном мышечном сокращении проводилась с помощью нейромьюоанализатора НМА-4-01 «Нейроман» в положении лежа. Отведение биопотенциалов осуществлялось накладными электродами с постоянным межэлектродным расстоянием с икрожных и передних большеберцовых мышц пораженной и условно здоровой конечности.

Исследование состояния позвоночника осуществляли способом, разработанным в НЦРВХ [17] на тепловизоре СВИТ-004 Новосибирского института физики полупроводников.

На основании данных клинического и ЭМГ исследования были выделены 2 группы больных: 1-я группа (26 чел.) — с невритической формой ДПКР, пациенты, болеющие длительно, с рецидивами и 2-я группа (14 чел.) — с невралгической формой ДПКР, пациенты с выраженным болевым синдромом, без стойких симптомов выпадения функции нервно-мышечного аппарата. Все больные перед участием в исследовании подписывали форму добровольного информированного согласия.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением программы «Biostat» с использованием критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

При ЭМГ исследовании у больных 1 группы было выявлено снижение биоэлектрической активности максимального произвольного напряжения мышц, нарушение структуры ЭМГ (урежение частоты следования осцилляций), группировка разрядов в залпы. Данные изменения были более выражены на стороне болевого синдрома, хотя и наблюдались с обеих сторон.

У больных 2 группы изменения ЭМГ были менее выражены. При максимальном произвольном напряжении в остром периоде болезни у 6 больных выявлялось некоторое уменьшение амплитуды биопотенциалов, а у 8 — наблюдалось преобладание активности мышц (в среднем на 70-80%) на стороне поражения. Снижения частоты следования потенциалов отмечено не было. ЭМГ-исследование выявило изменения структуры ЭМГ, свидетельствовавшие о дисфункции мотонейронного аппарата спинного мозга диффузного характера более чем у 70% обследованных больных.

Качественные изменения ЭМГ при невритической форме ДПКР (снижение амплитуды биоэлектрической активности, снижение частоты, группировки осцилляций, синхронизация) указывают на глубокие органические страдания нервно-мышечного аппарата. Умеренный и обратимый характер изменений биоэлектрической активности при невралгиях (умеренно выраженное снижение амплитуды или ее парадоксальное повышение) свидетельствуют о преимущественно функциональном характере развившихся нарушений [9].

Согласно разработанной методике [16], температура тела измерялась в точках акупунктуры (ТА) заднесрединного меридиана пояснично-крестцовой области. Выявлено, что средние значения температурных реакций в ТА по задней срединной линии спины составили 29,46°. В отдельных ТА заднего срединного меридиана: Т5 сюань-шу, Т4 мин-мэнь, ВМ 75 ши-ци-чжуй-ся, Т3 яо-ян-гуань, Т2 яо-шу превысила средние значения более чем на 0,5°С и составила соответственно: 30,02°С (p<0,05); 30,31°С (p<0,05); 31,46°С (p<0,05); 30,1°С (p<0,05), 30,14°С (p<0,05). Максимальный температурный градиент — 2°С зарегистрирован в точке Т 3 яо-ян-гуань. Это свидетельствует о наличии выраженной воспалительной реакции в сегменте L₄-L₅ позвонков и соотносится с диагнозом.

После лечения средние значения температурных меток в ТА по задней срединной линии спины составили 30,340 и практически не отличалась от таковой в соответствующей точке акупунктуры заднесрединного меридиана (p>0,05). Выравнивание средней температуры произошло за счет снижения ее в Т3, в которой температурный градиент уменьшился от 2 до 0,52 после лечения (p<0,05).

Комплексное лечение включало медикаментозную терапию в сочетании с рефлекторными методами лечения: физиотерапией, рефлексотерапией, лечебной гимнастикой и массажем. Рефлексотерапия оказывает не только обезболивающее, но и выраженное ангиотропное, вегетотропное и общеукрепляющее действие, что способствует более быстрому подавлению боли, нормализации сна и купированию невротических реакций.

Принципиальное отличие комплексного лечения заключалось в строгой последовательности методов рефлекторной терапии.

Всем наблюдаемым применялись следующие методы рефлексотерапии: иглоукальвание (ИРТ — акупунктура корпоральная, аурикулярная), восточный массаж (точечный, линейный), лазеропунктура, электрофорез с новокаином на пояснично-крестцовую область, лечебная физкультура. При сочетании ИРТ с физиотерапевтическими процеду-

рами их чередовали через день или сначала проводили иглоукальвание, а через 2-3 часа электрофорез [2].

Больным с выраженным болевым и мышечно-тоническим синдромом с первого дня пребывания в стационаре применялись эпидуральные блокады по Катлену с новокаином, витамином В12 и бекламетазоном, а при наличии рубцовых эпидуритов, и с лидазой. Целью данного лечения является блокирование чувствительности невралгических корешков и рецепторных окончаний в задней продольной связке, а также уменьшение отека и воспалительных явлений местно.

Рефлексотерапия применяется в комплексе с другими методами лечения. При сочетании рефлексотерапии с блокадами по Катлену, их чередуют через день. При сочетании рефлексотерапии с физиотерапевтическими процедурами их так же чередуют через день или иглоукальвание проводят через 2-3 часа после физиотерапии.

У больных с острыми болями в спине, обусловленными пояснично-крестцовым радикулитом, приступами люмбаго, ишиасом, начинали лечение с точек ушной раковины, так как больному при этом можно было находиться в вертикальном или более удобном для него положении. Воздействовали на АТ38 крестцовый отдел позвоночника, АТ40 поясничный отдел позвоночника, АТ54 люмбалгия, АТ152 люмбаго, а так же активные болевые или чувствительные зоны противозавитка и ладьевидной ямки, соответствующие области поражения позвоночного столба или корешка и на аурикулярные точки общего действия. Иглы оставляли на 30-60 мин. В дальнейшем, иглоукальвание проводили в точку V40 Вэй-чжун (возможно стоя) на стороне боли и стимулировали ее до появления предсумотренных ощущений (как удар электрического тока по всей ноге). Если боли продолжались, «седатировали» V60 Кунь-лунь (также на стороне боли) сильным раздражением в течение одной минуты. Затем, в положении больного на животе вводили иглы в точки V23 Шэнь-шу с обеих сторон, вращая их быстро в течение 2-3 с. После извлечения игл места уколов прогревали.

В отдельных случаях больным с люмбалгией применялось малое кровопускание посредством банки из болезненных при надавливании точек люмбосакральной области.

Дальнейшее лечение после купирования острого болевого синдрома проводили с помощью корпорального иглоукальвания.

Первые 1-2 сеанса иглоукальвали точки общего действия: P7 Ле-цюе, G14 Хэ-гу, G1 11 Цюй-чи, E36 Цзусань-ли, RP6 Сань-инь-цзяо, VB34 Ян-линь-цюань.

Далее иглоукальвание проводили в местные (болевые) точки, соответствующие анатомо-топографической зоне спинномозгового корешка, сплетения или нерва: V23 Шэнь-шу, V26 Гуань-юань-шу, V30 Бай-хуань-шу, VB30 Хуань-тяо, ВМ85 Хуа-гуо-цзя-цзы (от 12 до 15), V52 Чжи-ши, V54 Чжи-бянь, V31-34 Ба-ляо и др.

К местным и болевым точкам подключали региональные (сегментарные) точки или точки, расположенные по ходу нерва (симметрично или односторонне): V36 Чэн-фу, V37 Инь-мэнь, V40 Вэй-чжун, VB34 Ян-линь-цюань, V57 Чэн-шань, VB39 Сюань-чжун, V60

Таблица 1

Средние значения температуры тела в точках акупунктуры заднесрединного меридиана до и после лечения (n=40)

Точка акупунктуры	Температура тела (°С)			Температурный градиент (°С)		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
Т5 сюань-шу	30,02	30,860	>0,05	0,54	0,52	>0,05
Т4 мин-мэнь	30,31	30,830	>0,05	0,83	0,49	<0,05
Т3 яо-ян-гуань	31,46	30,86	<0,05	2,0	0,52	<0,05
ВМ 75 ши-ци-чжуй-ся	30,1	30,18	>0,05	0,6	0,16	<0,05
Т2 яо-шу	30,14	30,01	>0,05	0,6	0,33	>0,05

Таблица 2

Кунь-лунь, VB41 Цзу-линь-ци и так называемые «А-шиточки».

Иглоукальвание проводили по второму варианту тормозного воздействия. Курс лечения составил 9-10 сеансов [12, 13, 14].

При оценке результатов проведенного лечения — 94,1% больных имели положительные результаты лечения: 64,6% — хорошие, 29,4% — удовлетворительные, неудовлетворительные результаты (отсутствие динамики) были отмечены в 5,9% случаев.

Эффект лечения оценивается по 4-х балльной шкале: отсутствие эффекта — 0 баллов, незначительное улучшение — 1 балл, умеренное улучшение — 2 балла, выраженное улучшение — 3 балла. Индекс клинической эффективности определялся по формуле: $M = (\Delta V) / N$, где M — индекс эффективности, V — количество баллов у одного больного, N — число больных.

Анализ результатов лечения показал, что выраженное и умеренно выраженное субъективное улучшение отмечалось у всех больных ДПКР и компрессионными синдромами, что нашло отражение в купировании острого болевого синдрома, уменьшении симптомов натяжения, напряжения длинных мышц спины, статодинамических расстройств. Индекс эффективности на интенсивность боли составил 2,5; на симптомы натяжения — 2,4; на напряжение длинных мышц спины — 2,28; на статодинамические расстройства — 2,2.

По данным термографии (табл. 1), средние показатели температуры тела в точках T2, T3, T4, T5, VM 75 составили 30,86; 30,83; 30,86; 30,18; 30,01 соответственно и тем самым существенно приблизились к среднему значению, что объективно указывает на положительную динамику процесса.

В то же время динамика показателей ЭМГ мышц нижних конечностей была несущественной (табл. 2). Из данных, приведенных в таблице, следует, что у пациентов первой группы после лечения сохраняется исходная асимметрия показателей биоэлектрической активности исследуемых мышц. У пациентов 2 группы динамика более выражена, наблюдается уменьшение асимметрии между больной и условно здоровой конечностью. В мышцах, иннервируемых пораженным корешком, спонтанная активность регистрировалась с такой же частотой, как и до лечения. При произвольных напряжениях у больных с корешковым синдромом изменение функционального состояния мотонейрона до лечения проявлялось в снижении амплитуды биопотенциалов, в снижении частоты кривой, в наличии элементов редкой ритмической активности и 2а, б или 3 типа ЭМГ по классификации Юсевич. После лечения частота этих проявлений существенно не менялась.

Больные с ДПКР	Больная конечность			Здоровая конечность		
	До лечения	После лечения	P	До лечения	После лечения	P
1 группа (n=26)	237,8±124,2	146,0±55,5	>0,05	494,2±160,4	494,2±160,4	>0,05
2 группа (n=14)	947,5±309,0	519,0±159,7	>0,05	502,0±246,1	502,0±246,1	>0,05

Таким образом, наши исследования показали, что комплексное лечение больных с ДПКР, включающее методы рефлексотерапии (иглоукальвание, восточный массаж) оказывает выраженный терапевтический эффект. Об этом свидетельствуют не только субъективные данные, но и результаты тепловизионного исследования. Интересно отметить, что при уже наступившем клиническом улучшении метод стимуляционной электромиографии продолжает регистрировать патологические изменения: спонтанную активность в мышцах, иннервируемых пораженным корешком, снижение амплитуды биопотенциалов, снижению частоты кривой, наличии элементов редкой ритмической активности.

По-видимому, 10-15 дней лечения недостаточно для полной нормализации функционального состояния периферического мотонейрона [2, 3]. Кроме этого, ЭМГ-исследование выявляет субклинические формы поражения мотонейронов, степень заинтересованности корешка и уровень его компрессии, а также дает возможность обнаружения признаков переднероговой патологии, обусловленной компрессией на поясничном уровне на той стадии, когда еще клиническими методами обследования эти изменения уловить невозможно.

Таким образом, в клинике ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН разработан и эффективно применяется комплекс консервативного лечения ДПКР, включающий методы рефлексотерапии. Термография в точках акупунктуры поясничной области позволяет диагностировать воспалительную реакцию в конкретном сегменте позвоночника в острый период. При повторных исследованиях может служить объективным показателем положительной динамики процесса. ЭМГ у больных с заболеваниями пояснично-крестцового отдела периферической нервной системы позволяет оценить степень поражения нервно-мышечного, корешкового и сегментарного аппарата, а также уточнить уровень поражения корешков спинного мозга. В результате лечения при уже наступившем клиническом улучшении и положительной динамике термографических показателей ЭМГ еще регистрирует патологию и тем самым указывает на необходимость дальнейших реабилитационных мероприятий. Курс лечения данных пациентов следует считать законченным не после достижения положительной динамики в неврологическом статусе, а после получения изменений на ЭМГ, свидетельствующих о приближении ее к норме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов И.П., Барабанова Э.В. Профилактика неврологических проявлений поясничного остеохондроза: промежуточные итоги, нерешенные вопросы и некоторые методологические аспекты // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. — 1998. — Т. 98, № 12. — С. 4-8.
2. Верхожина Т.К., Молоков Д.Д., Ипполитова Е.Г., Цыляк Е.С. Применение рефлексотерапии у больных с деформирующим пояснично-крестцовым радикулитом // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2009. — № 7, Ч. 2. — С. 236-238.
3. Вознесенская Т.Г. Боли в спине и конечностях // Болевые синдромы в неврологической практике. — М., 2001. — С. 214-283.
4. Вогралик М.В., Вогралик В.Г. Акупунктура. Основы традиционной восточной рефлексодиагностики и пунктурной адаптивно-энергетизирующей терапии: цигун. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. — 336 с.
5. Гехт Б.М. Теоретическая и клиническая электромиография. — Л.: Наука, 1990. — 229 с.
6. Гехт Б.М. Мышечные спазмы и боли // Матер. I конф. Российской Ассоциации по изучению боли. — М., 1993. — С. 39.
7. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И. и др. Электромиография нервно-мышечных заболеваний. — Таганрог: Изд-во ТГРУ, 1997. — 370 с.
8. Госсорг Ж.Е. Инфракрасная термография. Основы, техника, применение. — М.: Мир, 1998. — 280 с.
9. Ипполитова Е.Г., Кошкарёва З.В., Склярёнок О.В., Горбунов А.В. Особенности клиники и диагностики у больных с послеоперационным рубцово-спаечным эпидуритом и стенозами позвоночного канала // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2009. — № 6. — С. 102-105.
10. Колесов С.Н., Кушнер А.Н. Диагностические и тактические ошибки в нейротравматологии // Сб. науч. тр. — Горький, 1988. — С. 186-191.
11. Кушнер Т.С., Модзгвиршвили Р.А., Лебедев В.С. и др. Клинико-тепловизионные и реографические корреляции у

больных с пояснично-крестцовым остеохондрозом // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2004. — №9. — С. 30-32.

12. *Мачерет Е.Л., Самосюк И.З.* Руководство по рефлексотерапии. — Киев, 1982. — 479 с.

13. *Мачерет Е.Л., Самосюк И.З., Лысенюк В.П.* Рефлексотерапия в комплексном лечении заболеваний нервной системы. — Киев: Здоровье, 1989. — 232 с.

14. *Минеев К.П.* Заболевания суставов и современные методы их лечения // Тр. 2 науч.-практ. конф. с междунар. участием. — Ульяновск, 2001. — С. 119-121.

15. *Найдин В.Л.* Реабилитация нейрохирургических больных с двигательными нарушениями. — М.: Медицина, 1972. — 247 с.

16. *Самосюк И.З., Лысенюк В.П.* Акупунктура. Энциклопедия. — Киев: Украинская энциклопедия им. Бажана М.П., М.: АСТ-Пресс, 1994. — 543 с.

17. Способ определения патологии позвоночника: пат. 2405417 Рос. Федерация: МПК А61В5/01 / Верховина Т.К., Цысляк Е.С., Арсентьева Н.И.; заявитель и патентообладатель НЦРВХ СО РАМН. — № 2009118644/14; заявл. 18.05.2009, опубл. 10.12.2010, Бюл. № 34. — 1 с.

18. *Цысляк Е.С., Верховина Т.К., Арсентьева Н.И.* Определение патологии позвоночника с помощью термографии //

Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2011. — №4. Ч. 1. — С. 203-205.

19. *Чертков А.К.* Хирургическое лечение больных остеохондрозом с нестабильностью в поясничных двигательных сегментах: автореф. дис... д-ра мед. наук. — Курган, 2002. — 45 с.

20. *Якунов Р.А.* Электростимуляционная рефлексотерапия // Альтернативная медицина. — 2005. — №4. — С. 9-12.

21. *Якунов Р.А., Хусаинов Р.Р.* Рефлексотерапия хронической боли при заболеваниях периферической нервной системы: учеб. пособие для врачей. — Казань, 2004. — 29 с.

22. *Sandrini G., Ruiz L., Alfonsi E., et al.* Antinociceptive system in primary headache disorders: a neurophysiological approach // Headache and depression: serotonin pathways as a common clue / G. Nappi et al. (Eds.). — New York: Raven Press, 1991. — P. 61-78.

23. *Willer J.C., Roby A., Le Bars D.* Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli // Brain. — 1984. — № 107. — P. 1095-1112.

24. *Pellegrino C.S.* The effects of psychological stress on electromyographic activity and negative affect in ambulatory tension-type headache patients // Headache. — 1990. — Vol. 30 (4). — P. 216-219.

Информация об авторах: Верховина Татьяна Константиновна — к.м.н., доцент, заведующий отделением, 664003 г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, кафедра рефлексотерапии и традиционной китайской медицины ГБОУ ИГМАПО Минздрава России, тел. (3952) 290381, e-mail: scrrs.irk@gmail.com; Ипполитова Елена Геннадьевна — научный сотрудник; Цысляк Елена Сергеевна — младший научный сотрудник.

© КОЛМАЦУЙ И.А., БАРАБАШ Л.В., ЛЕВИЦКИЙ Е.Ф. — 2013

УДК: 615.65-008.6-036; 615.8:612 «5»

ЦИРКАННУАЛЬНАЯ ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ

Игорь Анатольевич Колмацуй, Лидия Владимировна Барабаш, Евгений Федорович Левицкий
(Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии ФМБА России, г. Томск, директор — к.м.н. А.А. Зайцев)

Резюме. Целью исследования являлось выявление особенностей клинико-лабораторного статуса у больных хроническим простатитом в различные фазы окологодного цикла. В течение 3 лет были обследованы 219 больных хроническим простатитом в различные периоды года. Анализ хронобиологических характеристик показателей выявил, что у больных хроническим простатитом в марте-апреле и октябре-ноябре месяцах наблюдался дисбаланс оксидативного статуса, нарушение иммунной и гормональной регуляции, что сопровождалось обострением воспалительного процесса и снижением интегрального показателя эффективности физиолечения.

Ключевые слова: хронический простатит, окологодные ритмы, неблагоприятные периоды года, физиотерапия.

CIRCUMANNUAL DYNAMICS OF CLINICAL AND LABORATORIAL INDICES IN PATIENTS WITH CHRONIC PROSTATITIS

I.A. Kolmatsuy, L.V. Barabash, E.F. Lewitskiy
(Tomsk Scientific Research Institute of Balneology and Physiotherapy FMBA of Russia, Tomsk)

Summary. The purpose of the research was revealing the features of clinical and laboratorial status of patients suffering from chronic prostatitis in various phases of the circumannual cycle. During 3 years 219 patients suffering from chronic prostatitis were surveyed at various periods of the year. The analysis of chronobiological characteristics of indices revealed that patients suffering from chronic prostatitis showed a disbalance of oxidative status, infringement of immune and hormonal regulation in March-April and October-November that was accompanied by a recrudescence of inflammatory process and a decrease of integrated index of physiotherapy treatment efficiency.

Key words: chronic prostatitis, circumannual rhythms, adverse year periods, physiotherapy.

Хронический простатит (ХП) широко распространенное (8-35%) урологическое заболевание эффективность лечения которого остается крайне неудовлетворительным [7, 11]. ХП характеризуется длительным течением с тенденцией к частым рецидивам [4, 13, 14]. Большие возможности в лечении данного заболевания имеют преформированные физические и природные факторы [5]. Среди различных направлений в этой области огромный интерес представляет хронобиологическое, когда оптимизация лечебного процесса строится с учетом состояния функциональных систем организма в различные фазы окологодного цикла. В настоящее время в литературных источниках имеется достаточно боль-

шое количество данных о биоритмологической природе многих заболеваний и методах их хронотерапии [6, 8, 9, 12], но при этом отсутствуют сведения о временной организации регуляторных систем организма у больных ХП.

Учитывая вышесказанное, **целью** данной работы явилось выявление особенностей клинико-лабораторного статуса больных хроническим простатитом в различные фазы окологодного цикла.

Материалы и методы

В течение трех лет в Томском НИИ курортологии и физиотерапии были обследованы и пролечены 219

(ежемесячно по 6-8 чел.) больных ХП (категория 3А, 3В; НИИ, 1999 г.) [15] в стадии неполной ремиссии или латентного воспаления. Средний возраст пациентов составил $37,2 \pm 11,4$ лет, средняя продолжительность заболевания — $6,7 \pm 3,4$ лет. Верификация диагноза ХП осуществлялась на основании данных анамнеза, жалоб, данных специализированных опросников, пальцевого исследования простаты, микроскопии и бактериологического исследования простатического секрета, трансректальной эхографии органов малого таза (ОМТ), урофлоуметрии.

Критерии включения в исследование: больные ХП в различные периоды года, возраст не старше 50 лет, абактериальный характер воспаления (микробное число $< 10^3$ КОЕ/мл), отсутствие симптомов обострения воспалительного процесса. Критерии исключения: ПСА более 1,6 нг/мл, наличие общих противопоказаний к проведению физиолечения, соматическая и эндокринная патология в стадии суб- и декомпенсации.

Исходную оценку клинико-лабораторного статуса и его динамику в процессе лечения определяли по результатам опросников NICH CPSI, IPSS, МИЭФ-5 и пальцевого исследования предстательной железы с определением концентрации лейкоцитов в простатическом секрете. Лабораторные исследования включали: общий анализ крови, определение концентрации тестостерона методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы АлкорБио (Санкт-Петербург). О состоянии оксидативного статуса судили по концентрации малонового диальдегида (МДА), активности каталазы в сыворотке крови и концентрации церулоплазмينا (ЦП). Концентрацию МДА в сыворотке определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой, ЦП — по реакции Раввина, активность каталазы по методу Королюк и соавт. Степень напряженности неспецифических адаптационных механизмов определяли по типу реакции адаптации и уровню реактивности по Л.Х. Гаркави и соавт. [2]. С целью исключения возможного влияния на исследуемые показатели циркадианных ритмов кровь для исследования забиралась натощак в утренние часы с 8^{15} до 9^{00} местного времени.

Интегральный показатель оценки эффективности лечения определяли на основании унифицированной системы стандартизации значений качественных и количественных показателей по шкале Харрингтона и интегрально-модульной оценки состояния здоровья в модификации В.Ф. Казакова, В.Г. Серебрякова (2004) [3].

Исследование проводилось в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (2003).

Хронобиологические характеристики — период (Т), амплитуда (А), акрофаза (f), и мезор (u), изучаемых параметров вычисляли с помощью модифицированного

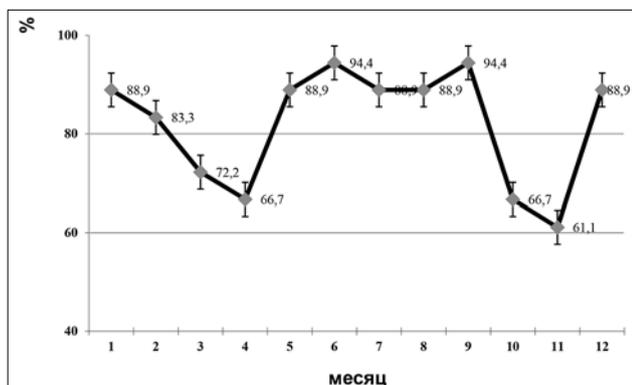


Рис. 1. Окологодовая динамика интегрального показателя эффективности лечения

косинор-анализа [10]. Обработку результатов осуществляли, используя статистический пакет PASW Statistics 18, версия 18.0.0 (30.07.2009) (SPSS Inc., USA, обладатель лицензии — ФГБУН ТНИИКИФ ФМБА России). Проверку гипотезы нормального распределения осуществляли с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса. Для определения различий между связанными выборками использовали тест Краскела-Уоллиса и U-тест по методу Манна и Уитни. Для проверки значимости различий в распределениях признака применялся критерий Chi-squared test. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. Данные представлены как среднее \pm среднее квадратичное отклонение ($M \pm \sigma$).

Результаты и обсуждение

Сравнительный помесечный анализ эффективности применения больными ХП лечебного комплекса, включающего светодиодную терапию (инфракрасного и красного диапазонов) ректально на проекцию предстательной железы, сапропелевых тампонов, электростимуляции диадинамическими токами по перинеально-сакральной методике, хлоридно-натриевые ванн выявил хорошую переносимость и достаточно высокую эффективность (83,3-94,4%) проводимой терапии с июня по сентябрь и с декабря по февраль. Во временные промежутки март — апрель и октябрь-ноябрь нами замечено отчетливое снижение результативности проводимой комплексной физиобальнеопеллоидотерапии больных ХП. Интегральный показатель эффективности лечения (улучшение и значительное улучшение) у больных ХП в окологодном цикле имел наименьшее значение ($p < 0,05$) в марте-апреле и октябре-ноябре месяцах и составил 72,2%; 66,7%; 66,7%; 61,1%, соответственно.

Данный факт вероятней всего обусловлен временной дискоординацией физиологических функций, снижением резервных возможностей организма в переходные периоды года. С целью подтверждения данного предположения были оценены временные характеристики показателей, характеризующих клинико-лабораторный статус больных ХП.

Хроноанализ результатов оценки клинического статуса больных ХП выявил существенные сезонные колебания выраженности субъективной симптоматики. В марте-апреле и октябре — ноябре значительно чаще наблюдались болевые (Chi-squared test P-VALUE = 0,01), дизурический (Chi-squared test P-VALUE = 0,046) и уретральный синдромы (Chi-squared test P-VALUE = 0,043). Аналогичные результаты были получены и при оценке суммарного балла опросников NICH CPSI и IPSS. Кроме того у 34,7% пациентов в марте-апреле и 27,8% в октябре-ноябре в процессе лечения отмечалось обострение воспалительного процесса, что проявлялось усилением болей и дизурии, повышением концентрации лейкоцитов в простатическом секрете и в ряде случаев требовало назначения медикаментозной терапии. В другие периоды года патологическая реакция наблюдалась в среднем у 7-9% больных (Chi-squared test P-VALUE = 0,037).

Исследование исходного уровня реактивности и типа адаптационных реакций (по Л.Х. Гаркави) выявило в марте-апреле и октябре-ноябре месяцах уменьшение количества пациентов с реакцией спокойной активации и увеличение с реакцией повышенной активации при низком уровне реактивности.

Любая патологическая реакция в организме имеет причинно-следственные отношения с системой свободнорадикального окисления. Изучение хроноструктуры показателей активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) выявило, что динамика уровня МДА в сыворотке больных ХП имеет примерно полугодовую периодичность ($T=7,2$ мес., $A=0,19$, $f=3,4$ мес., $u=3,07$ ммоль/л)

с максимумами в марте-апреле и октябре и минимумами в июне и феврале месяцев.

Стимуляция процессов липопероксидации в переходные сезоны года подтверждается и динамичным изменением активности каталазы в сыворотке крови. Анализ цирканнуальной динамики активности каталазы показал окологодовую периодичность ($T=9$ мес., $A=7,76$, $f=3,4$ мес., $u=29,87$ мкат/л). Максимальные значения были зафиксированы в апреле ($46,7\pm 6,6$ мкат/л) и октябре ($34,0\pm 2,3$ мкат/л), при референсных значениях 6-30 мкат/л. Патологические значения активности каталазы свидетельствовали о деструктивных процессах в мембранных структурах, возникающих, как правило, в условиях оксидативного стресса. С одной стороны, изменение баланса в сторону активации ПОЛ, сопровождающееся образованием энергетически емких соединений, можно расценивать как необходимое условие повышения неспецифической резистентности организма, а с другой — напряжение в согласованном функционировании звеньев биорадикального гомеостаза способно существенно снизить активность систем жизнеобеспечения организма, тем самым создавая предпосылки к усугублению тяжести течения патологического процесса. Активизация процессов ПОЛ сопровождалась и обострением воспалительного процесса, о чем свидетельствует повышенное содержание лейкоцитов в простатическом секрете в феврале ($20,14\pm 5,9$ в п.з.), марте ($20,36\pm 4,6$ в п.з.) и октябре ($22,75\pm 6,2$ в п.з.), ноябре ($25,73\pm 7,2$ в п.з.). Количество лейкоцитов в простатическом секрете в указанные месяцы значимо отличалось от такового в июне-июле месяцах ($p=0,042$).

Анализ динамики концентрации ЦП в сыворотке выявил окологодовую периодичность с акрофазой в марте-апреле ($T=12,7$ мес., $A=17,1$, $f=3,3$ мес., $u=372,5$ мг/л). В марте-апреле уровень ЦП превышал верхнюю границу референсных значений (280-400 мг/л) и составлял 408 ± 26 мг/л. Наличие статистически значимой разницы между его значениями в марте-апреле и июне-августе ($p=0,049$) свидетельствует о существенных

колебаниях концентрации ЦП в окологодовом периоде. Изучение окологодовой динамики содержания ЦП обусловлено в первую очередь тем, что в настоящее время ЦП с полным основанием относят к важным факторам неспецифической защиты организма благодаря его антиоксидантному, иммуностимулирующему, протекторному и противоопухолевому эффектам [1].

Результаты исследования окологодовой вариации уровня тестостерона выявили значительные колебания его концентрации в крови у больных ХП. Хроноструктура тестостерона имела следующие параметры: $T=10$ мес., $A=5,11$, $f=9$ мес., $u=29,72$ нмоль/л. При этом необходимо отметить, что ортофаза уровня тестостерона приходилась на март и апрель ($15,6\pm 3,5$ нмоль/л и $16,1\pm 3,7$ нмоль/л, соответственно), что статистически значимо ($p<0,01$) отличается от значений, наблюдаемых в июле-сентябре и январе-феврале месяцах.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно с уверенностью утверждать о наличии значительных колебаний показателей клинико-лабораторного статуса больных ХП в окологодовом периоде. Из представленных результатов видно, что март-апрель и октябрь-ноябрь месяцы являются наиболее неблагоприятными в течение данного заболевания. Снижение эффективности лечения в эти временные промежутки может быть обусловлено недостаточностью адаптационных механизмов, о чем свидетельствует, напряжение в системе оксидативного гомеостаза и неспецифической защиты, снижение уровня тестостерона и, как результат — обострение воспалительного процесса.

Знание хроноструктуры параметров, определяющих адаптивный потенциал организма, позволяет использовать в определенные временные промежутки года физические лечебные факторы, оказывающие максимальное корректирующее влияние на выявленные нарушения гомеостаза. Хронобиологический подход позволяет добиться высокой эффективности физиолечения, снизив при этом до минимума возникновение различных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вавилова Т.П., Гусарова Ю.Н., Королева О.В., Медведев А.Е. Роль церулоплазмينا при развитии неопластических процессов. // Биомедицинская химия. 2005., №3. — С. 263-275.
2. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. — М.: ИМБ-ДИС, 1998. — 656 с.
3. Казаков В.Ф., Серебряков В.Г. Бальнеотерапия ишемической болезни сердца. — М.: Медицина, 2004. — 256 с.
4. Каплун М.И. Хронический неспецифический простатит — Уфа, 1984. — 127с.
5. Карпунин И.В., Миненков А.А., Ли А.А. и др. Физиотерапия в андрологии. — М., 1999. — 343 с.
6. Левицкий Е.Ф., Барабаш Л.В., Хон В.Б. Обоснование хронооптимизации восстановительного лечения пациентов, проживающих в условиях средних широт. // Вопросы курортологии. — 2009. — №1. — С. 6-8.
7. Лоран О.Б., Сегал А.С. Хронический простатит // Материалы 10 Российского съезда урологов — М., 2002. — С. 209-223.
8. Разумов А.Н., Оранский И.Е. Природные лечебные факторы и биологические ритмы в восстановительной хрономедицине. — М., 2004. — 296 с.
9. Судаков К.В. Системная организация функций человека: теоретические аспекты. //Успехи физиологических наук. — 2000. — Т.31, №1. — С. 1-17.
10. Ходашинский И.А., Хон В.Б. Модифицированный косинор-анализ. ВНИИЦ № 50200400972 // Компьютерные учебные программы и инновации. — 2007. — №1. — С.56.
11. Bartoletti R., Mondaini N., Pavone C., et al. Introduction to chronic pelvic pain syndrome (CP/CPSS) // Arch Ital Urol Androl. — 2007. — Vol. 79. — P. 55-57.
12. Halasz B. Complexity of the neuroendocrine system // Bull. et mem. Acad. Roy med. Belg. — 1999. — Vol. 154. №10-12. — P.349-355.
13. McNaughton-Collins M., Stafford R.S., et al. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. // J Urol. — 1998. — Vol. 159. — P. 1224-1228.
14. Wenninger K., Heiman J.R., Rotman I., et al. Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates. // J Urol. — 1996. — Vol. 155. — P. 965-968.
15. Workshop Committee of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK). Chronic prostatitis workshop. — Bethesda, Maryland, 1995.

Информация об авторах: Колмауц Игорь Анатольевич — руководитель отделения, ведущий научный сотрудник, к.м.н., тел. (3822) 512311, e-mail: androl@niikf.tomsk.ru;

Барабаш Лидия Владимировна — научный руководитель лаборатории, ведущий научный сотрудник, к.м.н.;
Левицкий Евгений Федорович — главный научный сотрудник, д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ IL-10 И CRP У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Альвина Николаевна Емельянова, Юрий Антонович Витковский

(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, зав. — к.м.н., доц. Л.Б. Кижло, кафедра нормальной физиологии с курсом клинической физиологии, зав. — д.м.н., проф. Ю.А. Витковский)

Резюме. Проведено изучение частоты аномальных аллельных вариантов IL-10(G1082A) и CRP(C3872T) у здоровых доноров и больных с циррозом печени в исходе ХВГС европеоидной популяции Забайкальского края. Среди пациентов с ХВГС с IV стадией фибротических изменений в печени аллель А полиморфизма гена IL10 (G1082A) и генотип AA встречается чаще, чем у здоровых лиц и наблюдается носительство только С-аллели генотип СС полиморфизма гена CRP (C3872T).

Ключевые слова: IL-10, CRP, полиморфизм гена, HCV- инфекция, цирроз.

POLYMORPHISM OF GENES IL-10 AND CRP IN PATIENTS WITH CIRROSIS OF VIRAL ETIOLOGYA.N. Emelyanova¹, V.Y. Antonovich²
(Chita State Medical Academy, Russia)

Summary. The study of the frequency of abnormal alleles IL-10 (G1082A) and CRP (C3872T) from healthy donors and patients with liver cirrhosis in the outcome of HCV of Caucasian population of Trans-Baikal region has been conducted. Among patients with chronic hepatitis C with stage IV of fibrotic changes in the liver, allele A of polymorphism of gene IL10 (G1082A) and the AA genotype are found more often than in healthy individuals, and there is only a carrier of the C-allele of genotype CC of polymorphism of CRP (C3872T).

Key words: IL-10, CRP, polymorphism, HCV-infection, cirrhosis.

По данным Всемирной организации здравоохранения на земном шаре более 200 млн человек (3% населения мира) инфицированы вирусом гепатита С (HCV). Предполагается, что к 2015-2020 гг. число инфицированных HCV в мире удвоится [10]. Коварством этой инфекции является способность вируса «ускользнуть» от иммунной системы хозяина и вызывать непрерывно прогрессирующее течение с развитием цирроза печени (ЦП) у 12,5% больных за 20 лет и у 20-30% больных за 30 лет [1,6,15,17]. Среди всех инфицированных HCV доля больных на стадии ЦП составляет 10-25%. Значительное увеличение частоты выявления ХВГС на стадии цирротических изменений прогнозируется к 2015-2020 гг. [7,11].

В настоящее время считается, что в формировании хронических вирусных гепатитов важную роль играют иммуноопосредованные механизмы. При этом центральное место принадлежит цитокинам [5, 8]. Показана их роль в развитии процессов фиброобразования печёночной ткани при гепатитах, в том числе вирусной этиологии [2, 13]. В реализации иммунного ответа, при ряде иммунных заболеваний, существенную роль играет генетический полиморфизм медиаторов воспаления [1, 12, 14]. Облигатными участниками воспалительного процесса являются IL-10 и CRP, однако остаётся мало изученным влияние полиморфизма генов этих белков на модифицирование скорости фиброгенеза при ХВГС.

Целью данных исследований явилось изучение частоты аномальных аллельных вариантов IL-10 (G1082A) и CRP(C3872T) у больных с циррозом печени в исходе ХВГС.

Материалы и методы

Клинико-лабораторные наблюдения проведены у 40 пациентов с циррозом печени в исходе ХВГС в возрасте от 30 до 55 лет, проживающих на территории Забайкальского края. (28 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 25 до 56 лет (средний возраст 33±4 года). При постановке диагноза использовали международную классификацию хронических гепатитов, принятую всемирным конгрессом гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе (1994 г.), основанную на этиологическом принципе, рабочую классификацию хронического гепатита, разработанную в ФГУ «ННИИ ДГ Росмедтехнологии», с выделением

степени активности патологического процесса в печени — 0, I, II, III, IV; также использовали классификацию циррозов печени по морфологическим признакам и по Чайлд-Пью.

Диагноз устанавливали на основании данных инструментального исследования (сцинтиографическое, ультразвуковое исследование печени, эластометрия печени), серологического и генетического (полимеразная цепная реакция — ПЦР) методов. Оценка стадии фиброза проводилась согласно системе METAVIR [16]. Степень активности заболевания учитывали по выраженности отклонений показателей цитолиза от нормы. Для оценки функционального состояния печени всем пациентам исследовали биохимические показатели стандартными унифицированными методами. Критерии исключения — наличие тяжёлой соматической патологии, наличие токсического и аутоиммунного гепатита. У всех пациентов диагностирован цирроз печени, класс А по Чайлд-Пью в исходе ХВГС I- II ст. активности, в стадию компенсации. В качестве контрольной группы обследовано 100 условно-здоровых жителей Забайкалья (из них 62 мужчин и 38 женщин). Группы сопоставимы по полу и возрасту. По национальной принадлежности все объекты исследования были рус-

Таблица 1
Частота встречаемости полиморфных маркёров T330G в гене IL2, C819T в гене IL-10, G1082A в гене IL-10 у больных циррозом в Забайкальском крае

Генотипы	Группа контроля (n=100)		Циррозы (n=40)	
	абс. число	%	абс. число	%
C3872T в гене CRP				
Генотип С/С	92	92%	40	100%
Генотип С/Т	2	2%	0	0%
Генотип Т/Т	6	6%	0	0%
G1082A в гене IL10				
Генотип G/G	92	92%	30	75%
Генотип G/A	2	2%	-	-
Генотип A/A	6	6%	10	25%

Таблица 2
Частоты генотипов IL10 (G1082A) и CRP (C3872T)

Генотипы	Здоровые (n=100)	Циррозы (n=40)
C3872T CRP		
аллель С	0,93	1,0
аллель Т	0,07	0
G1082A IL10		
аллель G	0,94	0,75
аллель А	0,06	0,25

скими, родившимися и проживающими на территории Забайкальского края. В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 — поправки) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все больные подписывали формы добровольного информированного согласия.

Определение полиморфизма генов IL-10(G1082A) и CRP(C3872T) осуществлялось методом ПЦР с использованием праймеров ООО «Литех» (Москва). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь», затем проводилась реакция амплификации с двумя парами аллель-специфических праймеров. Электрофорез проводили в агарозном геле.

Исследованный контингент проверяли на соответствие закону Харди-Вайнберга.

Статистическая обработка полученных данных выполнена методами вариационной статистики для связанных и несвязанных между собой наблюдений с использованием пакета электронных программ Microsoft Office Excel 2007, STATISTICA 6,0 (StatSoft Inc., США). При ненормальном распределении признака применяли критерий Манна-Уитни (U-тест). Для сравнения частот применялся критерий χ^2 (Пирсона). Разницу считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Распределение генотипов у здоровых резидентов оказалось следующим: генотип GG встречался в 92%, GA — в 6%, AA — в 2% случаев (табл. 1). Распределение генотипов отклонялось от ожидаемого по критерию Манна-Уитни (U-тест, $p < 0,05$). Установлено, что среди здоровых лиц частота встречаемости аллели G гена IL-10 (G1082A) составляла 0,94, а аллели А — 0,06 (табл. 2). У пациентов с циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С аллель А встречалась с частотой 0,25, аллель G — 0,75 ($\chi^2 = 15,27$; $p < 0,05$). У них генотип GG выявлен в 74%, AA — 26% случаев, при этом гетерозиготы не обнаружены (табл. 1).

Полиморфизм гена С-реактивного белка (C3872T)

среди здоровых характеризовался преобладанием частоты аллели С — 0,93, тогда как аллель Т встречалась с частотой 0,07 ($\chi^2 = 5,32$; $p < 0,05$). Генотип СС выявлен в 92%, СТ — 2%, ТТ — 6% случаев. У больных с циррозом печени мы не выявили аллели Т. Все пациенты оказались гомозиготами СС ($p < 0,05$).

Полиморфизмы генов IL-10 и CRP влияют на содержание соответствующих белков в плазме. Так известно, что аллель А полиморфизма гена IL10 C592A и аллель А полиморфизма гена IL10 G1082A способствуют сниженной продукции IL10. Это в свою очередь влияет на направленность иммунного ответа, своевременность и эффективность межклеточной сигнализации [9]. Наличие полиморфных маркеров в участке G1082A гена IL10 ассоциировано со сниженным образованием лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов, а следовательно, и с миграцией иммунокомпетентных клеток в очаг повреждения [4]. Считается, что полиморфизм генов цитокинов является существенным фактором предрасположенности/резистентности к инфицированию [5]. В случае низкого уровня IL10 поддерживается высокая концентрация провоспалительных медиаторов иммунного ответа, что также проводит к неблагоприятному течению заболевания.

Ген CRP локализован в хромосоме 1 (1g21 — g23), эволюционно консервативной области, кодирующий ряд белков иммунной системы и белков, ответственных за межклеточные взаимодействия. Ген CRP кодирует С-реактивный белок, являющийся маркером системного воспалительного ответа. CRP относится к факторам врожденного иммунного ответа. Особенностью продукции этого белка является неспецифичность (по отношению к первопричине воспаления) и высокая корреляция между его концентрацией в крови, причиной, тяжестью и стадией заболевания. Синтез и метаболизм СРБ, как и других белков острой фазы, происходит в основном в печени и регулируется целым рядом медиаторов. К настоящему времени известно, что промотор гена СРБ содержит регуляторные последовательности, взаимодействующие и IL1 и IL6. «Дикий» аллельный вариант С полиморфизма гена CRP (C3872T) сопровождается высокой продукцией белка и активацией макрофагально-моноцитарной системы, к которым относятся и клетки Купфера, и, следовательно, к выраженной стимуляции пролиферативных процессов в печени. В то же время известно, что у носителей мутантной аллели Т гена CRP наблюдается сниженная продукция СРБ, что замедляет развитие фибротических изменений в органе [16]. У наблюдаемых пациентов мы не выявили ни одного случая носительства аномальной аллели CRP.

Таким образом, у больных с циррозом печени в исходе ХВГС аллель А полиморфизма гена IL10 (G1082A) и генотип АА встречается чаще, чем у здоровых лиц. У пациентов с циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С наблюдается носительство только С-аллели генотип СС полиморфизма гена CRP (C3872T).

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев С.М., Целищева Ю.И., Самоходская Л.М. и др. Генетические факторы агрессивного течения хронического гепатита С. // Вестник РАМН. — 2007. — N1. — С. 8-13.
2. Виноградова С.В. Роль полиморфизма генов цитокинов в развитии заболеваний печени. // Сучасна гастроентерология. — 2004. — №5(19). — С. 23-27.
3. Доржиева Н.Э., Витковский Ю.А., Судакова Л.Р., Дагбаева О.Ф. Полиморфизм гена IL-10 (C819T) у больных с воспалительными заболеваниями пародонта в забайкальском крае. // Забайкальский медицинский вестник. — 2011. — №1. — С. 44-48. — Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv>.
4. Епифанцева Н.В., Витковский Ю.А. Взаимосвязь лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии с цитокинами у детей при коклюшной инфекции // Забайкальский медицинский вестник. — 2011. — №2. — С. 98-103. — Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv>.
5. Зима А.П. Система цитокинов и их рецепторов при хронических вирусных инфекциях: молекулярные механизмы дизрегуляции: автореф. дисс... д-ра мед. наук. — 2008. — 43 с.
6. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Грязин А.Е. Механизмы устойчивости вируса гепатита С к противовирусным препаратам. // Молекулярная медицина. — 2004. — №2. — С. 18-23.
7. Игнатова Т.М. Естественное течение хронической HCV-инфекции. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2002. — Т.4. №2. — С. 20-37.
8. Коротчаева Ю.В., Самоходская Л.М., Сперанский А.И. и др. Прогностическое значение определения ИЛ-6 в сыворотке крови и цитохрома P450 в ткани печени у больных хроническим вирусным гепатитом С. // Российский журнал

гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008. — Т. 18. №2. — С.42-47.

9. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма. // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2005. — № 2 (22). — С. 3-14.

10. Малов С.И., Малов И.В., Дагвадорж Я. и др. Эпидемиология хронической HCV-инфекции в Прибайкалье и Монголии. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2012. — Т. 112. №5. — С. 107-110.

11. Онищенко Г.Г., Шахгильдян И.В. Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации. // Журнал микробиологии. — 2000. — №1. — С. 50-54.

12. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Белоконов В.В. и др. Цитокины и противовирусный иммунитет. // Успехи физиологических наук. — 2006. — Т.37. №4. — С.1-5.

13. Семёнова Н.А., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. и др. Роль полиморфизма гена IL6 — 174C\G в развитии хронической HCV-инфекции. // Бюллетень Сибирской медицины. — 2010. — №5. — С.93-97.

14. Фрейдлин М.Б., Гончарова И.А., Рудко А.А. и др. Генетические основы подверженности инфекционным заболеваниям. // Молекулярная медицина. — 2006. — №3. — С. 39-46.

15. Armstrong G.L., Alter M.J., McQuillan G.M., Margolis H.S. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. // Hepatology. — 2000. — V. 31. — P. 777-782.

16. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. // Hepatology. — 1996. — V. 24. — P. 289-293.

17. Levine R.A., Sanderson S.O. Оценка прогрессирования фиброза на фоне нелеченного хронического гепатита С у жителей Ирландии, заразившихся в результате использования анти- RhO(D) — иммуноглобулина. // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. — 2008. — Т.1. №1. — С.24-31.

18. Moller D.E., Kaufman K.D. Metabolic Syndrome: A Clinical and Molecular Perspective. // Annu Rev Med. — 2005. — V. 56. — P. 45-62.

Информация об авторах: Емельянова Альвина Николаевна — к.м.н., доцент, доцент кафедры, 672090, г. Чита, ул. Горького, 39 а, e-mail: alvina1963jandex@ru; Витковский Юрий Антонович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, e-mail: yuvitkovsky@rambler.ru

© БЕЛОНОГОВ А.В., ЛАЛЕТИН В.Г., БАРЫШНИКОВ Е.С., МАТОЧКИН В.В., ИЩЕНКО А.А. — 2013
УДК. 616.33-089.87:616-005.1-084

МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ РЕЗЕКЦИИ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА

Александр Викторович Белоногов^{1,2}, Владимир Григорьевич Лалетин², Евгений Сергеевич Барышников³,
Виталий Владимирович Маточкин³, Александр Анатольевич Ищенко³

(¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра хирургии, зав. — д.м.н., проф. Л.К. Куликов; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра онкологии и лучевой терапии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; ³Иркутский областной онкологический диспансер, гл. врач — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

Резюме. В статье рассматриваются возможности профилактики кровотечений при эндоскопической резекции слизистой желудка в пределах подслизистого слоя с применением 5% спиртового раствора бакелито-фенольной смолы. При анализе осложнений доказано, что частота кровотечений резко снижается после удаления полипов более 2,1 см ($p < 0,001$). Разработанный метод показал, что цианокрил может применяться при лечении полипов и раннего рака желудка.

Ключевые слова: резекция слизистой желудка, желудочные кровотечения, цианокрил.

METHOD OF BLEEDING PREVENTION IN ENDOSCOPIC RESECTION OF GASTRIC MUCOSA

A.V.Belonogov¹, V.G.Laletin², E.S.Baryshnikov³, V.V.Matochkin³, A.A.Ishenko³
(¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; ²Irkutsk State Medical University;
³Irkutsk Regional Oncological Clinic)

Summary. The paper is devoted to a method of bleeding prevention in mucous membrane resection within submucous layer with the help of 5% solution of cianokril. The analysis of complication has shown the decrease of bleeding frequency after polyps resection more than 2,1 cm. ($p < 0,001$). The developed method showed that cianokril can be applied in treatment of polyps and early cancer of stomach.

Key words: resection of mucous membrane of stomach, gastric bleeding, cianokril.

Эндоскопическая резекция слизистой (ЭРС) занимает первое место среди методов эндоскопического лечения новообразований желудка, так как позволяет получить большой массив ткани, включающий опухоль, для детальной оценки ее морфологического строения и степени распространенности, что является определяющим в дальнейшей тактике лечения.

Самым частым осложнением в ходе и после эндоскопической операции является кровотечение. Частота кровотечений резко увеличивается при резекции слизистой размером более одного сантиметра и составляют от 7,0 до 24,0% [3,4]. Отсроченное кровотечение после эндоскопической резекции слизистой желудка отмечают у 6,0% больных, перфорацию желудка в 8,0% случаев. По данным В.Н. Сотникова и соавт. [1], из 153 удаленных полипов в желудке кровотечение возникло у 7 (4,6%) пациентов, угроза кровотечения сохранилась

у 17 (11,1%) больных. В.П. Харченко и соавт. [2] при эндоскопической полипэктомии электрохирургическим способом кровотечение отметили в 12 (9,6%) случаях, при использовании радиоволновой хирургии его удалось снизить до 5,3%.

Метод ЭРС желудка заключается в приподнятии и удержании фрагмента слизистой, подлежащего иссечению. Выделяют два типа удаления — «приподнятое и резекция» и «присасывание и резекция». При любой методике участок удаления приподнимается за счёт подслизистого введения физиологического раствора по периферии поражения из трех или четырех точек с помощью стандартной эндоскопической инъекционной иглы, что позволяет исключить захват глуболежащих слоев стенки желудка. Такой раствор во время операции не долго удерживаются в тканях, вследствие чего возникает необходимость их дополнительного введения. Они

служат только для удобств работы в подслизистом слое, не обладают гемостатическими и защитными электрохимическими свойствами.

В связи с изложенным, нами была поставлена цель исследования: оценить эффективность бакелито-фенольной смолы в качестве раствора для профилактики кровотечения при эндоскопической резекции слизистой.

Материалы и методы

В основу анализа положен опыт эндоскопического лечения с применением 5% спиртового раствора бакелито-фенольной смолы у 72 больных с полипами желудка и ранним раком (группа А). В группу сравнения (В1 и В2) включено 93 пациента, у которых применялись аналогичные современные эндоскопические способы лечения. Все больные подписывали протокол добровольного информированного согласия.

Техника проведения операции с 5% спиртовым раствором бакелито-фенольной смолы (цианокрила) заключалась в следующем. Операционная бригада состоит из врача-эндоскописта, ассистента и операционной сестры. Положение больного стандартное, как при выполнении фиброгастроскопии — лежа на левом боку. Во время фиброгастроскопии определяется расположение патологического очага (рис.1а). Одновременно выполняется подготовка эндоскопической иглы, которая заключается в промывании канала 95% раствором этанола, после чего производится заполнение иглы 5% спиртовым раствором бакелито-фенольной смолы. Эндоскопическая игла с кожухом вводится в эндоскопический канал гастроскопа, под видеоскопическим контролем игла выводится из кожуха. После этого вокруг опухоли производится введение раствора в подслизистый слой, отступая от краев опухоли на 0,5 см. Игла вводится в подслизистый слой на всю рабочую часть — 0,4 см. При введении раствора происходит расслоение подслизистого слоя с приподниманием слизистой слоя (рис.1б). Положение слизистой из исходного I типа (плоского), переходит во II тип (возвышенный). В этот момент происходит сдавление сосудов веществом в подслизистом слое и созданная возвышенная форма за счет приподнимания слизистой позволяет выполнить мукозэктомию в пределах здоровых тканей с помощью электропетли. После резекции слизистой на поверхности пересеченных сосудов формируется гелевая пломба, которая удерживается на тканях со связанной водой, и создаются условия «окклюзии» сосудов, тем самым предупреждается развитие кровотечения. Более того, бакелито-фенольная смола является полярным диэлектриком и при проведении эндоскопической мукозэктомии не пропускает электрический ток в ниже лежащие слои желудка, что позволяет избежать осложнений в виде глубокого некроза или перфорации стенки в зоне резекции.

На слизистую в пределах здоровых тканей накидывается электропетля, производится формирование ножки на петле (рис.1в), что в дальнейшем определит зону локального воздействия на слизистый и подслизистый слои желудка.

Мукозэктомию выполняется при мощности тока от 20 до 50 Вт. В момент отсечения большой площади опухоли при коагулирующем воздействии возможно пригорание электропетли, для этого коагулирующее воздействие переводится на режущий ток. При продвижении петли нужно переходить на коагулирующий способ отсечения. После отсечения участка слизистой образуется язвенноподобный дефект, на поверхности которого, определяется «электростатическая

пломба» светло-серого цвета, возможно небольшое расхождение вещества, не вступившего в контакт с тканями. Образовавшаяся на поверхности бакелито-фенольная «пломба», защищает дефект от экзогенного воздействия в просвете желудка (рис.1г).

Макропрепарат удаляется из просвета желудка эндоскопическими инструментами вместе с аппаратом. Далее материал фиксируется и исследуется по стандартным методикам.

При динамическом наблюдении через 24 часа «пломба» полностью закрывает послеоперационный дефект слизистой желудка и плотно фиксирована к ее краям. Через семь дней отмечается грануляция тканей слизистой по краю язвенного дефекта, бакелито-фенольная пломба в виде пленки покрывает коагуляционный дефект, поверхность пленки становится вогнутой, по краям начинается ее отторжение. На двадцать первый день после резекции слизистой с диаметром до 4,0 см, на фоне рубца могут оставаться элементы бакелито-фенольной пломбы, которая легко удаляется механическим способом (эндоскопической цапкой).

Результаты и обсуждение

В основную группу А вошли больные с полипами и раком желудка, которым выполнены малоинвазивные эндоскопические операции с бакелито-фенольной смолой — ЭРС (n = 72). В группе В1 выполнялась эндоскопическая полипэктомия электропетлей, в группе В2 использовалась современная методика эндоскопической резекции слизистой (ESD). В двух группах сравнения операции выполнялись в группе В1 без предоперационной профилактики кровотечений (n = 74), в группе В2 операция выполнялась с введением физиологического раствора с адреналином в разведении 1:10000 в подслизистый слой для профилактики кровотечений (n = 19).

В основной группе А мужчин было 23 (31,9%), женщин — 49 (68,1%); средний возраст — $62,3 \pm 1,24$ лет, в группе сравнения он составил $61,7 \pm 1,29$. Основной нозологией в исследуемых группах были полипы (130 — 78,8%) и рак желудка первой стадии (35 — 21,2%).

В основной группе А операция с профилактическим введением бакелито-фенольного спиртового раствора

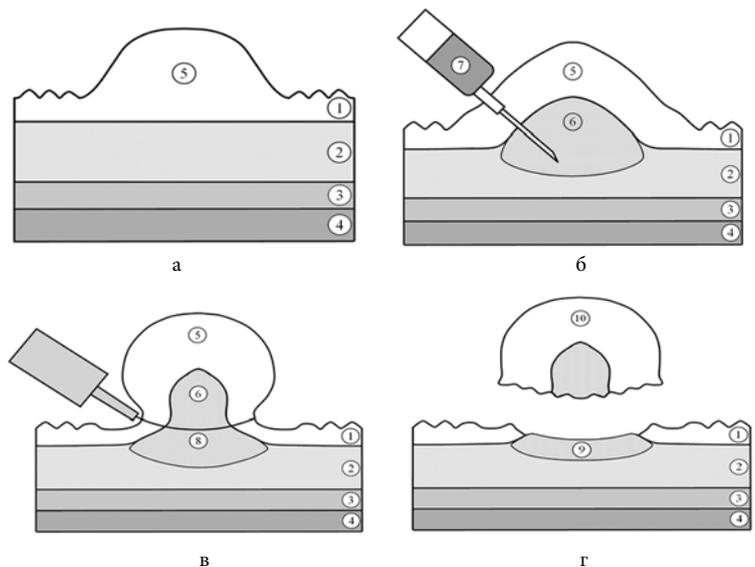


Рис. 1. Схема ЭРС желудка с опухолью: а) Схема слизистой желудка с опухолью; б) Этап введения цианокрила через эндоскоп иглой; в) Этап резекции слизистой с опухолью электропетлей; г) Формирование бакелито-фенольной «пломбы» на поверхности стенки желудка после удаления слизистой с опухолью. На схеме обозначены: 1 — слизистый слой, 2 — подслизистый слой, 3 — мышечный слой, 4 — серозный слой, 5 — опухоль на слизистой желудка, 6 — цианокрил, 7 — эндоскоп, 8 — эндоскопическая петля, 9 — оставшаяся часть твердopodobного цианокрила, 10 — удаленная опухоль с цианокрилом внутри (макропрепарат). Кровеносные сосуды подслизистого слоя изображены в виде пунктирных линий.

выполнена у 72(43,6%). В этой группе интраоперационные кровотечения возникли у 3(4,2%) больных, которые были у 2(66,7%) диффузные и у 1(33,3%) большого венозное. Резекция слизистой желудка без профилактики осложнений (контрольная группа — В1) выполнена у 74 (44,8%) пациентов. Увеличение числа кровотечений в этой группе в прямую зависит от увеличения диаметра резецируемой слизистой. При размерах опухоли более 2,0 см частота кровотечений значительно увеличивается, и в трех случаях для окончательного гемостаза были предприняты хирургические способы. Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое (контрольная группа — В2) выполнена у 19 больных. Все пациенты в этой группе получили лечение по поводу раннего рака желудка. Из них кровотечения возникли у 4 (21,1%). В двух случаях пациенты в этой группе оперированы хирургическими способами по поводу возникшей после эндоскопической подслизистой диссекции перфорации стенки желудка.

При анализе типичных осложнений (кровотечения и перфорации) в клинических группах получена значимость различий по возникновению кровотечений при диаметре полипов более 2,1 см ($p < 0,001$). Доказано, что частота кровотечений резко снижается после применения бакелито-фенольного спиртового раствора, и отсутствовала перфорация стенки желудка. В группах сравнения В1 и В2 отмечена прямая зависимость возникновения осложнений от увеличения основания удаляемой опухоли по сравнению с основной группой ($p < 0,001$).

При оценке непосредственных результатов и определении эффективности предлагаемого метода лечения в группах выбраны для исследования следующие критерии: продолжительность операции, величина интраоперационной и послеоперационной кровопотери, частота осложнений (перфорация органа), продолжительность послеоперационного периода, объем проведения медикаментозного послеоперационного лечения, время заживления дефекта слизистой.

При сравнении исследуемых трех групп получены следующие результаты: средняя продолжительность операции в основной группе А составила 20,8±3,24 (16-

24) минут, тогда как в группе В1 клинического сравнения она была 31±15,43 (15-47) минут ($p < 0,001$) и В2 она была 180,3±90,21 (89-271) минут ($p < 0,001$).

Интраоперационная кровопотеря в сравниваемой группе В1 составила 119±80,6 (20-200) мл и группе В2 550±400 (50-950) ($p < 0,001$). При лапаротомном доступе для устранения осложнений после резекции слизистой в группе В2 по дренажам кровопотеря составила 145,0±48,0 (97-193) мл, в группе А и В1 ее не было ($p < 0,001$).

Осложнения в виде перфорации желудка в послеоперационном периоде в контрольной группе В2 возникли у 2 (10,5 %) больных. Наркотические анальгетики в основной группе не применялись. В группе В1 они использовались до 0,7±0,34 суток ($p < 0,01$), по сравнению с контролем в группе В2 до 1,4±0,6 суток ($p < 0,001$).

Летальных исходов в послеоперационном периоде у больных в основной и контрольной группах не было.

Применение малоинвазивных эндоскопических способов лечения с применением 5% спиртового раствора бакелито-фенольной смолы не требует пребывания больного в палате интенсивной терапии, в то время в группах контроля сроки пребывания больных в палате интенсивной терапии и реанимации были при возникших осложнениях 1,6±0,45 койко-дня в группе В1 ($p < 0,001$), и В2 до 1,9±0,6 суток ($p < 0,001$). Более раннее кормление удалось начать в основной группе на 0,8±0,2 сутки, в сравнении с больными контрольной группы В2 — 2,1±0,4 сутки ($p < 0,001$).

Сроки эпителизации слизистой желудка при резекции слизистой до 3,0 см в основной и контрольных группах не отличались и были 25,3±7,4 дней ($p < 0,1$).

Таким образом, применение бакелито-фенольной смолы при эндоскопической резекции слизистой приводит к минимизации риска кровотечения, а также позволяет использовать её в качестве средства для гемостаза. Разработанный метод ведёт к уменьшению длительности операции, сроков пребывания больного в стационаре, поэтому, ЭРС с бакелито-фенольной смолой может применяться при лечении полипов и раннего рака желудка в прогностически неблагоприятных случаях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сотников В.Н., Сотников А.В., Агейкина Н.В. и др. Полипоз желудка: эндоскопическое лечение или динамическое наблюдение? // Хирургия. — 2007. — № 1. — С. 38-42.
2. Харченко В.П., Синев Ю.В., Бакулев Н.В., Наседкин Г.К. Сравнительная оценка эндоскопической полипэктомии методами радиоволновой хирургии и электроэксцизии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2005. — Т. 15, № 3. — С. 62-65.
3. Dobrowolski S., Dobosz M., Babicki A., et al. Blood supply of colorectal polyps correlates with risk of bleeding after colonoscopic polypectomy // Gastrointest. Endosc. — 2006. — N 63. — P. 1004-1009.
4. Tani M., Takeshita K., Inoue H. Adequate endoscopic mucosal resection for early gastric cancer obtained from the dissecting microscopic features of the resected specimens // Gastric Cancer. — 2001. — N 4. — P. 122-131.

Информация об авторах: Белоногов Александр Викторович — ассистент кафедры, д.м.н., 664035 г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32. Иркутский областной онкологический диспансер, e-mail: belonogov1962@mail.ru;
Лалетин Владимир Григорьевич — профессор кафедры, д.м.н.; Барышников Евгений Сергеевич — врач-онколог, к.м.н.; Маточкин Виталий Владимирович — врач-эндоскопист; Ищенко Александр Анатольевич — врач-онколог.

© МУРАВЬЕВА Н.Г., САВЧЕНКО А.А., МАНЧУК В.Т. — 2013
УДК 616.366:616.155

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У ДЕТЕЙ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ДИСФУНКЦИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Наталья Георгиевна Муравьева, Андрей Анатольевич Савченко, Валерий Тимофеевич Манчук
(НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, директор — член.-корр. РАМН, д.м.н., проф. В.Т. Манчук, лаборатория молекулярно-клеточной физиологии и патологии, рук. — д.м.н., профессор А.А. Савченко)

Резюме. Целью исследования явилось изучение уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови у детей с разными типами дисфункции желчного пузыря. Обследовано 35 детей с дисфункцией желчного пузыря (ЖП). С помощью биoluminesцентного анализа исследованы уровни активности НАД(Ф)-зависимых

дегидрогеназ. Установлено, что у детей с гипофункцией ЖП в лимфоцитах крови снижена интенсивность субстратного потока по циклу Кребса более выражено, чем при гиперфункции ЖП. Независимо от типа дисфункции ЖП у детей обеих групп в лимфоцитах снижена активность пентозофосфатного цикла, что характеризует ингибирование соответствующих реакций макромолекулярного синтеза.

Ключевые слова: дисфункции билиарного тракта, желчный пузырь, метаболизм, лимфоциты.

THE FEATURES OF METABOLISM OF BLOOD LYMPHOCYTES IN CHILDREN WITH DIFFERENT TYPES OF GALLBLADDER DYSFUNCTION

N.G. Muravjeva, A.A. Savchenko, V.T. Manchuk

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

Summary. The aim of the study was to investigate the activity levels of NAD(P)-dependent dehydrogenases in blood lymphocytes in children with different types of gallbladder (GB) dysfunction. 35 children with dysfunction of the GB have been investigated. Activity of NAD(P)-dependent dehydrogenases was determined using a bioluminescent analysis. Found that in children with GB hypofunction in blood lymphocytes the intensity of the substrate flow in the Krebs cycle was decreased most evidently than in hyperactivity of GB. Regardless of the type of GB dysfunction in children of both groups in lymphocytes the activity of the pentose phosphate cycle was reduced, which is characterized by the inhibition of macromolecular synthesis of the corresponding reactions.

Key words: dysfunction of the biliary tract, gallbladder, metabolism, lymphocyte.

Патология желудочно-кишечного тракта у детей является актуальной проблемой современной педиатрии, что подтверждается неуклонно снижающимся уровнем внимания со стороны исследователей, занимающихся изучением различных вопросов касающихся данной группы заболеваний [7,9]. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей входят в число лидирующих патологий желудочно-кишечного тракта [5]. Поэтому изучение патогенеза заболеваний билиарного тракта у детей сохраняет свою актуальность. Наиболее распространенной патологией билиарного тракта у детей являются заболевания желчевыводящей системы функционального характера [4]. Длительное существование дисфункций билиарного тракта (ДБТ) может приводить к органическим изменениям желчевыводящей системы: хронический холецистит — хронический холецистит с билиарным сладжем — хронический калькулезный холецистит, что происходит в результате нарушения коллоидной стабильности желчи и присоединения воспалительного процесса [6,10]. В формировании дисфункций билиарного тракта имеет значение нарушение механизмов нейрогуморальной регуляции. Вместе с тем, иммунная система по своей природе является регуляторной и также может вносить свой вклад в патогенез ДБТ. Кроме того, нейроэндокринная и иммунная системы тесно взаимосвязаны и функционируют как единое целое, в связи с чем, нарушение механизмов нейрогуморальной регуляции должно быть отражено и на состоянии иммунной системы. С этой точки зрения наиболее информативными являются уровни активности ферментов в клетках иммунной системы, которые отражают не только функциональную активность лимфоцитов, но и основную стратегию нейрогуморальной регуляции организма [1,3].

Целью исследования явилось изучение уровней активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови у детей с разными типами дисфункции желчного пузыря.

Материалы и методы

В детском гастроэнтерологическом отделении НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН проведено комплексное клинично-инструментальное обследование 35 детей с дисфункцией желчного пузыря. Диагноз был выставлен в соответствии с диагностическими критериями, указанными в Римском консенсусе II. В обследование были включены дети в возрасте от 7 до 11 лет. Всем детям при поступлении в стационар проводилось клинично-анамнестическое обследование, общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости с определени-

ем моторной функции желчного пузыря, дуоденальное зондирование. В качестве контроля обследовано 50 детей I-й группы здоровья аналогичного возраста. В соответствии с классификацией дисфункций билиарного тракта, в зависимости от состояния моторной функции желчного пузыря больные были разделены по подгруппам: дисфункция ЖП с гиперфункцией (гипермоторика) и с гипофункцией (гипомоторика). Проводимое исследование, согласно Хельсинской декларации, осуществлялось при подписании информированных согласий родителями, было одобрено этическим комитетом НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН.

Определение активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови проводилось биoluminesцентным методом [8]. 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 НАДНЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДНМДГ), НАДФ- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФГДГ, НАДФНГДГ), НАД- и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ, НАДНГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ) и глутатионредуктазы (ГР). Активность оксидоредуктаз выражали в ферментативных единицах (Е) на 1 мг белка (1 Е=1 мкмоль/мин [2]).

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C_{25} и C_{75}). Статистическую значимость различий оценивали по критерию Манна-Уитни. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

При исследовании активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов периферической крови у детей 7-11 лет с дисфункцией ЖП обнаружено, что уровни активности Г6ФДГ и НАДФИЦДГ снижены в обеих подгруппах больных независимо от типа дисфункции желчного пузыря (рис. 1, а и б).

На рис. 2 представлены уровни активности НАД-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови. Установлено, что активность МДГ и НАДИЦДГ понижена относительно показателей контрольной группы только у больных с гиперфункцией ЖП (рис. 2, а и б). Уровни активности Г3ФДГ и ЛДГ снижены относительно контрольных параметров, как у больных с гиперфункцией

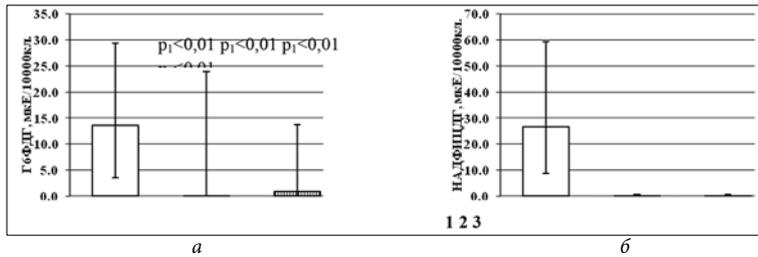


Рис. 1. Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови у детей 7-11 лет в зависимости от типа дисфункции желчного пузыря.

Примечание: 1 — контроль, 2 — дети с гиперфункцией ЖП, 3 — дети с гипофункцией ЖП.

ЖП, так и у детей с гипофункцией ЖП (рис. 2, в и г).

Исследуемые ферменты занимают ключевые позиции на разных метаболических путях клетки, которые, в целом, обеспечивают ее физиологические и функциональные потребности. Г6ФДГ является ключевым и инициализирующим ферментом пентозофосфатного цикла, продукты которого определяют широкий спектр реакций макромолекулярного синтеза [2,15]. Следовательно, снижение активности данного фермента в лимфоцитах крови больных с гипер- и гипофункцией ЖП определяет ингибирование рибозо-5-фосфат- и НАДФН-зависимых пластических процессов. Г3ФДГ обеспечивает перенос продуктов катаболизма липидов на окислительно-восстановительные реакции гликолиза [2,11]. Соответственно, снижение активности Г3ФДГ характеризует понижение уровня субстратного потока на окислительно-восстановительной стадии гликолиза в лимфоцитах обеих подгрупп больных.

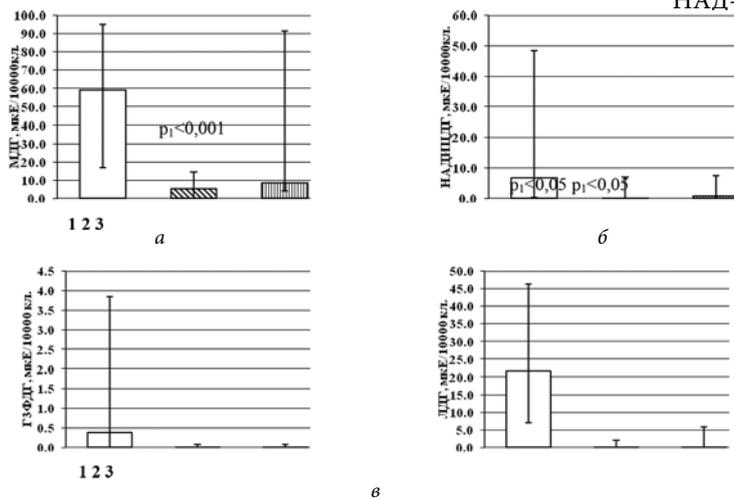


Рис. 2. Активность НАД-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови у детей 7-11 лет в зависимости от типа дисфункции желчного пузыря.

Примечание: то же, что и для рис. 1.

Состояние цитоплазматического компартмента лимфоцитов у детей больных с гипер- и гипофункцией ЖП также характеризуется снижением активности аэробной реакции ЛДГ. Подобное состояние активно-

сти фермента свидетельствует о том, что в лимфоцитах крови детей с дисфункцией ЖП независимо от типа дисфункции снижен уровень окисления лактата до пирувата с последующим переносом последнего на реакции цикла трикарбоновых кислот.

Цикл трикарбоновых кислот является центральным метаболическим процессом, который объединяет углеводный, липидный и белковый обмены в клетках [13]. Уровни активности исследуемых нами ферментов цикла трикарбоновых кислот — МДГ и НАД(P)ИДГ — у детей с гиперфункцией ЖП снижены. Следовательно, интенсивность НАД-зависимого субстратного потока по циклу Кребса в лимфоцитах данных больных снижена. При этом необходимо отметить, что активность НАД-ФИДГ понижена в лимфоцитах детей и с гипер-, и с гипофункцией ЖП. Данный фермент является вспомогательным, определяющим возможность поддержки субстратного потока по лимонному циклу с помощью НАДФ-зависимых реакций [2,12]. Соответственно можно заключить, что интенсивность метаболических процессов, зависящих от состояния субстратного потока по циклу трикарбоновых кислот, в лимфоцитах детей с гипер- и гипофункцией ЖП снижена. Причем в лимфоцитах детей с гиперфункцией ЖП, снижение метаболических реакций, определяющих интенсивность аэробного дыхания клеток иммунной системы, более выражено. Известно, что от уровня аэробного дыхания, во многом зависит реактивность лимфоцитов [14].

Таким образом, исследование уровней активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови у больных с гипер- и гипомоторной дисфункцией ЖП позволило обнаружить значительные изменения в системе внутриклеточного метаболизма. У детей с гиперфункцией ЖП в лимфоцитах крови снижена интенсивность субстратного потока по циклу Кребса, что определяет ингибирование аэробного дыхания клеток. У обследованных с гипофункцией ЖП в лимфоцитах крови также снижается активность ферментов, определяющих состояние аэробного дыхания. Однако снижение энергетических реакций цикла трикарбоновых кислот в лимфоцитах детей с гипофункцией ЖП менее выражено, по сравнению с выявленными у больных с гиперфункцией ЖП. Независимо от типа дисфункции ЖП у детей обеих подгрупп в лимфоцитах снижена активность пентозофосфатного цикла, что характеризует ингибирование соответствующих реакций макромолекулярного синтеза. Подобное состояние метаболизма лимфоцитов у детей с дисфункцией ЖП (с гипер- и гипофункцией), безусловно, будут отрицательно влиять на уровень реактивности клеток иммунной системы и тех компенсаторных и восстановительных процессов, которые связаны с функционально-регуляторным влиянием системы иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбрант Е.В., Савченко А.А., Манчук В.Т. Особенности иммунного статуса и метаболизма лимфоцитов крови у детей и подростков с сахарным диабетом // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2004. — № 3. — С. 19-23.
2. Биохимия / Под ред. Е.С. Северина. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 784 с.
3. Грицинская В.Л., Гордиец А.В., Галактионова М.Ю. и др. Клинико-метаболические показатели детей в период адаптации к школе // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2001. — № 5. — С. 57-59.
4. Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Актуальные аспекты заболеваний билиарного тракта в детском возрасте // Эк-

периментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — №1. — С. 3-7.

5. Кобринский Б.А., Воропаева Я.В. Анализ динамики распространенности хронических заболеваний у российских детей (за 2006-2010 гг.) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2012. — №4. — С. 4-12.

6. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г., Левченко О.Б. Дисфункция билиарного тракта, современные взгляды на проблему // Фарматека. — 2011. — №11. — С. 36-40.

7. Поливанова Т.В., Цуканов В.В. Ассоциация клинико-морфологических проявлений гастродуоденальной патологии с уровнем потребления животного белка у школьников Эвен-

кии // Якутский медицинский журнал. — 2009. — №3. — С. 128-130.

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

9. Щербаков П.Л., Лобанов Ю.Ф. Детская гастроэнтерология — настоящее и будущее // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2011. — №1. — С. 3-9.

10. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Прянишникова А.С. и др. Эффективность препарата Дипана при функциональных заболеваниях билиарной системы // Фарматека. — 2009. — №2. — С. 69-75.

11. Saheki T., Inoue K., Ono H., et al. Metabolomic analysis reveals hepatic metabolite perturbations in citrin/mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase double-knockout mice, a

model of human citrin deficiency // Mol. Genet. Metab. — 2011. — V. 104, № 4. — P. 492-500.

12. Sidhu N.S., Delbaere L.T., Sheldrick G.M. Structure of a highly NADP⁺-specific isocitrate dehydrogenase // Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr. — 2011. — V. 67, Pt. 10. — P. 856-869.

13. Spéjel P., Malmgren S., Sharoyko V.V., et al. Metabolomic analyses reveal profound differences in glycolytic and tricarboxylic acid cycle metabolism in glucose-responsive and —unresponsive clonal β-cell lines // Biochem. J. — 2011. — V. 435, № 1. — P. 277-284.

14. Unal M., Erdem S., Deniz G. The effects of chronic aerobic and anaerobic exercises on lymphocyte subgroups // Acta Physiol. Hung. — 2005. — V. 92, № 2. — P. 163-171.

15. Zhao G., Zhao Y., Wang X., Xu Y. Knockdown of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) following cerebral ischemic reperfusion: The pros and cons // Neurochem. Int. — 2012. — V. 61, № 2. — P. 146-155.

Информация об авторах: Муравьева Наталья Георгиевна — научный сотрудник, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г, тел. (391)2125263; e-mail: nataljamurawiewa@yandex.ru; Савченко Андрей Анагольевич — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории, e-mail: aasavchenko@yandex.ru; Манчук Валерий Тимофеевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, директор, тел. (391) 2280683, e-mail: impn@impn.ru.

© ФЕФЕЛОВА В.В., СТРУЧ С.В., ОВЧАРЕНКО Е.С., ЕРМОШКИНА А.Ю. — 2013
УДК 612.017: 6616-003-00-53.5

ЗДОРОВЬЕ И МЕТАБОЛИЗМ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПЕРИОД ОСТРОЙ АДАПТАЦИИ И В КОНЦЕ УЧЕБНОГО ГОДА У ПЕРВОКЛАССНИКОВ, ЗАНИМАВШИХСЯ ПО РАЗНЫМ ШКОЛЬНЫМ ПРОГРАММАМ

Вера Владимировна Фефелова, Светлана Васильевна Струч,
Елизавета Сергеевна Овчаренко, Анна Юрьевна Ермошкина

(Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Красноярск, директор — д.м.н., проф., член-корр. РАМН В.Т. Манчук, лаборатория этногенетических и метаболических проблем нормы и патологии, зав. — д.б.н., проф. В.В. Фефелова)

Резюме. У первоклассников, занимавшихся по разным школьным программам (традиционной и инновационным), установлено, что в острый период адаптации к школьным нагрузкам и новой микросоциальной среде, активность фермента сукцинатдегидрогеназы (СДГ), суммарно характеризующего уровень метаболизма в клетках иммунной системы, значительно повысилась и стала одинаково высокой независимо от программы обучения. В конце учебного года низкая активность СДГ и высокая острая инфекционная заболеваемость обнаружена при традиционной форме обучения; при инновационных программах с высокой интенсивностью нагрузок — высокая активность СДГ и низкая заболеваемость. Результаты рассматриваются в свете представлений о нейроиммунных взаимодействиях.

Ключевые слова: школьные программы, острый период адаптации.

HEALTH AND IMMUNE SYSTEM CELLS METABOLISM IN ACUTE ADAPTATION PERIOD AND AT THE END OF ACADEMIC YEAR IN FIRST YEAR SCHOOLCHILDREN, LEARNING DIFFERENT SCHOOL PROGRAMS

V.V. Fefelova, S.V. Struch, E.S. Ovcharenko, A.Y. Yermoshkina
(Medical Scientific Research Institute for Northern Problems,
Siberian Division of Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk, Russia)

Summary. We had marked significant increase of SDG enzyme activity in the first year schoolchildren, who learned different school programs (traditional and innovative) in the period of acute adaptation to new micro-social environment and schooling. This enzyme totally characterizes metabolism level in immune system cells. Its rise was equally high in schoolchildren, not depending on the type of the educational program. At the end of academic year the lowest SDG activity and the highest acute infection morbidity was marked in schoolchildren learned traditional program. Innovative teaching, which was characterized by more intensive schedule, showed high activity of SDG and low morbidity in schoolchildren. The results are analyzed in terms of the concept of neuro-immune interrelationships.

Key words: school programs, acute period of adaptation.

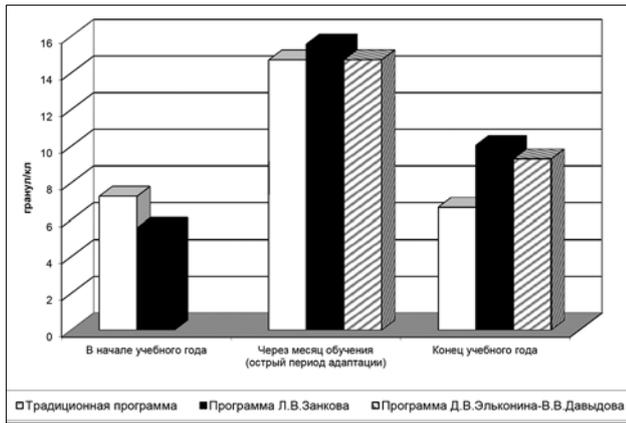
Наряду с традиционным обучением все чаще применяются инновационные формы обучения в школе. Имеются работы, в которых исследованы различные аспекты влияния разных форм обучения на состояние здоровья, на процессы адаптации детей к учебным нагрузкам [1,2,5,6]. Однако не уделено внимание сравнительному анализу острого периода адаптации первоклассников (первый месяц обучения в школе) с окончанием учебного года.

Цель работы: исследовать влияние школьных программ с разным уровнем информационных нагрузок на состояние здоровья и метаболические параметры клеток иммунной системы у школьников в период острой адаптации и в конце первого года обучения.

Материалы и методы

Обследовано 84 первоклассников (42 мальчика 42 девочки). Дети были разделены на 3 группы: 1 группа обучалась по традиционной программе (обследовано 35 детей), 2 и 3 — по программам развивающего обучения Л.В. Занкова (обследовано 25 детей) и Д.Б. Эльконина — В.В. Давыдова (обследовано 24 ребенка).

Данные о заболеваемости были получены путем копирования из ф. 112 обследованных детей. В клетках иммунной системы определялась активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), фермента суммарно характеризующего уровень метаболизма в клетке, с помощью цитохимического метода [3]. Активность кислой фос-



Примечание: статистически значимые различия наблюдались в конце учебного года между первоклассниками, заминавшими по традиционной и инновационным программам ($p < 0,001$).

Рис. 1. Активность СДГ (в гранулах на клетку) у первоклассников, занимающихся по разным школьным программам.

фатазы в лимфоцитах периферической крови (КФЛ), маркерного фермента лизосом, определялась по методу A.F. Goldberg, T. Barka (1962) в единицах Karlow [8].

Обследование первоклассников проводилось трижды на протяжении учебного года: в первые дни обучения, в острый период адаптации (октябрь) и в конце учебного года (апрель — май). Исследования соответствовали этическим и правовым стандартам и были одобрены комитетом по биомедицинской этике «НИИМПС» СО РАМН.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Рассчитывали среднее арифметическое значение (M), среднее квадратичное отклонение (δ), ошибку средней арифметической (m). Статистическая значимость различий двух выборок проверялась с помощью критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение

Активность СДГ в первые дни обучения статистически значимо не отличалась у детей, которые должны были обучаться по разным программам.

Через месяц обучения (в острый период адаптации детей к учебным нагрузкам и новой микросоциальной среде) во всех сравниваемых группах первоклассников активность СДГ значительно повысилась по сравнению с первыми днями обучения и стала одинаково высокой у детей, занимавшихся и по традиционной, и по инновационным программам (рис. 1).

В конце учебного года у всех первоклассников снизилась активность СДГ по сравнению с острым периодом адаптации (через месяц от начала обучения) с высокой статистической значимостью ($p < 0,001$). Но уровень снижения у первоклассников, обучающихся по разным программам, был неодинаков. В конце учебного года у детей, занимавшихся по программам развивающего обучения, в клетках иммунной системы была обнаружена более высокая активность СДГ ($p < 0,001$), по сравнению с детьми, обучавшимися по традиционной программе.

Что касается активности КФЛ, то было отмечено, что в конце учебного года активность КФЛ была статистически значимо более высокой у первоклассников, занимавшихся по традиционной программе ($79,1 \pm 3,61$) по сравнению с теми, кто занимался по инновационным

программам Д.Б. Эльконина — Давыдова ($63,27 \pm 4,26$) и Л.В. Занкова ($67,95 \pm 0,26$) ($p < 0,001$) (табл. 1).

За учебный год самая высокая острая инфекционная заболеваемость зарегистрирована среди учащихся, занимавшихся по традиционной программе. В то время как у первоклассников, занимавшихся по инновационным программам, заболеваемость была значительно ниже (табл. 1).

Итак, в острый период адаптации (через месяц после начала обучения) у всех первоклассников независимо от программы обучения отмечено повышение активности СДГ в лимфоцитах периферической крови по сравнению с первыми днями обучения ($p < 0,001$) (рис. 1).

По-видимому, в первый месяц обучения влияние на уровень активности метаболических параметров клеток иммунной системы у первоклассников оказывает эмоциональный стресс (связанный с социальной адаптацией) и стресс, связанный со значительными информационными нагрузками. Но уровень интенсивности информационных нагрузок и способ подачи информации (которые отличаются при традиционной и развивающих программах) в острый период адаптации не оказали дополнительного влияния на активность СДГ в клетках иммунной системы.

Активность СДГ в конце учебного года снизилась у всех первоклассников по сравнению с острым пери-

Таблица 1

Уровень острой инфекционной заболеваемости у детей в течение учебного года

	Традиционная (n=35)		Л.В. Занкова (n=25)		Д.Б. Эльконина — В.В. Давыдова (n=24)	
	Абс.	на 1000	Абс.	на 1000	Абс.	на 1000
Острая инфекционная заболеваемость	25	714,3	13	520	13	541,7
Из них ОРВИ	23	627	13	520	9	375
Статистическая значимость	p1-3<0,05				p1-3<0,05	

Примечание: статистическая значимость (p1-3) к графе «из них ОРВИ».

одом адаптации ($p < 0,001$). У первоклассников, обучающихся по традиционной программе активность СДГ в конце года достоверно ($p < 0,05$) снизилась также и по сравнению с началом учебного года. У них же была самая высокая активность КФЛ. Такое сочетание энзиматической активности СДГ и КФЛ является показателем неблагоприятного состояния метаболизма клеток иммунной системы. Это сопровождалось самым высоким уровнем острой инфекционной заболеваемости в течение учебного года.

У первоклассников, занимавшихся по развивающим программам, активность СДГ в конце года повысилась по сравнению с началом года ($p < 0,001$). У них же был самый низкий уровень инфекционной заболеваемости (табл. 1). Обнаруженные закономерности могут иметь объяснение в свете научного направления, связанного с нейроиммунными взаимодействиями [4,7].

Поскольку установлено существование тесных взаимодействий между ЦНС и иммунной системой [4,7], значительное количество гормонов, нейропептидов, нарабатываемых при высокой умственной нагрузке, может стимулировать деятельность иммунной системы. В нашем исследовании следствием подобных взаимодействий является высокий уровень метаболизма клеток иммунной системы и низкая острая инфекционная заболеваемость у первоклассников, занимавшихся по инновационным программам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грицинская В.Л., Галактионова М.Ю. Особенности адаптации и показатели состояния здоровья детей школь-

го возраста // Педиатрия: из XIX в XXI век: Матер. Российс. конф. — СПб., 2005. — С. 56-57.

2. Зайцева О.И., Терещенко В.П., Манчук В.Т., Прахин Е.И. Варианты реактивности клеточных мембран и их роль в формировании метаболической адаптации у здоровых детей // *Фундаментальные исследования*. — 2001. — № 6. — С.18-21.
3. Нарциссов Р.П. Применение п-нитротетразолия фиолетового для количественной цитохимии дегидрогеназ лимфоцитов человека // *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. — 1969. — №5. — С.85-91.
4. Самотруева М.Ю., Теплых Д.Л., Тюренков И.Н. Пути реализации нейро — иммунно — эндокринных взаимодействий // *Естественные науки*. — 2009. — №4. — С. 112-130.
5. Фефелова В.В., Струч С.В., Теплер Е.А., Захарова Л.Б.

- Влияние разных программ обучения на физическое развитие и здоровья // *Морфологические ведомости*. — 2004. — № 1-2. — С. 100-101.
6. Теплер Е.А., Захарова Л.Б., Фефелова В.В. и др. Воздействие повышенных информационных нагрузок на организм школьников // *Материалы 12-го русско-японского симпозиума*. — Красноярск, 2005. — С. 333-334.
 7. Fender W.P., Douglas S.D. Interactions between the nervous and immune systems. *Semin Clin Neuropsychiatry*. — 2001. — Vol. 6(4). — P. 229-240.
 8. Goldberg A.F., Barka A.F. Acid phosphatase activity in human blood cell // *Nature*. — 1962. — V. 195. № 3438. — P. 297.

Информация об авторах: Фефелова Вера Владимировна — заведующая лаборатории, д.б.н., профессор, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г; e-mail: fefelova1405@mail.ru;

Струч Светлана Васильевна — медицинский представитель БП «Вакцины» «Восток», представительство корпорации Пфайзер Эйч.Си.Пи.Корпорэйшн (США); Овчаренко Елизавета Сергеевна — младший научный сотрудник; Ермошкина Анна Юрьевна — старший научный сотрудник.

© ЛАЛЕТИН В.Г., БЕЛОНОГОВ А.В., ДИМОВ А.А., ОСИПОВА Е.А. — 2013
УДК: 616.5-006.6-085.849.19

ЛАЗЕРНАЯ И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

Владимир Григорьевич Лалетин¹, Александр Викторович Белоногов^{1,2},
Алексей Александрович Димов¹, Екатерина Александровна Осипова¹

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, 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 хирургии, зав. — д.м.н., проф. Л.К. Куликов)

Резюме. Рассматриваются новые лазерные способы лечения базальноклеточного рака кожи. Анализируются результаты лечения 106 больных раком кожи хирургическим и фотодинамическим лазером. Необходимость комбинированного лечения возникла у 10(9,43%) пациентов с опухолевыми формами базально-клеточного рака. Всего повторное лечение через 1 месяц проведено у 5(9,1%) больных. Сформирован алгоритм лечения больных с базально-клеточным раком кожи при первой стадии.

Ключевые слова: Nd:YAG-лазер, фотодинамическая терапия, базально-клеточный рак кожи.

LASER AND PHOTODYNAMIC THERAPY OF BASAL CELL SKIN CANCER

V.G.Laletin¹, A.V.Belonogov^{1,2}, A.A.Dimov¹, E.A. Osipova

(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education)

Summary. The paper deals with new laser methods of treatment of basal cell skin cancer. The results of treatment of 106 patients with skin cancer by surgery and photodynamic laser have been analyzed. The necessity of the combined treatment was in 10 (9,43%) patients with tumoral forms of basal cell skin cancer. In total repeated treatment in 1 month has been carried out in 5(9,1%) patients. The algorithm of treatment of patients with a basal cell cancer of skin at the first stage has been developed.

Key words: Nd:YAG — laser, photodynamic therapy, basal cell skin cancer.

Новое направление в лечении опухолевых заболеваний связано с развитием лазерной техники. В лазерах оптическое электромагнитное излучение сосредоточено в весьма узком диапазоне длин волн и обладает высокой направленностью. Излучение лазера удавалось передавать с большой точностью посредством зеркал либо волоконных световодов в любую точку, даже в кровеносные сосуды и полые органы, в диапазоне от стимулирующего до коагулирующего и режущего эффекта [1,12].

Длительный период потребовался для всестороннего экспериментального изучения воздействия лазерного луча на биологические ткани. В 60-е годы в силу своих ограниченных технических возможностей лазеры применялись в основном для деструкции опухолей наружных локализаций и в эксперименте [4,11]. На первом этапе лазерное излучение использовали для деструкции меланом, сарком и аденокарцином у экспериментальных животных. В дальнейшем полученный опыт послужил основой для клинической разработки и применения лазера при лечении различной онкологической патологии у человека [3,5,7].

В настоящее время необходимо выделить два вида лазерного воздействия на злокачественные опухоли,

применяемых в эндоскопии: 1) деструкция опухолей с помощью высокоэнергетического лазерного излучения; 2) фотохимическое воздействие лазерного излучения на ткани.

Фотохимическое воздействие лазерного излучения на ткани получило название фотодинамической терапии (ФДТ). В основе её лежит предварительная фотосенсибилизация опухолевых клеток экзогенными красителями с последующим их облучением. Максимум поглощения этих веществ лежит в области спектра 405 и 630 нм. Это излучение хорошо передается по стекловолокну, что позволяет использовать его в эндоскопии с применением различных устройств подведения излучения к опухоли [10]. В качестве фотосенсибилизатора используются производные гематопорфирина (НРД или Фотофрин-1, дигематопорфириновый эфир или Фотофрин-2, Фотосан). Широкое клиническое применение метода в России стало возможным лишь в 1992 году, когда был разработан и прошел экспериментальный этап исследований первый отечественный фотосенсибилизатор «Фотогем». При облучении фотосенсибилизированных клеток лазерным светом с определенной длиной волны за счёт фотодинамического

Материалы и методы

эффекта возникают свободные радикалы, в частности, синглетный кислород, вызывающий гибель клетки. Недостатком метода является побочный эффект в виде общей фотосенсибилизации организма, при этом возможно возникновение фотодерматитов. Кроме этого, во многих случаях не достигается полной гибели всех опухолевых комплексов, и полученный эффект носит паллиативный характер, поэтому фотодинамическая терапия применяется только при лечении ранних форм рака [6]. На сегодняшний день не создано адекватного фотосенсибилизатора, способного создать высокие концентрации в опухолевых клетках и обладающего низкой токсичностью для организма. Работы в этом направлении носят экспериментальный характер, и также ведется поиск новых фотосенсибилизаторов. Фотодинамическая терапия является одним из новых методов в современной онкологии и позволяет добиться положительных результатов при лечении определенной категории онкологических больных. При этом наиболее перспективными направлениями могут быть сочетание фотодинамической терапии с лучевой терапией, полихимиотерапией и хирургическим лечением больных, что требует дальнейшего совершенствования этого метода [2,6].

В настоящее время большое внимание приковано к новому фотосенсибилизатору — «Радахлорину». Помимо лечебного свойства этого препарата, в последнее время открылось новое диагностическое направление — флюоресцентная диагностика.

Радахларин предназначен для фотодинамической терапии и флюоресцентной диагностики базально-клеточного рака кожи I-II стадии заболевания, предложенный метод позволяет достичь 85,6% полной регрессии [9].

При лечении базально-клеточного рака кожи препарат радахларин зарекомендовал себя с положительной стороны и после первого курса лечения при 1,0-1,2 мг/кг массы тела и лазерном излучении до 300 Дж/см² достигается значительный лечебный эффект при первой стадии заболевания.

Исторический опыт показывает, что применение лазерных технологий позволило решить многие конкретные проблемы заболеваний кожи. Однако некоторые вопросы, связанные с ФДТ воздействием, остаются нерешенными. В частности, не определено, когда необходимо применять высокоэнергетический лазерный метод в самостоятельном варианте, а когда он должен использоваться в сочетании с другими способами лечения и ФДТ.

Показанием к использованию высокоэнергетического лазера — АИГ (Nd:YAG) на алюмо-иттриевом гранате является лечение первично-множественного базально-клеточного рака кожи. Комбинация АИГ — лазера с другими методами ФДТ, является целесообразной в частности, на первом этапе удаления экзофитного компонента, ткани пигмента или части инфильтративной опухоли.

Относительным противопоказанием к использованию АИГ (Nd:YAG) — лазера являются: предполагаемый неудовлетворительный косметический эффект в области лица при глубоком росте опухоли и ее больших размерах; непереносимость препаратов для местной анестезии.

Использование лазера терапевтического для фотодинамической терапии на установке — «Лахта-Милон» показано при первично-множественном базально-клеточном раке кожи I стадии и рецидивах базально-клеточного рака кожи.

Противопоказанием к использованию ФДТ является индивидуальная непереносимость радахлорина; тяжелые соматические заболевания; беременность и кормление грудью.

Лазерное хирургическое лечение АИГ (Nd:YAG)-лазером проводится в помещениях с покрытием стен и пола для предотвращения отражения лазерного излучения. Работа всех специалистов и пациента должна проводиться с защитой глаз от излучения очками, оснащенными светофильтрами используемой длины волны — 1064 нм, это ближняя инфракрасная область спектра.

Передача излучения АИГ осуществлялась с помощью гибкого кварцевого моноволоконного световода диаметром 40 мк, заключенного в тефлоновый катетер диаметром 2,6 мм, который служит для защиты волокна и его охлаждения путем продувания углекислого газа.

Для точного наведения излучения используется встроенный гелий-неоновый лазер, служащий лучом-указкой, работающий в постоянном режиме при включенном аппарате. Луч может быть использован в мерцающем режиме на трудно различимых поверхностях, загрязненных кровью.

Деструкция опухолей зависит от оптического проникновения в ткани высокоэнергетического лазерного излучения и тепловой диффузии. Распределение тепловой энергии в объеме биологической ткани существенно влияет на структурные ее изменения. При температуре, превышающей 400°С, происходит температурное удаление или выгорание ткани, сопровождающееся испарением жидкости. Температура лазерного воздействия более 800°С позволяет не только карбонизировать ткани, но и разъединять или разрезать их. Ткани полностью выгорают. От линии разреза до участка неизмененных тканей устанавливается градиент температуры от 120°С на поверхности карбонизированного участка до 37°С — температуры нативной ткани. Связанные с необратимыми изменениями ткани в последующем образуют зону некроза.

При проведении лечения с помощью лазера необходимо учитывать спектральные характеристики АИГ-лазера. Спектр АИГ-лазера находится в зоне максимума поглощения гемоглобина. Основной особенностью этого лазера является значительная проникающая способность в глубину тканей. Поэтому АИГ-лазер является основным источником для удаления опухолей кожи с надежным гемостазом в момент операции и в послеоперационном периоде.

При **комбинированном** лечении с применением ФДТ, АИГ-лазер может применяться на первом этапе



Рис. 1. Алгоритм лечения базально-клеточного рака кожи первой стадии заболевания лазерными способами.

удаления экзофитных участков опухоли, пигмента или участков глубокой инфильтрации.

При применении высокоэнергетического АИГ-лазера существует два способа лазерного воздействия на опухоль: контактный и дистанционный. При контактном методе использовали сапфировые наконечники, а позднее была разработана система для кварцевого моноволокна. Контактное воздействие позволяет создать достаточную для разрушения опухоли плотность энергии при значительно меньших значениях выходной мощности на торце моноволокна. Преимущество же дистанционного метода заключается в возможности подвести к опухолевой ткани энергию при максимальной мощности, что сопровождается большей разрушающей способностью. Оптимальное расстояние воздействия между торцом моноволокна и тканью — 0,3-1,0 см. В случае увеличения расстояния излучение становится рассеянным. Такой тип излучения применяется для поверхностной деструкции тканей с целью гемостаза. При увеличении мощности с 50 до 100 Вт существует опасность обгорания торца моноволокна. Каждый из указанных методов имеет свои преимущества в реальных ситуациях, поэтому их нередко сочетают.

Мы выделяем три способа АИГ (Nd:YAG) — лазера с учетом воздействия на опухоль и окружающие ткани:

1. Дистанционный АИГ (Nd:YAG), который применяется при плоских образованиях до 2,0 см в диаметре, в этих случаях производилась фотокоагуляция ниодимовым лазером дистанционно с расстояния 0,3-0,5 см при выходной мощности на конце волокна 40 Вт. На облученной поверхности возникал некротический струп серого или черного цвета. Через 48 часов происходило отторжение ткани опухоли и образование плоского язвенного дефекта кожи. При возникновении кровотока участок кровотечения обрабатывался ниодимовым лазером с расстояния 0,3-0,5 см импульсом по 1-2 с при мощности 15-20 Вт.

При проведении дистанционной лазерной деструкции базалиом использовались многоцветные световоды с металлическим соплом. Металлическое сопло предохраняло рабочую часть кварцевого волокна от разрушения вследствие загрязнения кровью и частицами ткани за счет подачи CO₂ со скоростью 0,8-1,0 л/мин.

2. Контактный АИГ (Nd:YAG) метод воздействия осуществлялся в режиме fibertom — специальной программе, заложенной в лазер, которая позволяет автоматически регулировать мощность излучения на конце волокна при контакте с тканями и оптимально распределять энергию в опухоли и здоровой ткани. В этом режиме при контакте стекловолокна происходит коагуляция тканей, поглощается максимальная энергия с минимальным повреждением стекловолокна. При работе в таком режиме хорошо видны границы карбонизированной опухоли и глубина инвазии при поэтапной выпаризации до здоровых тканей кожи.

3. Комбинированный АИГ (Nd:YAG) — лазерный способ применяется при повышенной кровоточивости тканей при использовании контактного способа, когда возникает необходимость перехода на дистанционный с целью гемостаза. Участок кровотечения обрабатывался дистанционно с расстояния 0,3-0,5 см при мощности 15-20 Вт.

Сочетание лазерных способов (высокоэнергетического и ФДТ) проводится двумя различными лазерами — высокоэнергетическим и терапевтическим, способ считается **комбинированным**.

Данный способ — комбинированный лазерный применялся при удалении экзофитных компонентов опухоли, пигментации, участков глубокой инфильтрации на коже. Комбинированный способ чаще использовался при экзофитных опухолях более 1 см. Так же при сомнениях радикальности лечения дополнительно проводилась ФДТ.

Наш опыт показывает, что применение лазерных технологий позволяет успешно лечить базально-кле-

точный рак кожи наряду с существующими хирургическими и близкофокусной рентгенотерапией. Однако некоторые вопросы, связанные с лазерным воздействием, остаются нерешенными, на которые мы пытаемся дать ответ. В частности, детально не установлено, при каких размерах основания опухоли и глубине ее роста лазерный метод можно эффективно применять в самостоятельном варианте, а когда он должен использоваться в сочетании с другими методами или ФДТ.

Для ФДТ с радохлорином требования к оборудованию помещений такие же, как при работе с высокоэнергетическими лазерами. Работа специалистов должна проводиться с защитой глаз от излучения очками — светофильтрами используемой длины волны. Защита глаз пациента осуществляется специальными экранами.

Лечение начинается после подтверждения гистологического исследования. Лечение проводилось при I стадиях заболевания, опухоли были до 2,0 см. Радохлорин вводится за 3 часа внутривенно в дозе 0,5-2,4 мг/кг массы тела. После введения препарат распределяется в организме и через 3 часа в сыворотке крови его концентрация составляет 5 мкг/л. Концентрация препарата в опухоли превосходит в 3-6 раз выше, чем в окружающих тканях.

Основной этап лечения заключался в облучении поверхности опухоли лазерной терапевтической установкой — «Лахта-Милон» с длиной волны 662±3 нм. Лазерное излучение проводится с расстояния от 0,5 до 1,0 см на поверхность опухоли и окружающие ткани, отступив от края опухоли до 1,0 см. После лечения плотность энергии должна достигать 300 Дж/см².

Непосредственно после лечения в зоне облучения появляется зона отека вокруг опухоли. Может возникнуть отек окружающих тканей.

Опухолевая ткань приобретает серо-черные цвета по мере её некроза. Полный некроз опухоли проявляется через 48 часов. Эпителизация кожи после разрушения опухоли происходит до 1,0 мес.

Все пациенты находились под диспансерным наблюдением. Через месяц им проводился контроль на предмет радикальности лечения.

Результаты и обсуждение

Всего лечение проведено 106 больным с базальноклеточным раком кожи. Среди них было 67 (63,2%) женщин и 39 (36,8%) мужчин. Средний возраст больных составил 65,2 года. Двойная локализация базально-клеточные опухоли кожи были у 21 (19,8%) больного. Множественные локализации были у 5 (4,7%) пациентов. У одной из пациенток было отмечено 42 очага опухолевого роста.

ФДТ проведена у 55 (51,9%) больных, из них, у 19 (17,9%) пациентов лечение проведено комбинированным способом — высокоэнергетическим и ФДТ лазером. Лечение АИГ (Nd:YAG) — лазером проведено 51 (48,1%) пациенту.

Для оценки эффективности и сравнительного анализа используемых способов лечения мы выделили критерии, по которым оценивали результаты лечения.

Всего для оценки было взято восемь критериев. Первым был размер опухоли, он был до 2,0 см, что соответствовало I стадии заболевания. Размеры опухоли, существенно влияют на выбор лечения. При опухолях до 1,0 см, чаще применяли АИГ (Nd:YAG)-лазер, при увеличении размеров применялась ФДТ с радохлорином. После применения лечения АИГ лазером на первом этапе лечения у 60 больных продолженный рост отмечен у 9 (9,6%) пациентов, размеры опухоли были от 1,5 до 2,0 см. Окончательный эффект лечения был достигнут с помощью фотодинамической терапии.

Всех 106 больных по макроскопической картине роста опухоли разделили на пять групп: поверхностная — 39 (36,8%), пигментная — 23 (21,7%), опухолевая — 21 (19,8%), язвенная — 15 (14,2%), склеродермоподобная — 8 (7,6%).

При поверхностном базально-клеточном раке кожи у 39(36,8%) больных рецидива заболевания не обнаружено, не отмечено каких либо отличий в применяемых методах лечения.

По-другому обстояли результаты лечения других форм рака кожи. У 23(41,8%) пациентов с пигментным раком, остаточная опухоль после ФДТ обнаружена у 2(8,7%) больных с преобладанием экзофитного компонента более 1,0 см ($p < 0,001$).

Необходимость комбинированного лечения возникла у 10(52,36%) пациентов с опухолевыми формами базально-клеточного рака. Всем больным с этой формой заболевания на первом этапе выполнялось удаление экзофитного компонента опухоли неодимовым лазером и в дальнейшем проводилось комбинированная ФДТ с радахлорином. Рецидива при этой форме базально-клеточного рака не было.

При язвенной форме оценивалась глубина разрушения верхних слоев кожи, визуально определялись границы опухолевого роста, пальпаторно определялась инфильтрация по краям и её подвижность относительно глубоких слоев. При глубокой инфильтрации лечение проводилось с радахлорином. Глубокая инфильтрация в пределах дермы отмечена у 8(53,3%) больных. При этой форме остаточная опухоль после первого курса ФДТ обнаружена у 2(25%) больных с размером опухоли более 1,5 см. После второго курса ФДТ достигнут лечебный эффект.

После проведения ФДТ со склероподобной формой у 5 больных достигнут лечебный эффект после первого курса лечения. Из них, на первом этапе выполнялась выпаривания опухоли высокоэнергетическим лазером и ФДТ у 2(40%) больных.

Учитывая результаты лечения, отмечено, что при выборе метода большое значение играет локализации опухоли. Фотодинамическая терапия позволяет добиться хорошего косметического эффекта после лечения на лице. При прогнозе большой вероятности непол-

ного удаления опухоли с экзофитными компонентами и глубокой инфильтрацией опухоли в ткани на первом этапе, не стоит отказываться от дальнейшего лечения и следует провести повторный курс. Всего повторное лечение через 1 месяц проведено у 5(9,1%) больных.

При локализации базальноклеточных опухолей кроме лица, когда косметический эффект не имеет значения, удаление можно выполнить высокоэнергетическим лазером, а в случае глубокой инфильтрации и выраженном экзофитном росте лечение должно дополняться ФДТ с радахлорином. В тоже время, стоит отметить, что длительность лечения, сроки эпителизации раны при обсуждаемых методах лечения существенно не отличаются.

При пигментных образованиях с выраженным экзофитным слоем более 1,0 см лечение необходимо проводить комбинированно. Первым этапом необходимо выполнять удаление экзофитного компонента высокоэнергетическим лазером, а вторым — провести ФДТ.

Учитывая результаты проведенного лечение в исследуемых группах высокоэнергетическим лазером и фототерапевтическим с радахлорином нами сформирован алгоритм лечения больных с базально-клеточным раком кожи при первой стадии.

На рисунке 1 показан алгоритм лечения базально-клеточного рака кожи с применением высокоэнергетического хирургического лазера и ФДТ с радахлорином. Показаны особенности лечения, которые зависят от размеров и особенности роста опухоли. Представлены рекомендации по тактике лечения этой категории больных.

Для оценки эффективности мы представили современные лазерные методы лечения. В работе мы не стали обсуждать методы лучевой терапии — близкофокусной рентгенотерапии, так как не собирались ни в коей мере компрометировать исторически надежно служившие долгое время способы лечения, в то же время, показали современные подходы в лечении базально-клеточного рака кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гамалея Н.Ф. Лазеры в эксперименте и клинике. — М.: Медицина, 1972. — 232 с.
2. Волгин В.И., Странадко Е.Ф., Соколова Т.В. и др. Использование фотодинамической терапии при лечении базально-клеточного рака кожи ушной раковины // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2005. — №3. — С. 15-21.
3. Кныш В.И., Черкес В.Л. Опыт применения лазерного скальпеля в хирургии ободочной кишки // Всесоюз. конф. по применению лазеров в медицине: Тез. докл. — М., 1984. — С. 61-62.
4. Кошелев В.Н., Серебряник М.Н. Лазерокоагуляция опухолей кожи. — Саратов, 1983. — С. 99.
5. Плетнев С.Д., Чиссов В.И., Карпенко О.М. Лазерное излучение как современный метод лечения онкологических заболеваний // Советская медицина. — 1985. — № 2. — С. 92-96.
6. Романко Ю.С., Каплан М.А., Попучиев В.В. и др. Базально-клеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фото динамической терапии // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2004. — №6. — С. 6-9.
7. Скобелкин О.К., Брехов Е.И., Башилов В.П. Перспективы использования «Лазерного скальпеля» в хирургии желудочно-кишечного тракта // Клини. хирургия. — 1979. — № 1. — С. 30-33.
8. Странадко Е.Ф. Современные возможности, проблемы и перспективы фотодинамической терапии в онкологии // Лазеры в медицине и биологии. — 1993. — № 7-8. — С. 22-23.
9. Филоненко Е.В., Сухинин Д.Г., Крылова Г.П., Залевский Д.Ю. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия больных с базально-клеточным раком кожи с использованием препарата радохлорин — М.: ФГУ МНИОИ им. П.А.Герцена, Росмедтехнологий», 2010. — 12с.
10. Bergh H. On the evolution of some endoscopic light delivery systems for photodynamic therapy // Endoscopy. — 1998. — Vol. 30. — P. 392-407.
11. Maiman T.H. Stimulated optic radiation ruby // Nature. — London, 1960. — Vol. 187. — P. 493-494.
12. Paterlini A. An alternative to the laser in the palliative Treatment of gastrointestinal Tract Malignancy // Endoscopy. — 1987. — Vol. 19, N 6. — P. 255.

Информация об авторах: Белоногов Александр Викторович — д.м.н., ассистент, тел. (3952) 361198, e-mail: belonogov1962@mail.ru, Лалетин Владимир Григорьевич — д.м.н., профессор, Димов Алексей Александрович — врач-хирург, Осипова Екатерина Александровна — студентка.

АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Екатерина Александровна Хантакова

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, зав каф. — д.м.н., проф. Л.Ю. Хамнуева)

Резюме. Целью исследования явилось изучение частоты анемического синдрома у больных сахарным диабетом 1 типа с диабетической нефропатией в зависимости от стадии хронической болезни почек. Обследованы 101 больной сахарным диабетом 1 типа с диабетической нефропатией мужского пола. Исследовались показатели гемограммы (число эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрита), уровень эритропоэтина в сыворотке крови. У больных сахарным диабетом 1 типа с диабетической нефропатией выявлена высокая частота анемии, составляющая 41,6%. Утяжеление стадии диабетической нефропатии сопровождается прогрессивным увеличением частоты анемии: при хронической болезни почек 1, 2, 3, 4 и 5 стадиях 4,5%, 33,3%, 58,8%, 100% и 100% соответственно. По мере прогрессирования хронической болезни почек тяжесть анемии усугубляется, 3 стадия хронической болезни почек характеризуется достоверным снижением всех показателей гемограммы и компенсаторным подъемом уровня эритропоэтина в сыворотке крови. У больных с диабетической нефропатией на 4 стадии хронической болезни почек, несмотря на выраженность анемии, отсутствует компенсаторный подъем уровня эритропоэтина.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 тип, диабетическая нефропатия, анемия, эритропоэтин

ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES IN DIABETIC NEPHROPATHY

Ekaterina Khantakova

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The objective of the study was to investigate the frequency of anemia in patients with type 1 diabetes in diabetic nephropathy according to the stage of chronic kidney disease. The study included 101 patients with type 1 diabetes with diabetic nephropathy, males. The hemogram indices (number of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit), erythropoietin level in blood serum have been studied. In patients with type 1 diabetes with diabetic nephropathy a high incidence of anemia, 41,6% have been revealed. More severe stage of diabetic nephropathy is accompanied by a progressive increase in the frequency of anemia: chronic kidney disease 1, 2, 3, 4 and 5 stages of 4,5%, 33,3%, 58,8%, 100% and 100% respectively. With the progression of chronic kidney disease, severity of anemia worsens. Stage 3 of chronic kidney disease is characterized by a significant decrease of all parameters of hemogram and compensatory increase in the level of erythropoietin in serum. In the patients with diabetic nephropathy at stage 4 of chronic kidney disease, despite the severity of anemia, there is no compensatory elevation of erythropoietin.

Key words: type 1 diabetes, diabetic nephropathy, anemia, erythropoietin.

Известно, что прогрессирование диабетической нефропатии (ДН) сопровождается развитием анемического синдрома, который возникает гораздо раньше и характеризуется более тяжелым течением, чем у больных с заболеваниями почек другой этиологии [2,3,6,9]. При сахарном диабете (СД) 1 типа установлена прямая зависимость увеличения частоты анемии со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [2,13], величина СКФ и скорость экскреции альбумина с мочой рассматриваются как предикторы низкого уровня гемоглобина (Hb) [14]. По мере утяжеления стадии ДН у больных СД 1 типа наблюдается прогрессивное снижение уровня Hb [1] и увеличение частоты анемии [6,13].

В крупнейшем популяционном исследовании NHANES III за период с 1988 по 1994 годы, охватившем более 15 тыс./взрослого населения США, показана связь развития анемического синдрома с ухудшением почечной функции. Снижение СКФ < 60 мл/мин ассоциировалось с высокой частотой анемии в популяции. Так, частота анемии при величине СКФ > 90 мл/мин составила 1,8%, при СКФ 59-30 мл/мин — 5,2%, при СКФ 29-15 мл/мин уже 44,1% [4]. Следует отметить, что наличие СД у больного с хронической болезнью почек (ХБП) рассматривается как независимый предиктор низкого уровня Hb [3,9]. Косвенно подтверждается эта точка зрения в работе S.A. Mostafa, где были обследованы больные с ХБП 3-5 стадий и нефрогенной анемией, из которых 50% больных имели СД. Исследование показало, что у больных СД средний уровень Hb был ниже в сравнении с больными без СД [8].

Ведущей причиной развития нефрогенной анемии у больных СД при прогрессировании ДН является снижение продукции эритропоэтина (ЭПО) перитубулярными фибробластами интерстиция почек вследствие формирования фиброзирующих процессов [2,12,15]. Известно, что хроническая гипергликемия способствует гипоксическому поражению тубулоинтерстиция почек, приводящее к снижению синтеза ЭПО [10,11]. Недостаточный синтез ЭПО наблюдается уже на ранних этапах диабетического поражения почек [5,6,11,12]. В работе D.K. Singh исследован уровень ЭПО в сыворотке крови у больных СД 1 типа без признаков микроальбуминурии. Уровень Hb у обследуемых не отличался в сравнении с контрольной группой здоровых испытуемых, в то

же время у больных СД уровень ЭПО был значительно ниже [11]. По данным S.C. Jones анемия связанная с дефицитом ЭПО, наблюдалась практически у 1/3 больных СД [7]. В исследовании M.C. Thomas анемия наблюдалась у 23,3% больных СД. У 77,4% больных с анемией, большинство из которых имели ДН, наблюдался низкий уровень ЭПО [12]. В исследовании D.R. Vosman с соавт. при обследовании больных СД 1 типа с ДН на стадии протеинурии без почечной недостаточности анемия зафиксирована у 48% больных. Развитие анемии у данных больных имело нормохромный и нормоцитарный характер и не сопровождалось компенсаторным повышением уровня ЭПО в сыворотке крови [6]. По мере усугубления диабетического гломерулосклероза наблюдается прогрессирующее падение уровня ЭПО в сыворотке крови [5,8]. У больных СД наблюдается отрицательная зависимость уровня ЭПО с выраженностью альбуминурии [5]. Можно предположить, что по мере прогрессирования ХБП дефицит ЭПО приобретает доминирующее значение в развитии анемии.

Цель работы: исследовать частоту анемического синдрома у больных СД 1 типа с ДН в зависимости от стадии ХБП.

Материалы и методы

За период с 2009 по 2012 гг. в эндокринологическом отделении Иркутская областная клиническая больница (главный врач — к.м.н. П.Е. Дудин) обследованы 101 больной СД 1 типа с ДН мужского пола. Всеми больными подписано добровольное информированное согласие на проведение обследования. В исследование включались больные, возраст которых составил 18 лет и старше. Критериями исключения больных из исследования служили неспецифические поражения почек, а также кетоацидотическое состояние.

В зависимости от стадии ХБП больные распределялись следующим образом: ХБП 1 стадии — 44 (43,6%), 2 — 15 (14,9%), 3 — 17 (16,8%), 4 — 8 (7,9%) и 5 — 17 (16,8%). Медиана (Me) возраста и длительности СД обследуемых составили 35 лет и 16 лет соответственно. Все обследуемые находились на базисно-болюсной инсулинотерапии.

Больным проводилось общеклиническое исследо-

Таблица 1

Показатели гемограммы, уровень ЭПО, Fe и ферритина крови у больных СД 1 типа с ДН в зависимости от стадии ХБП (n=84)

Показатели	1 гр. ХБП 1 (n=44)	2 гр. ХБП 2 (n=15)	3 гр. ХБП 3 (n=17)	4 гр. ХБП 4 (n=8)	p
Эр×10 ¹² /л	5,11 [4,78;5,27]	4,72 [4,39;5,16]	4,47 [3,93;4,95]	3,57 [3,36;4,0]	p ₁₋₂ 0,02 p ₁₋₃ 0,0002 p ₁₋₄ 0,00001 p ₂₋₄ 0,0003 p ₃₋₄ 0,0003
Hb, г/л	153,5 [146,0;162,0]	150,0 [123,0;152,0]	126,0 [119,0;143,0]	110,5 [100,0;114,5]	p ₁₋₂ 0,00004 p ₁₋₃ 0,00001 p ₁₋₄ 0,00001 p ₂₋₄ 0,004 p ₃₋₄ 0,001
Ht, %	44,3 [42,4;47,0]	42,5 [37,7;46,2]	38,6 [36,4;42,4]	33,1 [32,1;33,9]	p ₁₋₂ 0,0001 p ₁₋₃ 0,00001 p ₁₋₄ 0,00001 p ₂₋₄ 0,002
ЭПО, мМЕ/мл	9,84 [7,38;16,27]	12,09 [10,10;20,41]	13,60 [10,0;20,22]	10,70 [7,41;13,95]	p ₁₋₃ 0,03
Fe, мкмоль/л	12,80 [12,50;16,20]	11,65 [7,28;15,59]	15,01 [10,90;17,70]	10,19 [8,10;12,75]	p ₂₋₄ 0,0003 p ₃₋₄ 0,01
Ферритин, мкг/л	83,1 [34,0;231,4]	76,4 [41,5;79,0]	152,1 [105,0;451,0]	140,4 [72,8;308,5]	p>0,05

Примечание: p — статистическая значимость различий показателей между больными с ДН с различными стадиями ХБП (критерий Манна-Уитни).

вание, включающее исследование общего анализа крови (число эритроцитов (Эр), уровень Hb, гематокрита (Ht)). Уровень сывороточного железа (Fe) и ферритина в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе «SYNCHRON CX9 PRO» фирмы «BECKMAN COULTER» (США). Уровень ЭПО в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе открытого типа BIO-RAD (США) с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) для количественного определения ЭПО человека в сыворотке крови. Референсные значения уровня ЭПО составили 5,6-28,9 мМЕ/мл. СКФ высчитывали по формуле MDRD. Диагностику нефрогенной анемии проводили с использованием Российских национальных рекомендаций по диагностике и лечению анемии при хронических заболеваниях почек (2006): уровень Hb<135 г/л.

Результаты исследования подвергали математической обработке с применением пакета статистических программ «Statistica-6.0». Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Так как распределение исследуемых показателей не подчинялось закону нормального распределения, использовались непараметрические методы статистического анализа, обсуждалась медиана вариационных рядов. При сравнении двух несвязанных групп использовался критерий Манна-Уитни, при сравнении трех и более несвязанных групп — критерий Краскела-Уоллиса. Анализ зависимостей проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез p=0,05.

Результаты и обсуждение

Частота анемии у больных СД 1 типа с ДН составила 41,6% (n=42). Ме возраста у больных с анемией составила 40,5 лет, Ме длительности СД — 21,5 лет. Данные показатели были выше, по сравнению с больными без анемии (Ме возраста и длительности СД составили 26 лет и 14 лет соответственно) (p<0,05). По мере утяжеления стадии ХБП частота анемии у обследуемых прогрессивно увеличивалась. Так, при ХБП 1 стадии частота анемии составила 4,5%, 2 — 33,3%, 3 — 58,8%, 4 — 100% и 5 — 100% ($\chi^2=62,46$, p=0,0).

Был проведен сравнительный анализ показателей гемограммы и уровня ЭПО в сыворотке крови у больных с анемией в зависимости от стадии ХБП. На 1 стадии ХБП анемия наблюдалась у 2 больных, на 2 стадии ХБП — у 5 больных. Данные больные, у которых отсутствовала почечная недостаточность, были объединены в одну группу (ХБП 1-2, n=7). Таким образом, сформировались 4 группы: 1 группа — ХБП 1-2 (n=7), 2 группа — ХБП 3 стадии (n=10), 3 группа — ХБП 4 стадии (n=8) и 4 группа — ХБП 5 стадии (n=17).

У больных 1 (ХБП 1-2) и 2 (ХБП 3) групп число Эр (Ме 4,37×10¹²/л и 4,17×10¹²/л), уровень Hb (Ме 113 г/л и 121,5 г/л), Ht (Ме 35,8% и 37,1%) и уровень ЭПО (Ме 24,89 мМЕ/мл и 17,28 мМЕ/мл) значимо не различались (p>0,05). В 3 и 4 группах (ХБП 4 и ХБП 5) у обследуемых наблюдались значимо низкие показатели Эр (Ме 3,57×10¹²/л и 3,62×10¹²/л), уровень Hb (Ме 110,5 г/л и 109,5 г/л) и Ht (Ме 33,1% и 33,2%), чем у больных 1 и 2 групп (p<0,05). Обращало внимание, что уровень ЭПО в 3 группе (ХБП 4) (Ме составила 10,7 мМЕ/мл), несмотря на более тяжелую степень анемии, значимо не раз-

личался с уровнем ЭПО у обследуемых в 1 группе, это указывает на развитие относительного дефицита ЭПО у данной категории больных.

На следующем этапе целью исследования явилось определение рубежной точки падения показателей гемограммы и уровня ЭПО в сыворотке крови у больных с ДН. Для решения данной задачи были проанализированы показатели гемограммы и уровень ЭПО в зависимости от стадии ХБП у больных с ДН. Учитывая то, что больные, получающие заместительную почечную терапию (n=17) для коррекции анемического синдрома принимали препараты рекомбинантного ЭПО и железосодержащие препараты, данные больные были исключены из исследования. Таким образом, анализу данных исследования подверглись 84 больных.

У больных с ДН 1 стадии ХБП Ме показателя Эр, уровня Hb и Ht составили 5,11×10¹², 153,5 г/л и 44,3% соответственно. У больных с ДН 2 стадии ХБП данные показатели были ниже (Ме составили 4,72×10¹² (p<0,05), 150 г/л (p>0,05) и 42,5% (p>0,05) соответственно). У больных с ДН 3 и 4 стадий ХБП все показатели оказались значимо ниже в сравнении с группой больных с ДН 1 стадии ХБП (p<0,05). Данные представлены в табл. 1.

Ме уровня ЭПО у больных с ХБП 1 и 2 стадий составили 9,84 мМЕ/мл и 12,09 мМЕ/мл соответственно (p>0,05). У больных с 3 стадией ХБП зафиксирован более высокий уровень ЭПО (Ме составила 13,60 мМЕ/мл) в сравнении с больными с 1 стадией ХБП (p<0,05). На 4 стадии ХБП, несмотря на более низкие показатели Эр, Hb и Ht, уровень ЭПО (Ме составила 10,7 мМЕ/мл) значимо не отличался от уровня ЭПО у больных на 1 стадии ХБП (p>0,05). Уровень Fe на 4 стадии ХБП был ниже, чем на 2 и 3 стадиях ХБП (p<0,05) (табл. 1).

Анализ корреляционной связи показал, что уровень ЭПО имел обратную зависимость от величины СКФ (r=-0,28, p=0,01); число Эр, уровень Hb и Ht имели прямую зависимость с величиной СКФ: (r=0,51, p=0,000001), (r=0,59, p=0,0) и (r=0,55, p=0,0) соответственно.

Таким образом, у больных СД 1 типа с ДН выявлена высокая частота анемии, составляющая 41,6%. Утяжеление стадии ДН сопровождается прогрессивным увеличением частоты анемии: при ХБП 1, 2, 3, 4 и 5 стадиях 4,5%, 33,3%, 58,8%, 100% и 100% соответственно. По мере прогрессирования ХБП тяжесть анемии усугубляется, 3 стадия ХБП характеризуется достоверным снижением всех показателей гемограммы и компенсаторным подъемом уровня ЭПО в сыворотке крови. У больных с ДН на 4 стадии ХБП, несмотря на выраженность анемии, отсутствует компенсаторный подъем уровня ЭПО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Королева Е.А. и др. Суточный профиль артериального давления и ЭхоКГ-параметры левого желудочка у больных диабетической нефропатией // Клиническая медицина. — 2004. — №10. — С. 18-21.
2. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. — М.: Медицинское информационное агентство, 2009. — 482 с.
3. Al-Khoury S., Afzali B., Shah N. et al. Anaemia in diabetic patients with chronic kidney disease-prevalence and predictors // Diabetologia. — 2006. — Vol. 49. — P.1183-1189.
4. Astor B.C., Muntner P., Levin A., et al. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994) // Arch. Intern. Med. — 2002. — Vol. 162. — P.1401-1408.
5. Bordier L., Le Berre J.P., Garcia C., et al. Influence of blood pressure level on urinary albumin excretion rate and erythropoietin production in diabetic patients // Arch. Mal. Coeur Vaiss. — 2006. — Vol. 99. №7-8. — P. 701-704.
6. Bosman D.R., Winkler A.S., Marsden J.T., et al. Anemia With Erythropoietin Deficiency Occurs Early in Diabetic Nephropathy // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24. №3. — P. 495-499.
7. Jones S.C., Smith D., Nag S., et al. Prevalence and nature of anaemia in a prospective, population-based sample of people with diabetes: Teesside anaemia in diabetes (TAD) study // Diabet. Med. — 2010. — Vol. 27. №6. — P. 655-659.
8. Mostafa S.A., Burden A.C., Cropper L., Tagboto S. Haemoglobin response to intravenous iron in non-dialysis patients with chronic kidney disease and diabetes // The British Journal of Diabetes & Vascular Disease. — 2009. — Vol. 9. №5. — P. 126-128.
9. Mostafaa S., Tagboto S., Robinson M., et al. Overrepresentation of diabetic patients with renal anaemia in the primary care setting // Family Practice. — 2009. — Vol. 26. №6. — P.180-182.
10. Rosenberger C., Khamaisi M., Abassi Z., et al. Adaptation to hypoxia in the diabetic rat kidney // Kidney Int. — 2008. — Vol. 73. — P. 34-42.
11. Singh D.K., Winocour P., Summerhayes B., et al. Are low erythropoietin and 1,25-dihydroxyvitamin D levels indicative of tubulo-interstitial dysfunction in diabetes without persistent microalbuminuria? // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2009. — Vol. 85. №3. — P. 258-264.
12. Thomas M.C., Cooper M.E., Tsalamandris C., et al. Anemia With Impaired Erythropoietin Response in Diabetic Patients // Arch. Intern. Med. — 2005. — Vol. 165. — P. 466-469.
13. Thomas M.C., MacIsaac R.J., Tsalamandris C., et al. Anemia in Patients with Type 1 Diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. №9. — P. 4359-4363.
14. Thomas M.C., MacIsaac R.J., Tsalamandris C., et al. Unrecognized Anemia in Patients With Diabetes: A cross-sectional survey // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. № 4. — P. 1164-1169.
15. Winkler A.S., Marsden J., Chaudhuri K.R., et al. Erythropoietin depletion and anemia in diabetes mellitus // Diabet. Med. — 1999. — Vol. 16. — P. 813-819.

Информация об авторах: Хантакова Екатерина Александровна — ассистент, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, тел. (3952) 407884, e-mail: hantakovaea@mail.ru

© ГУЦОЛ Л.О., ТРУБНИКОВА Т.И., КОЛЕСНИЧЕНКО Л.С., ГАВРИЛОВ С.С. — 2013
УДК 615.47:616-074;616-092;615:77.1

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФЕРЕЗА БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ И МОЧИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Людмила Олеговна Гуцол¹, Татьяна Ивановна Трубникова²,
Лариса Станиславовна Колесниченко¹, Сергей Сергеевич Гаврилов²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра патологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, зав. — д.м.н., проф. И.Ж. Семинский; ²Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач — к.м.н. И.В. Ушаков)

Резюме. Изучены возможности ранней диагностики множественной миеломы с применением капиллярного электрофореза белков сыворотки крови и мочи для определения парапротеинов у 100 больных. Установлено, что в большинстве случаев парапротеины обуславливали повышение общего белка крови, но в ряде случаев уровень общего белка оставался в пределах нормы или меньше, что затрудняло диагностику. Капиллярный электрофорез белков сыворотки крови и мочи является одним из определяющих методов выявления парапротеинов.

Ключевые слова: электрофорез белков, общий белок, М-пик, парапротеины, множественная миелома.

DIAGNOSTIC VALUE OF CAPILLARY ELECTROPHORESIS OF PROTEINS IN BLOOD SERUM AND URINE IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

L.O. Gutsol¹, T.I. Trubnikova², L.S. Kolesnichenko¹, S.S. Gavrilo²
(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk Regional Clinical Diagnostic Center)

Summary. The opportunities for early diagnosis of multiple myeloma through capillary electrophoresis of the blood serum and urine proteins to determine paraproteins on the material of 100 patients have been studied. It has been established that in most cases paraproteins caused increase of total blood protein, but in some cases the level of total protein remained within normal limits or less, making it difficult to diagnose. Capillary electrophoresis of blood serum and urine proteins is one of determinant methods for paraproteins identification.

Key words: protein electrophoresis; total protein; M peak; paraproteins; multiple myeloma.

Множественная миелома (ММ) — парапротеинемический гемобластоз, относящийся к группе иммуноглобулин-секретирующих В-клеточных лимфатических опухолей [2]. Вследствие мутации генов, ответственных за выработку иммуноглобулина, миеломные клетки синтезируют и секретируют патологические иммуноглобулины с измененной структурой, так называемые парапротеины (ПП), или моноклональные

белки (МБ), которые при электрофорезе белков сыворотки крови и мочи регистрируются в виде М-пика в β- или γ-зоне глобулинов [3]. Наиболее характерными проявлениями ММ являются анемия, гиперкальциемия, связанная с деструктивным поражением скелета, а также поражения почек [1]. ММ занимает 1% среди всех онкологических заболеваний, составляя при этом 10% от всех злокачественных заболеваний системы

крови. Распространенность заболевания ММ в России и Европе колеблется от 1,2 до 6 случаев на 100 тыс. населения в год [1]. Появление новых лекарственных препаратов и новых возможностей лечения ММ приводит к особой востребованности выявления заболевания на ранних сроках течения. В настоящее время в г. Иркутске и Иркутской области, несмотря на наличие средств современного высокотехнологичного лечения, отсутствует единый алгоритм первичной диагностики выявления МБ при ММ. Поэтому, вопрос о критериях оценки эффективности терапии в различных лечебно-профилактических учреждениях остается открытым и сегодня.

Цель работы: изучение возможности ранней диагностики ММ с применением современного метода лабораторной диагностики — капиллярного электрофореза белков сыворотки крови и мочи.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в период с января 2009 г. по декабрь 2012 г. на базе лаборатории биохимии Иркутского диагностического центра. В исследование включено 100 пациентов с диагнозом «множественная миелома». Контрольную группу (контроль) составили 25 здоровых человек с нормальными показателями общего белка, белковых фракций сыворотки крови и мочи в возрасте 55-70 лет, проживающие в г. Иркутске и Иркутской области.

Исследуемые биологические материалы: периферическая кровь и разовая моча. Методы исследования: 1) количественное определение содержания общего белка в сыворотке крови и моче; 2) электрофорез белков с визуальным определением наличия патологических белков при увеличении зоны β - или γ -глобулинов.

Статистическую обработку материала выполняли с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistics for Windows v. 6.0).

Результаты и обсуждение

При проведении капиллярного электрофореза у всех больных с выявленной ММ на электрофореграмме увеличены зоны β - или γ -глобулинов и формируется М-пик (или М-градиент) (рис. 1).

Содержание общего белка в крови у исследованных больных ММ колебалось в интервале от 51,7 г/л до 164 г/л, в группе контроля — $74,11 \pm 0,86$ г/л. После анализа уровня содержания общего белка сыворотки крови все пациенты с ММ были разделены нами на 3 группы (рис. 2): 1 группа (содержание общего белка в пределах нормы, $73,86 \pm 0,14$ г/л, $p > 0,1$) — 5% больных; 2 группа (содержание общего белка повышено, $94,3 \pm 1,87$ г/л, $p < 0,05$) — 75% больных; 3 группа (содержание общего белка было ниже нормы, $66,45 \pm 1,6$ г/л, $p < 0,05$) — 20% больных.

В первой группе при нормальном уровне общего белка сыворотки крови проведение капиллярного электрофореза белков сыворотки крови показало, что все белковые фракции находятся в пределах нормы, кроме фракции β -глобулинов, содержание которых увеличилось по сравнению с нормой в полтора раза ($p < 0,05$). ПП в крови присутствует, но не оказывает значительного влияния на содержание общего белка и его фракций.

Во второй группе наблюдается статистически достоверное повышение содержания общего белка сыворотки крови и всех фракций белка кроме альбуминов, содержание которых снижалось ($p < 0,05$). Такие резуль-

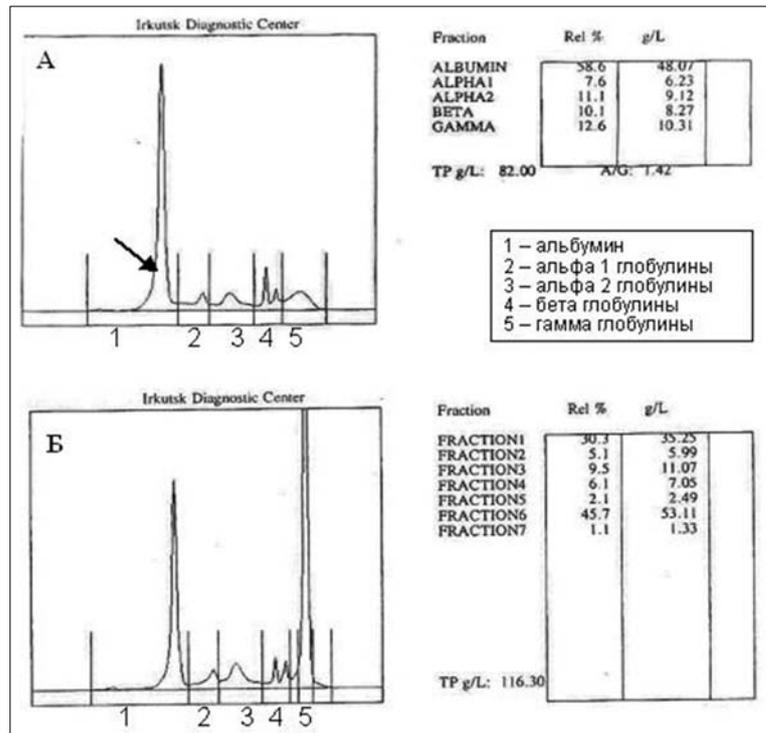


Рис. 1. А. Электрофорез белков сыворотки крови в пределах физиологической нормы. Б. Электрофореграмма при ММ: в зоне γ -глобулинов выявляется М-градиент (обозначен стрелкой), составляющий 45,7% ($53,1$ г/л) от суммы всех белков сыворотки крови.

таты являются классическим вариантом присутствия ПП в сыворотке крови [1,5].

В третьей группе наблюдалось достоверное снижение содержания общего белка и альбумина ($p < 0,05$), повышение содержания α_2 -глобулинов ($p < 0,05$). Гипопротеинемия сформирована в основном за счет снижения фракции альбумина, подавления нормального синтеза общих иммуноглобулинов. Это больные с выраженным иммунодефицитом, нарушением синтетической функции белков печени, ХПН, увеличенным синтезом иммуноглобулинов ЛЦ, которые свободно фильтруются в мочу [1, 5, 7].

Частым осложнением у больных ММ является почечная недостаточность [6-8]. Причиной развития нефропатии при ММ является повреждение нефрона секретлируемым моноклональным иммуноглобулином и/или его фрагментами. В 90% случаев нефропатия развивается при секреции моноклональных легких цепей Ig — белка Бенс-Джонса (В) [8]. При фильтрации легких цепей иммуноглобулинов через гломерулярный фильтр и нарушении процессов канальцевой реабсорбции свободные легкие цепи попадают в мочу и обнаруживаются при электрофоретическом анализе белка мочи [3].

Вследствие выше сказанного параллельно с исследованием сыворотки крови проводился электрофорез белков мочи на наличие белка ВJ с предварительным количественным определением общего белка мочи.

Содержание белка в моче в каждой из 3-х групп имело свои особенности.

В первой группе больных при нормальном общем белке сыворотки крови повышение уровня белка в моче наблюдалось у 40% больных. У всех больных на электрофореграмме мочи определялся М-пик. Эти данные дают основание предполагать повышение белка в моче за счет белка ВJ.

Во второй группе больных с повышенным уровнем белка сыворотки крови содержание белка в моче повышалось у 66,7% больных. При этом у 16% больных при повышенном белке в моче не определялся на фореграмме М-пик в моче. По-видимому, повышение содержания белка в моче у этих больных вызвано патологией

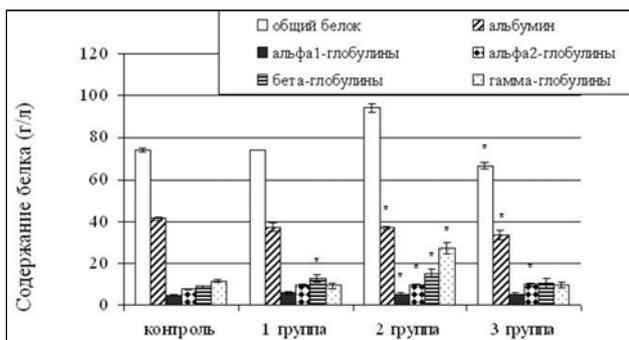


Рис. 2. Количественное распределение общего белка и белковых фракций в сыворотке крови здоровых и пациентов с ММ по группам. (*) помечены статистически значимые отличия от нормального уровня белка в сыворотке крови.

почек, не связанной с ММ, а белок ВJ не образуется в количестве достаточном для обнаружения в моче. У 50,7% больных из второй группы повышенный белок сопровождался М-пиком на фореграмме. Эти данные дают основание предполагать повышение белка в моче за счет белка ВJ.

В третьей группе больных с пониженным уровнем белка сыворотки крови содержание белка в моче повышалось у 100% больных. У 60% больных этой группы методом капиллярного электрофореза мочи был выявлен М-пик и идентифицирован ВJ. У 40% отмечалось повышение содержания белка в моче без М-пика на электрофореграмме, т.е. у этих больных ВJ в моче не обнаруживался и патология почек была вызвана другими факторами.

Заболевание ММ относится к парапротеинемиям, для которых характерно увеличение содержания белков в крови. В зависимости от тяжести заболевания содержание общего белка и М-белка в крови больного различно. При незначительной секреции ПП содержание общего белка в крови может не изменяться, гиперпротеинемия не формироваться и отсутствовать белок в моче. В нашем исследовании относительно контрольной группы таких больных оказалось 3%. Если сравнить с референсными значениями (64-85г/л) [9], то в эту группу попали бы 12% исследованных нами больных ММ.

При обследовании таких пациентов в клинике, при отсутствии других результатов исследований, патология может быть не обнаружена. Наличие патологических белков в крови отражалось в этих случаях только на электрофореграмме, выполненной методом капиллярного электрофореза. Поэтому, анализируя полученные результаты, можно прийти к выводу, что нельзя делать заключения о состоянии здоровья пациента только на основании содержания общего белка в крови и моче.

У 20% пациентов в нашем исследовании наблюдалось снижение содержания общего белка сыворотки крови. У таких больных врач скорее заподозрит патология почек, печени, кишечника. Информация, полученная с помощью электрофореза белков, позволяет сузить количество необходимых для постановки диагноза исследований.

При обследовании больных на наличие ПП необходимо проводить исследование параллельно в сыворотке крови и моче, так как отсутствие патологического белка в крови не обязательно означает его отсутствие в моче. В нашем исследовании в трёх случаях ПП выявлялся только в моче.

Приведенные данные показывают, что выполнение капиллярного электрофореза крови и мочи позволяет выявить наличие ПП на ранней стадии заболевания. Врач клинико-диагностической лаборатории (КДЛ), получив результаты электрофоретического разделения белков сыворотки крови и мочи, при выявлении моноклональной фракции должен провести иммунофиксацию для подтверждения наличия ПП и идентификации класса патологического иммуноглобулина. При подтверждении дать рекомендацию о консультации больного у гематолога. На сегодняшний день электрофоретический метод в КДЛ является скрининговым и стоит у истоков ранней диагностики ММ, позволяет отслеживать патологический процесс и проводить адекватную терапию. Простота и доступность этого метода, а также неоспоримые преимущества, которые он даёт при выполнении измерений, позволяют надеяться на динамичное развитие методического обеспечения и скорейшее включение капиллярного электрофореза в обязательный перечень биохимических методов анализа, наиболее часто применяемых в повседневной лабораторной практике клиническими врачами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. — СПб.: Диалект, 2004. — 446с.
2. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. — М.: Ньюдиамед, 2003. — С.151-184.
3. Долгов В.В., Шевченко О.П. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков: Учебное пособие. — М.: Эко-Мед-Полл, 1997. — С. 3-34.
4. Лапин С.В., Тотолян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. — СПб.: Человек, 2010. — 272 с.
5. Лапин С.В., Мазинг А.В., Эмануэль В.М. Современные подходы к диагностике парапротеинемий. Оснащение со-
- временной лаборатории. // Справочник заведующего КДЛ — 2011. — №6. — С. 17-21.
6. Сендерова О.М., Орлова Г.М. Почечная недостаточность у больных с различными иммунохимическими вариантами множественной миеломы. // Сборник тезисов VI съезда научного общества нефрологов России. — М., 2005. — С. 239.
7. Сендерова О.М., Капорская Т.С., Силин А.П. Особенности поражения почек при миеломной болезни: клинические наблюдения // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2006. — №1. — С. 90-92.
8. Santostefano M., Zanchelli F, Zaccaria A., et al. The ultra structural basis of renal pathology in monoclonal gammopathies // J. Nephrol. — 2005. — Vol. 18. — P. 659-675.

Информация об авторах: Гуцол Людмила Олеговна — доцент кафедры, к.б.н., e-mail: gutzol@list.ru; Колесниченко Лариса Станиславовна — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., e-mail: kolesnichenko@mail.ru, 664003, г. Иркутск, ул.Красного Восстания,1; Трубникова Татьяна Ивановна — врач лаборатории биохимии, e-mail: tayatrubnikova@mail.ru; Гаврилов Сергей Сергеевич — врач лаборатории биохимии, e-mail: sergeigavrilov@mail.ru, 664047, Иркутск, ул. Байкальская, 109.

(Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
ректор — д.м.н., проф. О.Г. Хурцилава, кафедра терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда,
зав. — акад. РАМН, д.м.н., проф. В.И. Мазуров)

Резюме. Целью настоящей работы явилось изучение влияния ритуксимаба, назначенного впервые или после неэффективности лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа, в сочетании с метотрексатом на клинико-иммунологическую активность заболевания и показатели качества жизни у больных ревматоидным артритом в течение 12 месяцев. Применение ритуксимаба вызывает более выраженное снижение клинико-лабораторной активности заболевания и улучшение показателей качества жизни как у больных, впервые получивших ритуксимаб, так и в группах пациентов, не ответивших на лечение ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ритуксимаб, биологические препараты, качество жизни, HAQ, SF-36.

STUDY OF INFLUENCE OF TREATMENT WITH RITUXIMAB ON ACTIVITY INDICATORS OF INFLAMMATION AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

V.I. Mazurov, S.R. Avlokhova

(Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia)

Summary. The aim of the present work was to study the effect of rituximab, prescribed for the first time or after ineffective treatment with inhibitors of tumor necrosis factor-alpha, in combination with methotrexate on clinical and immunological activity of disease and data of life quality in patients with rheumatoid arthritis during 12 months. The use of rituximab causes a marked reduction of clinical and laboratory activity of disease and improvement of data of life quality in patients receiving rituximab for the first time, and in groups of patients who did not respond to the treatment with inhibitors of tumor necrosis of factor-alpha.

Key words: rheumatoid arthritis, rituximab, biological agents, quality of life, HAQ, SF-36.

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным и тяжелым хроническим заболеванием суставов. Экономические потери, связанные с РА, сопоставимы с потерями от ИБС и злокачественных новообразований [5, 8, 11]. РА страдает 0,5-2% населения промышленно развитых стран [15]. На долю РА приходится 10% от общего числа ревматических болезней, а ежегодная частота возникновения новых случаев заболевания составляет около 0,02% [5, 12]. Продолжительность жизни у больных РА на 3-7 лет меньше, чем в общей популяции [7]. Известно, что через 10-15 лет от начала болезни примерно 90% больных теряют трудоспособность, а 30% из них становятся инвалидами [14].

В последние годы в лечении РА наметился значительный прогресс. Это связано как с расширением возможностей ранней диагностики РА и, следовательно, к назначению адекватной комплексной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), так с внедрением в практическую ревматологию генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), направленных на основные звенья патогенеза ревматоидного артрита [3].

Согласно современным представлениям, по профилю активации лимфоцитов и синтеза цитокинов РА относится к заболеваниям с Th1-типом иммунного ответа, для которых характерно преобладание клеточных иммунологических реакций над гуморальными, хотя последние (ревматоидные факторы (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антикератиновые антитела и другие) также имеют немаловажное значение в иммунопатогенезе болезни [5, 10]. Формирование иммуновоспалительного процесса также неразрывно связано со стимуляцией матриксных металлопротеиназ, в особенности ММР-3, что ведет к деструктивным процессам в костной и хрящевой ткани и дальнейшему анкилозированию суставов.

Активация запуска процессов аутореактивности может быть связан как с Th1-типа, системы антиген-презентирующих клеток, так и через систему интерферона, систему комплемента. Учитывая то, что по мере прогрессирования РА в патологический процесс вовлекаются различные органы и ткани, формируются коронарит, миокардит, интерстициальные повреждения лёгких, гломерулонефриты, лимфаденопатия и др. При высокой активности РА на передний план выходит вторичный васкулит.

Современная парадигма ведения больных РА была представлена в 2010 г. в международной программе

«Treat to target» (T2T) — «Лечение до достижения цели». Согласно этой концепции, основной целью при лечении больного РА является обеспечение максимально продолжительного сохранения высокого качества жизни (КЖ), нормализация функции и увеличения социальных возможностей пациента. Для российской ревматологической практики особенно важны следующие принципы инициативы T2T: нацеленность на сохранение качества жизни и социальной активности и поддержание достигнутого улучшения при помощи целенаправленной терапии в период заболевания, что диктует необходимость улучшения медикаментозного снабжения. В настоящее время наиболее динамично развивающаяся группа антиревматических средств — ГИБП представлена в России 8 препаратами, имеющими различные механизмы действия и направленными против различных молекул-мишеней [13].

Наиболее длительно и широко применяющимися в ревматологии препаратами среди ГИБП являются ингибиторы фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), которые традиционно считаются препаратами 1-го ряда биологической терапии, поскольку именно они (точнее, инфликсимаб и этанерцепт) были первыми в мире представителями ГИБП и в отношении них имеется наибольшая доказательная база при РА. В то же время накопленные за последние годы данные свидетельствуют о том, что препаратами первого ряда биологической терапии могут быть и другие ГИБП, в том числе и ритуксимаб (РТМ), который представляет собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-клеток [17].

В-лимфоциты являются значимыми компонентами регуляции клеточного (активация Т-клеток) и гуморального (дифференцировка в антителопродуцирующие плазматические клетки) иммунного ответа. В-клетки могут принимать активное участие в развитии аутоиммунного процесса при РА за счет различных механизмов, в том числе, презентирования антигенов Т-лимфоцитам (особенно в позднюю стадию иммунного ответа), синтез аутоантител и цитокинов (рис.1) [11].

При РА в зоне воспаления суставов образуются эктопические ростковые лимфоидные структуры, состоящие из агрегатов Т- и В-лимфоцитов. При этом, клетки, инфильтрирующие синовиальную оболочку (синовиоциты, дендритные клетки и др.), синтезируют факторы, влияющие на выживаемость, функциональную активность и миграцию В-клеток. К ним относятся фактор, активирующий В-клетки (BAFF), лиганд-индуцирую-

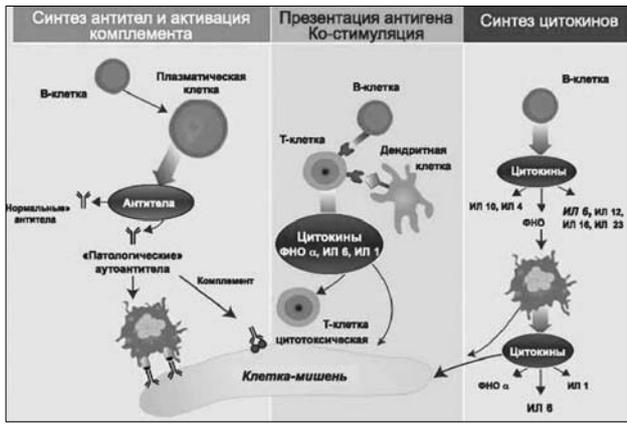


Рис. 1. Роль В-клеток в развитии иммуновоспалительных заболеваний (по Е. Насонову).

ций пролиферацию (APPRIL), СТХ лиганды хемокинов (12 и 13) и лимфотоксин b, интерферон-γ, ИЛ5, ИЛ15, ФНО-α [16]. Все это делает В-клетки чрезвычайно важными терапевтическими «мишенями» при РА. Основным механизмом действия РТМ при РА связан с деплецией В-лимфоцитов, несущих на поверхности клетки этот антиген, которая развивается по следующим основным механизмам: антителозависимая клеточная цитотоксичность, в которой участвуют естественные киллеры, моноциты и макрофаги; комплементзависимая клеточная цитотоксичность, при которой формирование на поверхности В-лимфоцита иммунного комплекса приводит к активации комплемента; индукции апоптоза В-клеток [4].

С сентября 2006 г. РТМ разрешен для лечения РА в России, и в апреле 2007 г. был создан Российский регистр больных РА, получающих этот препарат [2, 6]. Следует при этом отметить, что первые полученные результаты, показавшие высокую эффективность терапевтического действия РТМ при ревматологической патологии, явились основанием для интенсивных исследований, направленных на оптимизацию лечения РА.

Известно, что РА и различные методы его лечения сказываются на показателях КЖ больных [13]. Оценка показателей КЖ как критерий эффективности проводимой терапии ГИБП, в частности РТМ, является актуальным вопросом в современной ревматологии. Экспертами ведущих мировых клинических центров

были разработаны общие и специфические опросники КЖ, в частности, для оценки функционального состояния пациентов — опросник HAQ (Health Assessment Questionnaire), а для более полной оценки всех сфер жизнедеятельности человека — опросник SF-36 (Short Form 36 Health Quality Survey) [1].

Цель исследования: изучения показателей КЖ у больных РА в ходе проводимой комбинированной терапии РТМ и метотрексатом.

Материалы и методы

В исследование был включен 101 пациент (77% женщин, 23% мужчин) с достоверным по классификационным критериям (ACR, 1987 г.) диагнозом РА, наблюдавшихся в клинике Э.Э.Эйхвальда в период с 2008 по 2012 г. Общая клинико-иммунологическая характеристика больных представлена в табл. 1.

До исследования больные на различных этапах заболевания получали метотрексат в средней дозе 10-15 мг/нед. Обследованные пациенты были разделены на 3 группы. Первую группу составили 50 больных РА, средний возраст 55,90±1,16 г. Длительность РА была в среднем 7,82±0,44 г. Больные данной группы получали стандартную базисную терапию — метотрексат в дозе 10-15 мг/нед. Вторую группу составили 26 больных РА, средний их возраст составил 55,85±1,48 г., длительность заболевания 10,8±1,25 г. Пациентам проводилась комбинированная терапия метотрексатом в дозе 10-15 мг/нед и РТМ. Третью группу составили 25 больных РА, у которых средний возраст составил 53,72±1,33 г., длительность заболевания 9,84±0,92 г., пациенты получали комбинированную терапию метотрексатом в дозе 10-15 мг/нед и РТМ. Следует отметить, что пациентам третьей группы РТМ был назначен первым ГИБП, а второй — после неэффективности ингибиторов ФНО-α. Ритуксимаб вводился по схеме: 2 внутривенные инфузии по 500 мг каждая в течение года с интервалом 2 недели через 6 месяцев. С целью профилактики аллергических реакций пациентам второй и третьей групп проводилась медикаментозная премедикация — внутривенное введение глюкокортикоидов, антигистаминных препаратов и парацетамола. По показаниям больным назначались метилпреднизолон в дозе 4-8 мг/сутки и нестероидные противовоспалительные препараты. Клинические и лабораторные показатели анализировались непосредственно перед началом терапии (нулевая точка) и через 12 месяцев лечения. Для количественной оценки активности заболевания использовался индекс Disease Activity Score (DAS₂₈). Для оценки эффективности проводимого лечения использовался комбинированный индекс DAS₂₈, рекомендованный EULAR: DAS₂₈ < 2,6 — ремиссия, DAS₂₈ < 3,2 — низкая степень активности заболевания, 3,2 > DAS₂₈ < 5,1 — умеренная активность, DAS₂₈ > 5,1 — высокая степень активности заболевания. Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену. Определение титров РФ и СРБ осуществлялась методом турбодиметрии. Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял ≤10 мг/л. Сывороточную концентрацию IgG, IgM, IgA измеряли иммунонефелометрическим методом на высокочувствительный тест с латексным усилением на анализаторе Turbo plus (Orion Diagnostica, Финляндия). Нормальный уровень IgG составлял 7,0-16,0 г/л, IgA 0,7-4,0 г/л, IgM 0,4-2,4 г/л.

Для изучения функциональных возможностей суставов в повседневной жизни больного РА использовался индекс HAQ. Для оценки качества жизни применялись показатели физического (PCS) и психологического здоровья (MCS) по опроснику SF-36. Эффективность проводимой терапии оценивалась по критериям Американской коллегии ревматологов 20/50/70% улучшения на 52-й недели.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0

Таблица 1

Сравнительная характеристика обследуемых пациентов

Параметры	I группа (контроль) (n=50)	II группа (n=26)	III группа (n=25)
Пол	Ж-36, М-14	Ж-22, М-4	Ж-20, М-5
Возраст (годы)	55,90 ±1,16	55,85 ±1,48	53,72 ±1,33
Длительность РА (годы)	7,82±0,44	10,8±1,25	9,84±0,92
Серопозитивный РА	47 (94%)	25 (96%)	19 (76%)
Серонегативный РА	3 (6%)	1 (4%)	6 (24%)
Степень активности РА:			
Высокая (DAS28 >5,1)	21 (42%)	13 (50%)	17 (68%)
Умеренная (DAS28 3,2-5,1)	29 (58%)	13 (50%)	8 (32%)
Рентгенологическая стадия по Штейнброкеру:			
I	2 (4%)	0	6 (24%)
II	26 (52%)	10 (39%)	8 (32%)
III	22 (44%)	16 (61%)	11 (44%)
IV	0	0	0
Функциональный класс:			
I	25 (50%)	5 (20%)	11 (44%)
II	25 (50%)	21 (80%)	14 (56%)
III	0	0	0
IV	0	0	0

(StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что индекс DAS_{28} у больных обследуемых групп исходно соответствовал высокой степени активности РА. Через 12 месяцев лечения во второй группе пациентов имело место значимое снижение показателя DAS_{28} — с $5,03 \pm 0,19$ до $4,47 \pm 0,12$ баллов (рис. 2).

Статистически значимое снижение уровня IgA наблюдали в группе пациентов, получавших РТМ после неэффективности или непереносимости ингибиторов ФНО- α и составило 21% от исходного уровня ($p < 0,05$). В третьей группе обращает внимание увеличение уровня IgA с $2,34 \pm 0,21$ г/л до $3,07 \pm 0,20$ г/л через 12 месяцев лечения. Статистически значимого изменения уровней IgG и IgM в исследуемых группах не наблюдалось и показатели оставались в пределах нормальных значений.

Оценка эффективности проводимой терапии в исследуемых группах по критериям ACR (рис. 5) показала, что через 12 месяцев наблюдения во второй группе уменьшение параметров на 20% отмечалось у 20% больных, на 50% — у 31%, на 70% — у 31% пациентов; в третьей группе у 16%, 24% и 32% больных соответственно. Напротив, в группе пациентов, находящихся на монотерапии метотрексатом, 20% улучшения (ACR20) достигли 14% больных, ACR50 — 10%, а ACR70 — 8% (рис. 3).

Известно, что РА сопровождается деструктивными процессами в суставах и неуклонно приводит к инвалидизации больных, поэтому в рамках проводимого исследования представлялось очень важным сравнение влияния на функциональный класс (ФК) стандартной базисной терапии метотрексатом и комбинации РТМ с метотрексатом. Исходно в группе пациентов, получавших РТМ после неэффективности ингибиторов ФНО- α , ФК I и ФК II наблюдался у 20% и 80% больных соответственно, а через 12 месяцев наблюдения — у 46% и 54% больных соответственно. У 56% пациентов третьей группы соответствовал ФК II, а после года лечения РТМ ФК II отмечался у 12% больных. В первой группе ФК в процессе терапии не отличался от исходных значений.

При изучении количественной оценки функционального статуса (рис. 4) больных после 12 месяцев проведенного лечения РТМ отмечено 70% улучшение показателей НАQ по критериям ACR, в особенности у пациентов, получавших РТМ изначально — с $2,24 \pm 0,14$ баллов до $1,00 \pm 0,09$ баллов ($p < 0,05$). В первой группе наблюдалось 20% улучшение по ACR (с $2,31 \pm 0,11$ баллов до $1,96 \pm 0,10$ баллов), ($p > 0,05$).

Наряду с определением значений НАQ, у обследуемых пациентов оценивались физические (рис. 5) и психологические (рис. 6) шкалы по данным анкеты SF-36. Исходно пациенты первой группы имели следующие показатели КЖ: PCS- $29,23 \pm 0,67$ баллов и MCS- $33,94 \pm 1,92$ баллов, второй — $29,20 \pm 1,02$ и $34,48 \pm 2,42$ баллов, третьей — $28,78 \pm 0,71$ и $32,90 \pm 2,35$ баллов соответственно. После 12 месяцев наблюдения улучшение суммарных шкал физического и психологического здоровья в группе больных, получавших РТМ после неэффективности или непереносимости ингибиторов ФНО- α соответствовало 14,81 (PCS) и 16,84 (MCS) баллам ($p < 0,05$). В первой группе больных отмечалась менее выраженная положительная динамика (разница показателей 8,98 и 6,83 баллов соответственно).

Проведение многофакторного корреляционного анализа установило наличие статистически значимых обратных корреляционных зависимостей между индексом НАQ и показателями анкеты SF-36: PCS ($r = 0,32$; $p < 0,05$) и MCS ($r = 0,35$; $p < 0,05$).

Приведенные данные дают основание считать, что использование РТМ в комплексном лечении больных РА ведет к статистически значимому улучшению тече-

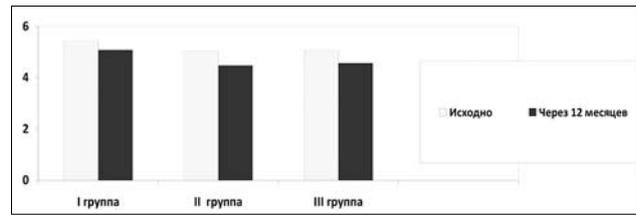


Рис. 2. Динамика показателя активности заболевания DAS_{28} в обследуемых группах.

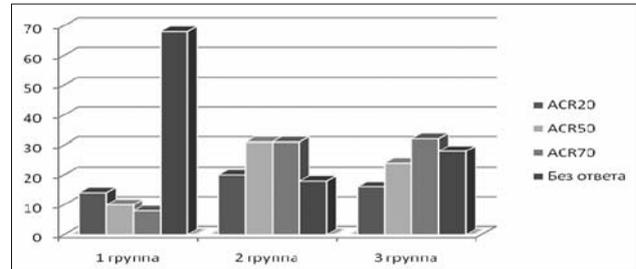


Рис. 3. Оценка эффективности терапии по критериям улучшения Американской коллегии ревматологов.

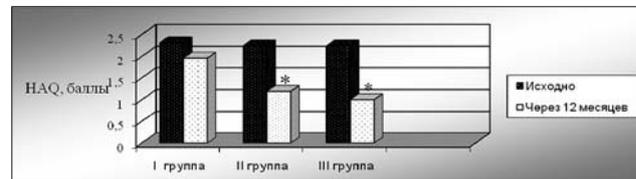


Рис. 4. Динамика индекса НАQ (примечание. * - статистическая значимость различий по сравнению с исходным уровнем (0 нед.) и по сравнению с I группой при $p < 0,05$).

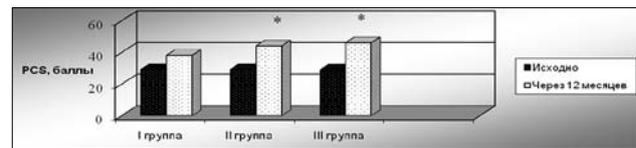


Рис. 5. Динамика показателя физического здоровья (PSC) (примечание. * - статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем (0 нед.) и по сравнению с I группой при $p < 0,05$).

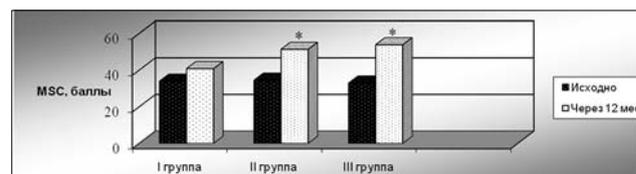


Рис. 6. Динамика показателя психологического здоровья (MSC) (примечание. * - статистическая значимость различий по сравнению с исходным уровнем (0 нед.) и по сравнению с I группой при $p < 0,05$).

ния заболевания, что подтверждается снижением показателя DAS_{28} . Более значимое снижение индекса DAS_{28} наблюдается у пациентов, которым был назначен РТМ после неэффективности ингибиторами ФНО- α .

Обращает внимание тот факт, что статистически значимое улучшение физического и психологического здоровья по данным анкеты SF-36 отмечалось у пациентов, получавших РТМ в сочетании с метотрексатом, в особенности в третьей группе больных РА. Помимо этого, установлено более значимое влияние и на функциональное состояние суставов больных РА комбинированной терапии РТМ в сочетании с метотрексатом по сравнению с группой пациентов, получавших монотерапию метотрексатом.

К 12 месяцу лечения минимальное количество ответчиков (8%) по ACR70 отмечалось в группе пациентов, находящихся на монотерапии метотрексатом, в то время как в группе пациентов, которым РТМ был назначен первым ГИБП, количество ответчиков по ACR70 достигает 32%.

Важно отметить, что в ходе исследования отмечена обратная корреляционная связь между показателями HAQ и значениями суммарных шкал PCS и MCS, что подтверждает наличие взаимосвязи между общими и специфическими опросниками качество жизни больных.

Таким образом, применение РТМ в комбинации с метотрексатом ведет к значимому улучшению показателей КЖ больных РА, что подтверждается шкалами опросника SF-36 (физическое функционирование,

ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье) и функциональной способности суставов, согласно индексу HAQ. Установлена статистически значимая обратная корреляционная связь между показателями общего опросника SF-36 и специфического HAQ, что является основанием использования двух опросников у больных РА для большей объективизации показателей КЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амирджанова В.Н. Качество жизни больных ревматоидным артритом, получающих ритуксимаб. // Научно-практическая ревматология. — 2008. — №1. Прил. — С. 15-20.
2. Антипова О.В., Злобина Т.И., Меньшикова Л.В. и др. Опыт применения ритуксимаба в лечении ревматоидного артрита по данным Иркутского городского ревматологического центра. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — Т. 78. №3. — С. 106-108.
3. Безгин А.В., Князева Л.А., Князева Л.И. и др. Влияние терапии на уровень цитокинов провоспалительного действия и васкулоэндотелиальный фактор роста-А в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом. // Фундаментальные исследования. — 2011. — №1 — С. 41-48.
4. Каратеев Д.Е. Новые аспекты применения Ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях. // Современная ревматология. — 2010. — №3. — С.68-73.
5. Клиническая ревматология: руководство для практических врачей / Под. ред. В.И. Мазурова. — СПб.: Фолиант, 2001. — С.88-137.
6. Лукина Г.В., Насонов Е.Л., Сигидин Я.А. и др. Первый опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (Ритуксимаб) при ревматоидном артрите в России. // Научно-практическая ревматология. — 2008. — №1. — С. 11-14.
7. Лучихина Е.Л. Ритуксимаб: современная терапия ревматоидного артрита. // Современная ревматология. — 2008. — №2. — С. 74-79.
8. Марусенко И.М. Интенсивная терапия при ревматоидном артрите: реальная эффективность или необходимость в отсутствие альтернативы? // Современная ревматология. — 2010. — №4. — С.29-37.
9. Меньшикова Л.В., Антипова О.В., Злобина Т.И., Тупицына Г.В., Калягин А.Н. Оценка эффективности ритуксимаба у пациентов с ревматоидным артритом, ранее получавшим инфликсимаб. // Научно-практическая ревматология. — 2010. — №4 (прил. 1). — С. 104.
10. Насонов Е.Л. Перспективы развития ревматологии в XXI века. // Русский медицинский журнал. — 2011. — №23. — С.1031-1033.
11. Насонов Е.Л., Денисов Л.Н., Станислав М.Л. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: ингибиторы малых молекул. // Научно-практическая ревматология. — 2012. — №2. — С.66-75.
12. Насонов Е.Л., Соловьев С.К., Ананьева Л.П. и др. Ритуксимаб: прогресс в лечении аутоиммунных ревматических болезней. // Научно-практическая ревматология. — 2010. — №4, прил. 1. — С. 3-10.
13. Олюнин Ю.А. Целенаправленное лечение ревматоидного артрита: рекомендации международной комиссии (Treatment to target expert committee — Экспертная комиссия по целенаправленному лечению. // Современная ревматология. — 2010. — №3. — С.7-9.
14. Сухонос Ю.А., Повзун А.С., Новицкий А.В. Исследование эффективности фармакологической коррекции иммунных нарушений у больных ревматоидным артритом. // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2012. — №1 (37). — С.157-161.
15. Emery P, Suarez-Almazor M. Rheumatoid Arthritis. // Clinical Evidence. — 2003. — №10. — P.1454-1476.
16. Levesque M.C., St Clair E.W. B cell-directed therapies for autoimmune disease and correlates of disease response and relapse. // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2008. — №121. — P.13-21.
17. Reff M.E., Carner K., Chambers K.S., et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human antibody to CD20. // Blood. — 1994. — №83. — P.435-445.

Информация об авторах: Мазуров Вадим Иванович — профессор, д.м.н., академик РАМН, заведующий кафедрой; Авлохова София Разметовна — аспирант, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, кафедра терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда, e-mail: s.avlokhova@mail.ru.

© СОЛОНГО Х., НАРАНЦЭЦЭГ Ж., НАРАНЦЭЦЭГ Б., ГОМБОСУРЭН Б., АМБАГА М. — 2013
УДК:616.24+616.152+616.12-009

ИССЛЕДОВАНИЕ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ЖИРА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Хуриц Солонго¹, Жамбалсүрэн Наранцэцэг², Бадарч Наранцэцэг², Бүдбазар Гомбосурэн³, Миегомбо Амбага²
(¹Государственная Центральная Больница №1, директор — д.м.н., кл. проф. Б.Бямбадорж, Пульмонологическое отделение, зав. — кл. проф. С.Улзийсайхан; ²Медицинский Институт “Новая Медицина”, ректор — д.м.н., проф., засл. врач М. Амбага; ³Монгольский Государственный Медицинский Университет, ректор — проф., академик Ц.Лхагвасурэн)

Резюме: Целью данного исследования явилось изучение состояния висцерального жира у пациентов ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания. Мы проделали клинические и лабораторные обследования, включая измерение параметров внешнего дыхания среди пациентов с ХОБЛ (n=188) и контрольной группой (n=48), который включал лиц с нормальными спирографическими данными. Индекс массы тела (ИМТ), скелетно-мышечную массу (СММ), висцеральный (ВЖ) и подкожный жир (ПЖ) определяли с помощью биоимпедансометра. ВЖ в группе ХОБЛ был больше чем в контрольной группе. Повышенный ВЖ при нормальном весе отмечался при I и II стадиях ХОБЛ и превалировал при I стадии по классификации GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Тяжесть заболевания имела обратную корреляцию со всеми показателями импедансометрии. При ХОБЛ отмечается накопление висцерального жира, наиболее выраженное при начальной стадии заболевания.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, висцеральный жир.

INVESTIGATION OF VISCERAL FAT ACCUMULATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATIENTS

Kh.Solongo¹, J.Narantsetseg², B.Narantsetseg², B.Gombosuren³, M.Ambaga²
(¹First National Central Hospital, Pulmonology Department; ²New Medicine Institute; ³Health Sciences University of Mongolia)

Summary. The aim of this study was to investigate the abdominal visceral fat accumulation and the association between visceral fat and the severity in COPD patients. We performed clinical and laboratory tests, including pulmonary function test in COPD patients (n=188) and control, which included subjects without airflow obstruction (n=48). We used body mass composition scale to evaluate the body mass index (BMI), skeletal muscle mass (SMM), abdominal visceral fat area (VFA), subcutaneous fat area (SFA). The COPD group had a larger VFA than the control group. The prevalence of non-obese subjects with an increased VFA was greater in the GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) Stages I and II than in other stages of COPD. All parameters measured by bioelectrical impedance-meter were inversely correlated with severity of disease.

Key words: abdominal obesity, chronic obstructive pulmonary disease, visceral fat.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) это системное заболевание с экстрапульмональными эффектами в виде артериальной гипертензии, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся следствием системного воспаления [2,6]. Смертность от сердечно-сосудистых осложнений, часто сочетающихся с ожирением и потерей мышечной массы, составляет у больных ХОБЛ около 30% [11]. Абдоминальное ожирение, в частности увеличение висцерального жира при ХОБЛ в связи с ограничением физической активности [12,13], является ключевым звеном метаболического синдрома, повышающего риск сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Накопление висцерального жира приводит к эндокринному дисбалансу и нарушению регуляции адипокинов [10]. Обострение и персистенция воспаления, включая повышение уровня фибриногена, С-реактивного белка и интерлейкина-6 (ИЛ-6) также частично связаны с центральным, или висцеральным ожирением. Высокий уровень ИЛ-6 или фактора некроза опухоли- α и низкий уровень адипонектина, который считается противовоспалительным цитокином, контролирующим развитие сердечно-сосудистых заболеваний, обнаружены при накоплении висцерального жира [16]. Хотя имеется ряд исследований висцерального жира при ХОБЛ [2,6], в нашей стране определение висцерального ожирения у больных ХОБЛ не проводилось.

Целью нашего исследования явилось определение уровня висцерального жира у больных ХОБЛ при различных стадиях заболевания методом биоимпедансометрии.

Материалы и методы

В исследование включены 188 пациентов (средний возраст $59,32 \pm 5,5$ лет), 127 мужчин и 61 женщин, со средним стажем курения $31,3 \pm 7,3$ пачек-лет, лечившихся в 2010-2012 годах в Пульмонологическом Отделении Государственной Центральной Больницы №1 г. Улан-Батора. Все пациенты имели диагноз ХОБЛ, согласно критериям Глобальной Инициативы по Хроническим Обструктивным Болезням Легких (GOLD) [7] и классифицированы по тяжести течения заболевания на легкую (I-ая стадия) — 45 чел., среднюю (II-ая стадия) — 90 чел., тяжелую (III, IV стадии) формы — 53 чел. Критериями исключения явились бронхо-легочные заболевания кроме ХОБЛ, тяжелая сердечная недостаточность, инсулинзависимый сахарный диабет, состояния с выраженным нарушением электролитного баланса. В группу контроля было включено 48 сравнительно здоровых добровольцев, 28 мужчин и 20 женщин (средний возраст $59,9 \pm 5,6$) с нормальными спирометрическими данными. Обследуемые были осведомлены о цели, характере, методах и возможных последствиях исследования и дали информированное согласие на участие. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Монгольского Государственного Медицинского Университета.

Исследование функций внешнего дыхания проводилось с использованием компьютерного спирометра ST-520 (Mitsubishi; Japan). Измерение данных форсированной жизненной емкости (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), индекса Тенслера (ОФВ1/ФЖЕЛ) проводилось через 10-15 минут после ингаляции β_2 -агониста сальбутамола в дозе 200 мкг.

ХОБЛ классифицировали по тяжести заболевания на 4 стадии согласно критериям GOLD [11] и сгруппировали по форме на легкую (I стадия), среднюю (II стадия) и тяжелую (III+IV стадии).

Рост и массу тела обследуемых измеряли на весах с вертикальным ростометром. (BWB-800, Rainbow scale. Tanita Co, Tokyo, Japan). Индекс массы тела (ИМТ), скелетно-мышечную массу (СММ), висцеральный жир (ВЖ), подкожный жир (ПЖ) определяли биоимпедансометром (HBF-361 KaradaScan, Omron, Tokyo, Japan). ИМТ классифицировали согласно критериям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), где значение ниже $18,5 \text{ кг/м}^2$ считается энергетической недостаточностью, $18,5\text{-}25 \text{ кг/м}^2$ — нормальным диапазоном, $25\text{-}30 \text{ кг/м}^2$ — избыточной массой тела, более 30 кг/м^2 — ожирением.

Концентрацию липидов и тощакковой глюкозы в плазме крови определяли в лаборатории Государственной Центральной Больницы №1 г. Улан-Батора. С этой целью образцы крови забирали путем венепункции кубитальной вены с помощью вакутейнеров, натошак, после 12-часового воздержания от приема пищи. Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли колориметрическим методом на автоанализаторе Humalyser 3000 («Human» Германия). Концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле: $\text{ХС ЛПНП (ммоль/л)} = \text{ОХС (ммоль/л)} - \text{ТГ (ммоль/л)} / 2,2 - \text{ХС ЛПВП (ммоль/л)}$. Уровень глюкозы в плазме определяли с помощью глюкозооксидазного теста (Humalyser 3000, «Human», Германия). Учитывали статус курения и рассчитывали индекс курильщика в «пачко-лет» (число выкуриваемых сигарет в день \times стаж курения в годах/20).

Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью компьютерной программы SPSS-20. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как $M \pm \sigma$ (среднее \pm стандартное отклонение). Значимость их различий, имеющих нормальное распределение, анализировали с помощью t-критерия Стьюдента в доверительном интервале равном или более 95%. Корреляцию между количественными признаками оценивали по r-коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Таблица 1
Основные показатели обследованных исследуемой и контрольной групп

Показатель	ХОБЛ (n=118)	Контроль (n=48)	p
Возраст (лет)	$59,32 \pm 5,5$	$59,9 \pm 5,6$	0,126
ИК (пачек-лет)	$21,7 \pm 1,5$	$11,3 \pm 2,2$	0,01
ОФВ1/ФЖЕЛ (%)	$0,62 \pm 0,08$	$0,83 \pm 0,11$	0,058
ОФВ1 (%)	$57,82 \pm 17,07$	$83,98 \pm 11,77$	0,05
PaO ₂ (мм рт.ст.)	$69,4 \pm 14,2$	$89,9 \pm 3,4$	0,07

Примечание: ИК-индекс курильщика; ИМТ — индекс массы тела; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; PaO₂ — парциальное давление кислорода.

Результаты и обсуждения

Индекс курильщика в группе ХОБЛ (n=188) был выше, чем в контрольной группе (n=48) (табл. 1). Статистически значимых различий ИМТ между исследуемой и контрольной группой не обнаружено. В отношении метаболических параметров, таких как триглицериды или общий холестерин, статистически значимых различий между обследованными группами не обнаружено (табл. 2).

Таблица 2

Метаболические показатели у обследованных исследуемой и контрольной групп

Показатель	ХОБЛ (n=188)	Контроль (n=48)	P
Глюкоза (ммоль/л)	4,71±1,66	4,56±0,53	0,23
ТГ (ммоль/л)	1,90±0,62	1,93±0,28	0,563
ОХС (ммоль/л)	3,71±0,61	3,72±0,36	0,452
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,69±0,15	1,67±0,10	0,361
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,13±0,45	2,25±0,39	0,345

Примечание: ТГ — триглицериды, ОХС — общий холестерин, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Биоимпедансометрические данные по стадиям ХОБЛ показаны в таблице 3. III и IV стадии объединены в одну группу «III+IV стадия», поскольку численность больных IV стадии была слишком мала для статистической обработки. СММ тела в группе III+IV стадий была достоверно ниже, чем в обеих других группах: II стадии и I стадии (p<0,05), что указывает на потерю СММ с прогрессированием ХОБЛ. Висцеральный жир в группе больных был достоверно выше, чем в контрольной (p<0,05). Число больных с показателем ВЖ выше нормы в группах ХОБЛ и контроля составило 53,7% и 46,2% соответственно. Различий между показателями ПЖ в обследуемых группах не обнаружено.

ВЖ с прогрессированием ХОБЛ также уменьшается, хотя возрастает при I и II стадиях. Доля пациентов с повышенным ВЖ при нормальной массе тела составила в группах I, II, и III+IV стадий 37,0%, 48,9%, и 58,9% соответственно. Доля пациентов с повышенным ВЖ при нормальной массе тела в III+IV стадии была достоверно выше, чем в других стадиях (p<0,05).

Исследование по определению ВЖ у пациентов с ХОБЛ, проведенное в нашей стране впервые, выявило несколько интересных фактов. Во-первых, в группе больных ХОБЛ ВЖ больше, чем в контрольной группе, хотя различия между показателями ИМТ в сравниваемых группах не отмечается. ВЖ с нарастанием стадии ХОБЛ снижается, что может быть связано с приёмом препаратов от гипертензии и дислипидемии пациентами с ХОБЛ. В исследовании Японского Общества по Изучению Ожирения отмечалось наличие дислипидемии, гипертензии или гипергликемии при увеличении ВЖ [5]. Во вторых, в группе ХОБЛ III+IV стадий число пациентов с избыточным ВЖ при нормальном ИМТ было наиболее высоким. Как указывалось в исследовании L.M. Steuten и соавт. (2006), у пациентов при прогрессировании ХОБЛ отмечается истощение [14]. В нашем исследовании у пациентов с прогрессированием ХОБЛ также наблюдается уменьшение СММ. Кроме того, отмечалось снижение показателей ИМТ и ПЖ в соответствии со стадией заболевания. Подобный результат, в котором при эмфизематозной форме ХОБЛ уменьшение показателей ИМТ и ПЖ грудной области по сравнению с абдоминальной получили E. Ogawa и N. Kurosaki (2009). В некоторых исследованиях уменьшение мышечной массы при

тяжелом течении ХОБЛ связывают с увеличением работы дыхательной мускулатуры, повышением расхода энергии покоя в сочетании с недостаточным потреблением питательных веществ, хроническим системным воспалением [11,12]. Результаты нашего обследования частично объясняют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ вследствие увеличения ВЖ, несмотря на нормальный ИМТ. В связи с этим, важно тщательное определение ВЖ при ХОБЛ, даже при отсутствии ожирения и наличии пониженного ПЖ, т.к. системное воспаление при ХОБЛ является результатом не только распространения процесса с дыхательных путей в системное русло, но и с дисфункцией адипоцитов, связанной в свою очередь с гипоксией [8, 9]. В частности, пациенты с ограничением функциональных способностей лёгких, приводящих к гипоксии более подвержены этому влиянию, т.к. системная гипоксия также связана с системным воспалением (J. Sauleda и соавт., 1998). Как было отмечено J.P. Despres (2006), абдоминальная жировая клетчатка является источником системного воспаления и связана с инсулинрезистентностью и кардиоваскулярными заболеваниями. Тем не менее, роль жировой ткани в патогенезе системного воспаления полностью не изучена.

Хотя в нашем исследовании мы не изучали у пациентов дозу и продолжительность приёма кортикостероидов, известно, что прием системных кортикостероидов может вызвать висцеральное ожирение как результат гормон-индуцированного перераспределения энергетического запаса и повышения аппетита [3]. На основании результатов данного исследования мы считаем, что для определения прогноза ХОБЛ необходимо дальнейшее углубленное изучение висцерального ожирения у пациентов с нормальным ИМТ, возможных побочных влияний кортикостероидов. E.B. Бурцева (2012) считает, что значение индекса тощей массы тела по сравнению с ИМТ, является наиболее важным в определении прогноза ХОБЛ средней и тяжелой степени [2]. Мы тоже считаем, что увеличение ВЖ и снижение СММ при нормальном показателе ИМТ, выявленное в нашем исследовании может иметь неблагоприятное влияние в виде снижения повседневной двигательной активности и увеличения обострения или смертности.

Наша работа имела некоторые недостатки. Во-первых, за отсутствием стандартов биоимпедансометрических данных для монголов мы пользовались стандартом ВОЗ. ИМТ контрольной группы, также как среднее значение ИМТ исследуемой группы был несколько выше нормы. Возможно, это связано с особенностью питания и образом жизни монголов (66,3% пациентов были жителями провинций). Учитывая, что с бурным ростом населения г. Улан-Батор становится одной из столиц с высоким уровнем загрязнения воздуха [15] и у 3% населения столицы выявлена ХОБЛ [1], требуется широкое исследование с большей выборкой. Во-вторых, в данном исследовании мы не учитывали половое раз-

Таблица 3

Биоимпедансометрические параметры обследованных контрольной и исследуемой (в зависимости от стадии ХОБЛ) групп

Показатель нутритивного статуса	Контроль (n=48)	Группа ХОБЛ			
		Общая (n=188)	I стадия (n=45)	II стадия (n=90)	III+IV стадии (n=53)
СММ (%)	32,7±0,52	30,1±0,80	31,9±1,2	30,0±0,5	28,7±0,21*#&
ИМТ (кг/м ²)	27,2±1,4	26,9±0,61	28,3±1,01	26,9±1,7	25,9±0,07*
ВЖ (%)	10,6±0,65	13,03±0,84	15,2±1,8*	13,1±2,1	11,0±1,2*#&
ПЖ (%)	23,8±0,64	22,5±0,81	23,4±0,8	22,8±0,6	21,2±0,9*#&

Примечание: Достоверность различий (p<0,05): *— между группой контроля, общей группой и стадиями ХОБЛ, # — между I и III +IV стадиями ХОБЛ, &— между II и III+IV стадиями ХОБЛ.

ИМТ—индекс массы тела; СММ—скелетно-мышечная масса; ПЖ—подкожный жир; ВЖ—висцеральный жир.

личие в определении ВЖ, следовательно, дополнительное исследование ВЖ у пациентов ХОБЛ с учетом пола может дать более точные результаты. В-третьих, в данном исследовании не учитывалась связь висцерального ожирения с сопутствующими заболеваниями, что так-

же желательно уточнить в последующих исследованиях. Заключение: больные ХОБЛ имеют повышенный висцеральный жир при нормальных показателях индекса массы тела, с наибольшим его количеством при начальной стадии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурцева Е.В. Исследование нутритивного статуса пациентов ХОБЛ с помощью методов антропометрии и биоимпедансометрии // Современные проблемы науки и образования. — 2012. — №2. — URL: <http://www.science-education.ru/102-5912>.
2. Мунхбаярлах С. Отчёт исследования тенденции распространения, профилактики и учёта хронических заболеваний дыхательной системы среди жителей г. Улан-Батора в Монголии. — Улан-Батор, 2011. — С.15-18.
3. Agustn A.G., Noguera A., Sauleda J., et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. // *Eur. Respir. J.* — 2003. — V.21. N.2. — P.347-360.
4. Dallman M.F., la Fleur S.E., Pecoraro N.C., Gomez F., Houshyar H., Akana S.F. Minireview: glucocorticoids-food intake, abdominal obesity, and wealthy nations in 2004. // *Endocrinology.* — 2004. — V.145. — N.6. — P.2633-2638.
5. Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan, Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for 'obesity disease' in Japan. // *Circ. J.* — 2002. — V.66. — N.1. — P.987-992.
6. Furutate R., Ishii T., Wakabayashi R., et al. Excessive visceral fat accumulation in advanced chronic obstructive pulmonary disease. // *International Journal of COPD.* — 2011. — N6. — P. 423-430.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Executive summary. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.goldcopd.com>. Date last updated: March 2009. Accessed September 7, 2010.
8. Hosogai N., Fukuhara A., Oshima K., et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. // *Diabetes.* — 2007. — V.56. — N.4. — P.901-911.
9. Johnston A.K., Mannino D.M., Hagan G.W., et al. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. // *Thorax.* — 2008. — V.63. — N.7. — P.599-605.
10. Matuzawa Y. Adiponectin: identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. // *Atheroscler. (Suppl.)* — 2005. V.6. — N.2. — P.7-14.
11. McGarvey L.P., John M., Anderson J.A., et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. // *Thorax.* — 2007. — V.62. — N.5. — P.411-415.
12. Molennar E.A., Massaro J.M., Jacques P.F., et al. Association of lifestyle factors with abdominal subcutaneous and visceral adiposity: the Framingham Heart Study. // *Diabetes Care.* — 2009. — V.32. — N.3. — P.505-510.
13. Pitta F., Troosters T., Spruit M.A., et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005. V.171. — N.9. — P.972-977.
14. Steuten L.M., Creutzberg E.C., Vrijhoef H.J., Wouters E.F. COPD as a multicomponent disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care. // *Prim. Care Respir. J.* — 2006. — V.15. — N.2. — P.84-91.
15. The World Bank. 2011. Together for a Green And Clean Ulaanbaatar. <http://www.worldbank.org/en/news/feature/2011/07/11/together-green-clean-ulaanbaatar>. Accessed at April, 13.
16. Yudkin J.S. Adipose tissue, insulin action vascular disease: inflammatory signals. // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2003. — V.27 (Suppl. 3). — S25-S28.

Информация об авторах: Хурц Солонго — аспирант, врач-пульмонолог, Монголия, г. Улан-Батор, ул. С.Зориг, 2, Центральная Государственная Больница №1, Пульмонологическое отделение, тел: + (976) 99119439, e-mail: sun_solongo@yahoo.com; Жамбалсүрэн Наранцэцэг — преподаватель кафедры новой медицины; Бадарч Наранцэцэг — преподаватель кафедры новой медицины; Будбазар Гомбосүрэн — старший преподаватель кафедры пульмонологии, к.м.н., профессор; Миегомбо Амбага — ректор, д.м.н., профессор, заслуженный врач Монголии.

© НАСОНОВА М.В., ЛУЗГАРЕВ С.В., БУРАГО А.Ю., ДОРОНИНА Н.В., ЕЖОВ А.Ю., КУДРЯВЦЕВА Ю.А. — 2013
УДК: 615.462-089.819.843:616-092:599.323

ТКАНЕВАЯ РЕАКЦИЯ НА ИМПЛАНТАЦИЮ РАЗЛИЧНЫХ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ МЕМБРАН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Марина Владимировна Насонова¹, Сергей Валентинович Лузгарев¹, Андрей Юрьевич Бураго¹,
Нина Васильевна Доронина², Владимир Александрович Ежов², Юлия Александровна Кудрявцева¹
(¹НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, г. Кемерово, директор — д.м.н., проф. О.Л. Барбараш; ²Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К.Скрябина РАН, Пушкино, директор — чл.-корр. РАН А.М. Боронин, лаборатория митотрофии, зав. — д.б.н., проф. Ю.А. Троценко)

Резюме. В статье представлены результаты морфологического исследования реакции тканей крыс при подкожном и внутрибрюшинном введении полимеров природного происхождения, которые могут быть потенциально пригодны для создания противоспаечных мембран. При подкожной имплантации пленки на основе полигидроксисульфата и хитозана инкапсулируются с образованием тонкой фиброзной капсулы. Введение полигидроксисульфата в состоянии мембран в брюшную полость предотвращают образование спаек. При имплантации мембран из хитозана в брюшную полость наблюдается воспалительный процесс. Установлено, что наиболее перспективным биополимером для дальнейшей разработки является полигидроксисульфат.

Ключевые слова: полигидроксисульфат, хитозан, биodeградируемый полимер, спайки, противоспаечная мембрана.

TISSUE REACTION ON THE IMPLANTATION OF VARIOUS BIODEGRADABLE MEMBRANES IN THE EXPERIMENT

M. V. Nasonova¹, S. V. Luzgarev¹, A. Y. Burago¹, N. V. Doronina², V. A. Ezhov², Y. A. Kudryavtseva¹
(¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia; ²Biochemistry and Microbial Physiology Research Institute n.a. G.K. Skryabin, Russian Academy of Sciences, Puschino, Moscow region, Russia)

Summary. The aim of the paper is the morphological investigations of the tissue reactions on the polymers of natural origin, subcutaneously and intraperitoneally implanted in rats. These polymers can be potentially useful to create the anti-adhesive membranes. Subcutaneous implantation model showed that the polyhydroxybutyrate and chitosan based membranes were encapsulated and the thin fibrous capsule was formed. The polyhydroxybutyrate membranes implanted into the abdominal cavity prevents the formation of adhesions. In implantation of membranes from chitosan into abdominal cavity, the inflammatory process was noted. It has been established that the most perspective biopolymer for developing the anti-adhesive membranes is polyhydroxybutyrate.

Key words: Polyhydroxybutyrate, chitosan, biodegradable polymer, adhesions, anti-adhesive membrane.

Во всем мире продолжается совершенствование материалов и методов для профилактики спаечного процесса после хирургических операций, появляются новые идеи и разработки. Интерес к данной проблеме объясняется недостаточной эффективностью существующих противоспаечных барьеров и отсутствием гарантированной безопасности повторных операций. К сожалению, на сегодняшний день не существует идеального материала для предотвращения спаечного процесса [12,13].

В настоящий момент насчитывают свыше трех десятков различных видов мембран, которые по их состоянию в тканях разделяют на 2 основные группы: резорбирующиеся и нерезорбирующиеся. Недостаток нерезорбирующихся мембран заключается в том, что они не способны интегрироваться с окружающими тканями и присутствует высокий риск нежелательных реакций воспалительного типа [10]. В отличие от нерезорбирующихся мембран, рассасывающиеся барьеры позволяют избежать проведения повторных операций с целью удаления мембран и тем самым исключить дополнительную хирургическую травму.

Сроки биодеградации резорбируемых мембран зависят также и от природы полимера, от его молекулярной массы, технологии переработки [6]. Резорбция мембран определяется множеством факторов, таких как реакция окружающих тканей на состав мембраны, место расположения в тканях, pH среды и т.д. [5]. Эффективность резорбируемых мембран во многом определяется тем, какой силы воспалительный ответ они вызывают при имплантации. В идеале воспалительная реакция должна быть минимальна. Оптимальным материалом для создания противоспаечной мембраны является биополимер, вызывающий минимальную макрофагальную и соединительно-тканную реакцию. На этапе создания противоспаечной мембраны необходимо определить сроки и особенности деградации полимерной композиции после имплантации, оценить эффективность предупреждения спаек в эксперименте, убедиться в отсутствии воспалительной реакции со стороны организма.

Среди множества биосовместимых полимеров природного происхождения наибольший интерес представляет хитозан и полигидроксибутират и их сополимеры, которые хорошо зарекомендовали себя при разработке изделий медицинского назначения [7,11].

Цель работы — изучение возможности создания пленочных систем на основе хитозана и полигидроксибутирата (ПГБ), оценка морфологических изменений, возникающих в тканях при имплантации лабораторным животным.

Материалы и методы

Для изготовления мембран использован ПГБ с молекулярной массой 190 кДа и 541 кДа и сополимер ПГБ с оксидвалератом (ПГБВ) с молекулярной массой 2307 кДа, синтезированные в Институте биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина РАН (г. Пущино, Московская область). Пленочные образцы получали в лабораторных условиях методом полива 3% раствора ПГБ и ПГБВ в хлороформе на обезжиренную поверхность стекла с последующим испарением растворителя.

Для приготовления пленок из хитозана (ХТЗ) использовали низкомолекулярный, кислоторастворимый

хитозан (фирмы Aldrich, США), растворенный в 2% растворах слабых кислот — лимонной и винной. Для улучшения пластических свойств в состав мембран добавляли пластификаторы — поливиниловый спирт и глицерин.

Непосредственно перед имплантацией лабораторным животным пленки стерилизовали этилен оксидом при комнатной температуре. 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 умерщвлению экспериментальных животных», утвержденными Минздравом СССР (1977) и Минздравом РСФСР (1977) и в соответствии с требованиями приказов Минздрава СССР от 10.10.1983 г. №1179, Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №267.

Эксперименты проводили на самцах крыс линии Wistar. Для изучения динамики биодеградации *in vivo* пленки имплантировали подкожно крысам весом 80-100 г на сроки 30, 60 и 120 суток. На каждую точку исследования было использовано 10 животных. Через всю толщину кожи вдоль позвоночника производили разрез длиной 0,5 см, тупым способом формировали слепой канал длиной 1,5-2,0 см. В данный канал помещали образец мембраны размером 7x7 мм. После окончания эксперимента образцы пленок биоптировали вместе с окружающими тканями, фиксировали в 4% растворе нейтрального формалина с последующим заключением в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван Гизон, изучали на световом микроскопе «AXIO Imager.A1» (Carl Zeiss, Германия) при увеличении 100, 200, 400 раз.

Эффективность предупреждения образования спаек оценивали на крысах весом 250-300 г. Для этой цели была разработана модель инициирования спаечного процесса, при которой в стерильных условиях париетальную брюшину крысы прошивали крест-накрест проленовой нитью 4/0 и далее производили послойное ушивание брюшины (заявка на патент РФ № 2012114956(022658)). Данная модель позволила получить плоскостные васкуляризованные спайки у 100% животных. В группе экспериментальных животных прошитую мышечную стенку изолировали от кишечника разработанными мембранами овальной формы размером 3x4 см (отсутствие углов). Полимерные мембраны не фиксировали, они свободно располагались в брюшной полости. Животных выводили из эксперимента через 7, 14, 28 суток согласно фазам адгезиогенеза.

Результаты и обсуждение

Считается, что наиболее перспективным способом предупреждения образования спаек является применение средств, разобщающих раневые поверхности [2]. Одним из направлений является создание противоспаечных мембран на основе биодеградируемых полимеров. Мы остановили свой выбор на двух полимерах природного происхождения — хитозане и ПГБ.

На первом этапе настоящего исследования была изучена тканевая реакция на пленочные образцы при подкожной имплантации лабораторным животным. При удалении изучаемых образцов из подкожных карманов не было отмечено ни одного случая репозиции иссле-

двух образцов либо визуально определяемой местной воспалительной реакции со стороны окружающих тканей. При гистологическом изучении эксплантированных мембран наблюдали воспалительную реакцию в тканях, окружающих мембрану из ПГБ и ПГБВ, которая была однотипна, проявлялась в виде умеренной и очаговой лимфо-гистиоцитарной инфильтрации (рис. 1а, 2а). Такая картина сохранялась в течение одного месяца. Образцы ПГБ и ПГБВ были слабо спаяны с окружающими тканями и окружены тонкой фиброзной капсулой, что согласуется с литературными данными [9,14]. Формирование капсулы вокруг имплантированного материала обусловлено реакцией организма на инородное тело. ПГБ, как и любое инородное тело, покрывается валом из лейкоцитов: сначала нейтрофилов и лимфоцитов, далее эти клетки заменяются моноцитами и макрофагами и постепенно туда мигрируют фибробласты, которые дифференцируются в фиброциты и продуцируют collagen. Таким образом, инородное тело вместе с макрофагальным валом покрывается соединительнотканной капсулой [3,8].

В последующем, на втором месяце после имплантации, формируются многокамерные тонкостенные полости, в которых располагаются фрагменты мембран (рис. 1б). Контракция капсулы под действием миофибробластов приводит к сгибанию полимерной пленки и, далее, к ее переламыванию. При этом острые края мембраны высвобождаются из капсулы, разрушают ее, повреждают и снова вызывают реакцию соединительной ткани. Таким образом, под действием миофибробластов и макрофагов полимер постепенно разрушается, и каждый фрагмент снова инкапсулируется. Для образцов ПГБ с молекулярной массой 190 кДа и 541 кДа отмечена схожая динамика деградации (рис. 1). В первые два месяца после имплантации образцы мембраны инертны, признаки деструкции появляются только к третьему месяцу (рис. 1 в). В последующем образцы ПГБ начинают постепенно резорбироваться внутри капсулы, без инфильтрации лимфоцитами (рис. 1 г).

Иную картину наблюдали при изучении мембран на основе ПГБВ. Ко второму месяцу имплантации отмечали признаки биодеградации мембран, структура образца становилась рыхлой, с краев отчетливо видно деструктивные изменения (рис. 2 а). К четвертому месяцу в фиброзных камерах находили лишь фрагменты мембраны, напоминающие пенистую структуру (рис. 2б).

Таким образом, сополимер ПГБВ обладает меньшим сроком биодеградации, по сравнению с мономерным ПГБ. Данная особенность делает ПГБВ более предпочтительным в плане создания противоспаечной мембраны, поскольку длительный срок нахождения в грудной полости инородного тела является нежелательным, несмотря на достаточно высокие биосовместимые свойства полиоксиканоатов.

В отличие от ПГБ и ПГБВ, мембраны на основе хитозана на всех сроках имплантации остаются неизменными, окруженными соединительно-тканевыми капсулами (рис. 3). Причем, в отличие от образцов ПГБ и ПГБВ, воспалительная реакция вокруг хитозановых мембран более выражена в первый месяц после имплантации, наблюдали признаки фиброобразования (рис. 3а). К чет-

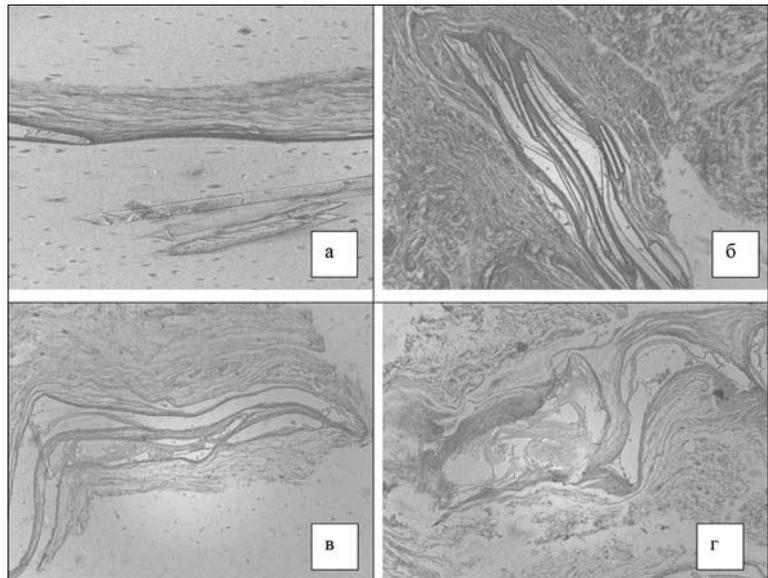


Рис. 1. Результаты микроскопического изучения тканей крыс вокруг ПГБ ММ=190 кДа: а) через 1 мес.; б) через 2 мес.; в) через 3 мес.; г) через 4 мес. Ув. x 100. Окраска гематоксилином и эозином.

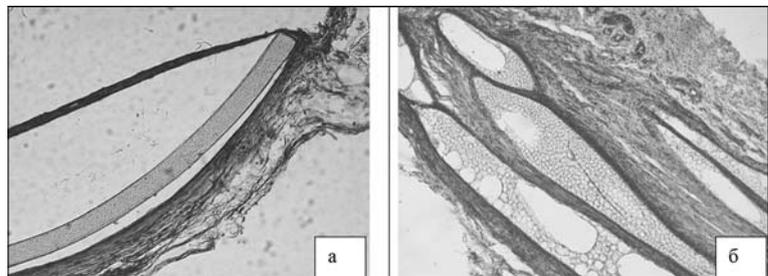


Рис. 2. Результаты микроскопического изучения тканей крыс вокруг мембран из ПГБВ через 1 месяц (а) и 4 месяца (б). Увеличение x 200. Окраска гематоксилином и эозином.

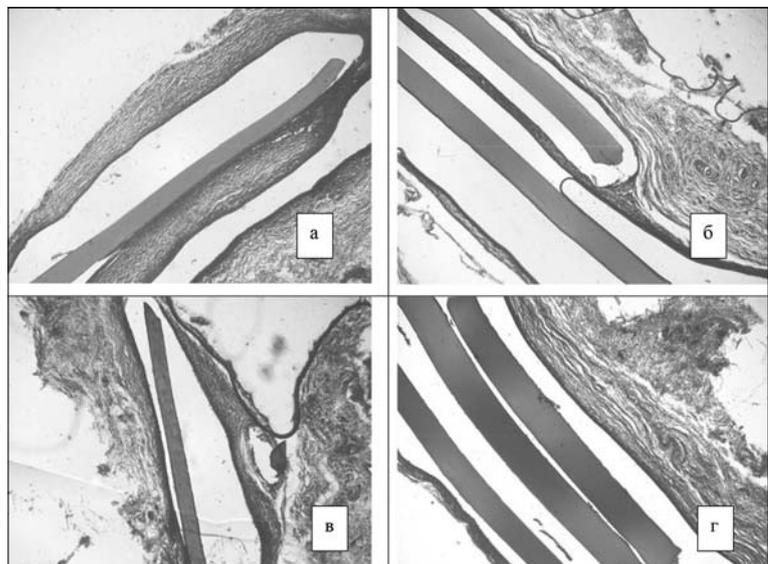


Рис. 3. Результаты микроскопического изучения тканей крыс вокруг мембран из хитозана через 1 месяц (а, б) и 4 месяца (в, г). Увеличение: а, в — x 100; б, г — x 200). Окраска гематоксилином и эозином.

вертому месяцу степень выраженности воспалительной реакции снижается, толщина капсулы уменьшается, однако имплантированные образцы сохраняют целостность структуры пленки в капсуле, признаки резорбции, разволокнения мембраны отсутствуют (рис. 3г).

Для противоспаечных средств, помимо резорбции во времени и безопасной элиминации из организма, необходима высокая эффективность профилактики образования спаек, которая оценивается по отсутствию

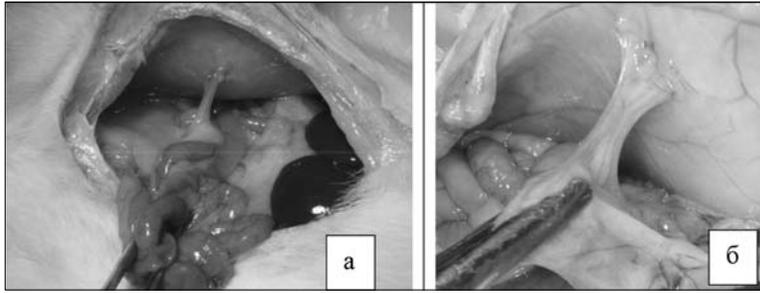


Рис. 4. Образование спаек между брюшной стенкой и сальником, спровоцированное шовным материалом: а) через 7 дней после операции; б) через 28 суток после операции.

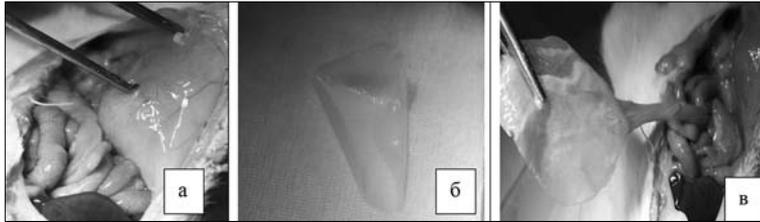


Рис. 5. Результаты имплантации мембран ПГБ и ПГБВ сроком на 28 суток: а) отсутствие спаек между брюшиной и кишечником в присутствии мембран, б) удаленная мембрана ПГБВ, в) мембрана ПГБ, спаянная с большим сальником.

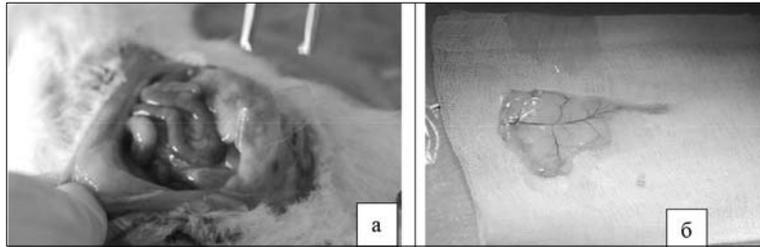


Рис. 6. Результаты имплантации мембран ХТ3: а) фрагментированная мембрана, припаянная к сальнику и брюшной стенке; б) образование соединительной васкуляризированной ткани между фрагментами мембраны ХТ3.

или степени выраженности спаечного процесса. Результаты экспериментов показали, что в контрольной группе спайки были отмечены у всех животных, начиная с 7 дня после операции (рис. 4а). К 28 дню образуются плотные плоскостные васкуляризированные спайки между брюшиной и кишечником (рис. 4б).

Мембраны на основе ПГБ и ПГБВ эффективно препятствуют образованию спаек. В отличие от контроль-

ной группы, в группе животных, которым имплантировали пленки ПГБ и ПГБВ, в сроки до 28 дней спаек не наблюдали (рис. 5а). При этом необходимо отметить различия, между исследуемыми группами: мембраны ПГБВ на всем протяжении эксперимента оставались интактными (рис. 5б), эффективно препятствуя образованию внутрибрюшинных спаек. В тоже время, мембраны ПГБ эффективно отделяли брюшину от кишечника, но сами при этом плотно спаивались с большим сальником (рис. 5 в).

Мембраны из хитозана продемонстрировали противоспаечный эффект — при имплантации в брюшную полость образцы способствовали образованию спаек (рис. 6а). У всех животных были отмечены мощные васкуляризированные спайки на всех сроках эксперимента. И хотя, сами пленки были интактны, они провоцировали разрастание соединительной ткани (рис. 6б).

Полученные нами данные не совпадают с данными, описанными Х. Ханссон и соавт. [4], которые показали, что пленки из хитозана значительно профилактировали образование спаек в аналогичном эксперименте. С другой стороны, известно, что мембраны на основе хитозана эффективно используются для покрытия раневых поверхностей [1]. Пленка предохраняет рану от попадания инфекции извне и способствует разрастанию соединительной и эпителиальной ткани под пленкой, тем самым, ускоряя процесс заживления раны. Мы считаем, что мы наблюдали именно второй эффект — хитозановые пленки способствовали разрастанию соединительной ткани, в данном случае — абдоминальных спаек.

Таким образом, учитывая долгий срок биодеградации и способность провоцировать рост соединительной ткани хитозан не перспективен для создания противоспаечной мембраны. Данные свойства хитозановых мембран оптимально подходят для его использования в качестве матрицы для тканевой инженерии. Соплимер полигидроксипутират/оксидвалерат, по сравнению с мономерным ПГБ, обладает меньшим сроком биодеградации и более эффективно предупреждает образование спаек в эксперименте на животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Большаков И.Н., Сапожников А.Н., Еремеев А.В. и др.* Биодegradируемые раневые покрытия на основе полисахаридных компонентов // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. — 2011. — №2 (37). — С. 53-65.
2. *Лазаренко В.А., Суковатых В.С., Бежин А.И. и др.* Первый опыт применения противоспаечного рассасывающего полимерного средства «Мезогель» при остром аппендиците. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». — 2011. — №1. — С. 51-55.
3. *Майбородин И.В., Ковынец Н.Н., Добрякова О.Б.* Нарушения микроциркуляции как причина капсулярной контрактуры после увеличивающей маммопластики. // Хирургия. — 2007. — №3. — С. 49-53.
4. *Ханссон Х-А., Йохансон-Руден Г., Ларм О.* Антиадгезионный агент. Патент RU №2155592, опубл. 09.10.2000.
5. *Хенч Л., Джонс Л.* Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей. — М.: Техносфера. 2007. — 303 с.
6. *Abe H., Doi Y.* Side-chain effect of second monomer units on crystalline morphology, thermal properties, and enzymatic degradability for random copolyesters of (R)-3-hydroxybutyric acid with (R)-3-hydroxyalkanoic acids. // Biomacromolecules. — 2002. — Vol. 3(1). — P. 133-138.
7. *Bonartsev A.P., Iordanskii A.L., et al.* Biodegradation and medical application of microbial poly-(3 — hydroxybutyrate). // Polymers Research Journal. — 2008. — Vol.2 — I.2. — P. 127-160.
8. *Ersek R.A., Beisang A.A., 3rd.* Bioplastique: a new textured copolymer microparticle promises permanence in soft-tissue augmentation. // Plast. Reconstr. Surg. — 1991. — Vol. 87, № 4. — P. 693-702.
9. *Gogolewski S., Javanovic M., Perren S., Dillon J.* Tissue response and in vivo degradation of selected polyhydroxyacids: polylactides (PLA), poly(3-hydroxybutyrate), (PHB), and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerates) (PHB/PHV) // J.Biomed. Mater.Res. — 1993. — V.27. — P. 1135-1148.
10. *Haney A.F.* Removal of surgical barriers of expanded polytetrafluoroethylene at second-look laparoscopy was not associated with adhesion formation. // Fertile. Steril. — 1997. — Vol. 68. — P. 721-723.
11. *Hitoshi Sashiwa, Sei-ichi Aiba.* Chemically modified chitin and chitosan as biomaterials // Progress in Polymer Science. — 2004. — Vol. 29. — P. 887-923.
12. *Kaneko Y., Hirata Y., Achiwa I., et al.* Adhesion barrier reduces postoperative adhesions after cardiac surgery // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. — 2012. — Vol.20. — P. 257-262.
13. *Lodge A., Wells W., Backer C., et al.* A novel bioresorbable film reduces postoperative adhesions after infant cardiac surgery // The Annals Thorac Surgery. — 2008. — Vol. 86 (2). — P. 614-621.
14. *Qu X-H., Wu Q., Chen G.-Q.* In vivo study on hemocompatibility and cytocompatibility of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate). // J. Biomater Sci. Polymer Edm. — 2006. — Vol. 17 (10). — P. 1107-1121.

Информация об авторах: Насонова Марина Владимировна — научный сотрудник, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, e-mail: mv-nas@mail.ru; Лузгарев Сергей Валентинович — старший научный сотрудник, к.х.н.; Бурого Андрей Юрьевич — ведущий научный сотрудник, к.м.н.; Доронина Нина Васильевна — ведущий научный сотрудник, д.б.н.; Ежов Владимир Александрович — старший научный сотрудник, к.т.н.; Кудрявцева Юлия Александровна — заведующий лабораторией, д.б.н., e-mail: yukemcard@mail.ru

© МЕРИНОВА Н.И., КОЗЛОВА Н.М., КОЛЕСНИЧЕНКО Л.С., СУСЛОВА А.И., ЯСЬКО М.В., ЕГОРОВА И.Э., БАХТАИРОВА В.И., БУЛАВИНЦЕВА О.А., ЛЕОНОВА З.А. — 2013
УДК 612.015.11:616.37-002

МАЛОНОВЫЙ ДИАЛЬДЕГИД И СИСТЕМА ГЛУТАТИОНА В КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Надежда Иннокентьевна Меринова, Наталия Михайловна Козлова, Лариса Станиславовна Колесниченко, Антонина Ильинична Суслова, Михаил Владимирович Ясько, Ирина Эдуардовна Егорова, Вера Ильинична Бахтаирова, Ольга Алексеевна Булавинцева, Зоя Алексеевна Леонова.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии, зав. — д.м.н. Н.М. Козлова, кафедра химии и биохимии, зав. — д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко)

Резюме. При обострении хронического панкреатита независимо от длительности заболевания установлено повышение уровня малонового диальдегида в плазме и снижение концентрации восстановленного глутатиона (GSH) в эритроцитах. В плазме крови у пациентов с длительностью заболевания от 2 до 10 лет определено повышение концентрации GSH и активности глутатионтрансферазы. В эритроцитах крови при длительности заболевания от 2 до 5 лет сохранена активность глутатионпероксидазы и повышена активность глутатиоредуктазы, при длительности заболевания от 6 до 15 лет активность глутатионпероксидазы снижается и стабилизируется активность глутатиоредуктазы.

Ключевые слова: хронический панкреатит, глутатион, малоновый диальдегид.

MALONDIALDEHYDE AND GLUTATHIONE ANTIOXIDANT PROTECTION IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH AN EXACERBATION OF CHRONIC PANCREATITIS DEPENDING ON THE DURATION OF THE DISEASE

N.I. Merinova, N.M Kozlova, L.S. Kolesnichenko, A.I Suslova, M.V. Jasko, I.E Egorova, V.I Bahtairova, O.A Bulavintseva, Z.A Leonova
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. In the erythrocytes a reduction of concentration of reduced glutathione (GSH), increased products of malondialdehyde in plasma was determined in patients with an exacerbation of chronic pancreatitis irrespective of the duration of the disease. Increased GSH concentration and activity of glutathione transferase were revealed in plasma, except for the group with disease duration of 10-14 years. In the group with duration of 2-5 years the activity of glutathione peroxidase in erythrocytes was preserved and the activity of glutathione reductase in the erythrocytes was increased. In the erythrocytes a reduction of activity of glutathione peroxidase was determined in patients with chronic pancreatitis with a disease duration of 6-15 years.

Key words: chronic pancreatitis, glutathione, malondialdehyde.

Несмотря на достижения в области диагностики и фармакотерапии хронического панкреатита (ХП), проблема этого заболевания на сегодняшний день является одной из самых сложных и актуальных в гастроэнтерологии. Между тем, патогенез ХП во многом остается неясным, недостаточно эффективны применяемые методы лечения. В последнее время большую роль в патогенезе ХП отводят активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), ведущих к повреждению мембран панкреатитов. Продукты свободнорадикального перекисного окисления блокируют экзоцитоз в клетках ацинусов поджелудочной железы, что приводит к аутофагии, кринофагии, попаданию ферментов в межклеточное пространство, а вследствие этого — дегрануляции тучных клеток, воспалению из-за хемотаксиса и боли [1,5]. В противовес свободнорадикальным процессам в организме существуют антиоксидантные системы (АОС), направленные на сохранение и поддержание гомеостаза в организме. Система глутатиона представляет одну из самых мощных АОС клетки, взаимодействующих со свободными радикалами [3]. При хроническом панкреатите комплексного исследования системы глутатиона отдельно в плазме и в эритроцитах (ЭР) крови ранее не проводилось.

Целью нашей работы было комплексное определение сдвигов в системе глутатиона отдельно в ЭР и в плазме крови у больных с обострением ХП средней степени тяжести в зависимости от длительности заболевания.

Материалы и методы

Было обследовано 70 больных с ХП в фазе обострения, средней степени тяжести с болевым синдромом. В зависимости от длительности заболевания выделено 3 группы: группа 1 — длительностью 2-5 лет (n=28), группа 2 — длительностью 6-9 лет (n=22), группа 3 — длительностью 10-15 лет (n=20). Группу клинического сравнения (ГКС) составили 23 практически здоровых человека. Медиана возраста — 49,1 [38-55] лет. Длительность заболевания у всех больных была свыше 2 лет. В лизатах эритроцитов (ЭР) и плазме крови определяли восстановленный глутатион (GSH) и активность ферментов глутатионтрансферазы (ГТ), глутатиоредуктазы (ГР), глутатиопероксидазы (ГПО) стандартными спектрофотометрическими методами. Определение МДА в плазме исследовалось по методу J. Stocks и соавт. (1974).

Статистическую обработку проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ Microsoft Excel и Statistica for Windows^{sp} (версия 8, 2007 г). Проверка характера распределения значений в выборке проводилась с помощью теста Shapiro-Wilk's. Так как распределение признаков не подчинялось закону нормального распределения, использовались непараметрические методы статистического анализа. Данные представлены как Me [0,25; 0,75]. Статистическую значимость различий определяли по критерию u-Манна-Уитни. Показатели считали значимыми при p<0.05.

Результаты и обсуждение

В плазме крови (табл. 1) наиболее высокие показатели МДА выявлены у больных ХП при длительности заболевания 6-9 лет с повышением на 216% ($p < 0,001$), однако, статистически значимых различий с группой 1 не получено. В группе с длительностью заболевания 10-15 лет уровень МДА повышен на 50% ($p < 0,002$), что значимо ниже, чем в первые 9 лет заболевания ($p < 0,05$).

При исследовании системы глутатиона в плазме крови (табл. 1) при обострении ХП отмечено повыше-

ложения, что с увеличением длительности заболевания ХП процессы воспаления постепенно стихают и сменяются процессами фиброза ПЖ.

При исследовании системы глутатиона в эритроцитах (табл. 2) определено снижение GSH в группе 1 и в группе 2 на 20% ($p < 0,005$), при длительности заболевания более 10 лет — на 15% ($p < 0,04$). Дефицит этого SH-содержащего трипептида в эритроцитах может свидетельствовать о напряжении антиоксидантной защиты, выступая в качестве наиболее раннего показателя усиления окислительных процессов в клетках и может способствовать прогрессированию заболевания.

Таблица 1

Система глутатиона и уровень МДА в плазме крови у больных с хроническим панкреатитом средней степени тяжести в фазе обострения в зависимости от длительности заболевания (медиана, нижний и верхний квартиль)							
№	Группы	n	GSH	ГТ	ГПО	ГР	МДА
1	Группа 1	28	19 (13-35)	0,37 (0,28-0,47)	2,6 (1,4-4,7)	0,31 (0,23-0,38)	28 (20-36)
	p — группа 1 и ГКС		0,01**	0,02	0,4	0,9	0,002**
	% — группа 1 и ГКС		+58	+28			+141
2	Группа 2	22	24 (12-36)	0,34 (0,29-0,44)	3,3 (1,4-4,5)	0,28 (0,18-0,43)	36,7 (17-58)
	p — группа 2 и ГКС		0,002***	0,04	0,9	0,4	0,001***
	% — группа 2 и ГКС		+100	+17			+216
3	Группа 3	20	12 (12-24)	0,35 (0,26-0,49)	2,6 (1,06-4,06)	0,28 (0,22-0,42)	17,4 (14,5-19)
	p — группа 3 и ГКС		0,4	0,07	0,2	0,7	0,002
	% — группа 3 и ГКС						+50
4	ГКС	23	12 (12-18)	0,29 (0,23-0,31)	2,8 (2,4-3,1)	0,29 (0,26-0,34)	11,6 (3,9-21,3)

GSH - глутатион (мкмоль/л); ГТ - глутатионтрансфераза (нмоль/мин на 1 мг белка);
ГПО - глутатионпероксидаза (нмоль/мин на 1 мг белка);
ГР - глутатионредуктаза (нмоль/мин на 1 мг белка).

Примечание: * — обозначена статистическая значимость различий показателей между группами 1 и 2; ** между группами 1 и 3; *** между группами 2 и 3 ($p < 0,05$).

ние GSH в группе 1 и группе 2 на 58% ($p < 0,01$) и 100% ($p < 0,02$), повышение активности ГТ на 28% ($p < 0,02$) и 17% ($p < 0,04$) соответственно, вследствие выхода из клетки, обусловленного повреждением клеток поджелудочной железы или повышением проницаемости сосудов [3]. Однако, статистически значимых различий между группой 1 и группой 2 не получено. Активность ГР, ГПО в плазме была стабильна, вероятно всего, вследствие большей молекулярной массы, чем ГТ. Полученные результаты свидетельствуют в пользу предпо-

от 10 до 15 лет — на 31%, что, возможно, связано с дефицитом селена, который в последнее время считается важным аспектом развития панкреатита на фоне нарушения утилизации и абсорбции микроэлемента вследствие дефицита пищеварительных ферментов при ХП и соблюдения пациентами диетических рекомендаций, в которых ограничены продукты, богатые селеном [2, 4]. Снижение глутатионпероксидазной активности может приводить к накоплению свободных радикалов и усугублять развитие окислительного стресса с негативным влиянием на клетки и ткани.

Таблица 2

Система глутатиона в эритроцитах крови у больных с хроническим панкреатитом средней степени тяжести в фазе обострения (медиана, нижний и верхний квартиль)						
№	Группы	n	GSH	ГТ	ГПО	ГР
1	Группа 1	28	1,27 (1,03-1,5)	5,6 (4,5-7,3)	13,7 (6-19,6)	2,8 (1,9-3,99)
	p — группа 1 и ГКС		0,001	0,8	0,07*	0,02*
	% — группа 1 и ГКС		-20			+30
2	Группа 2	22	1,27 (0,96-1,46)	4,94 (4,4-7,2)	12,9 (4,6-16,5)	2,24 (1,45-3,5)
	p — группа 2 и ГКС		0,003***	0,5	0,01***	0,6
	% — группа 2 и ГКС		-20		-21	
3	Группа 3	20	1,34 (0,97-1,43)		11,3 (4,3-14,2)	1,9 (1,1-3,06)
	p — группа 3 и ГКС		0,001	0,2	0,001**	0,6
	% — группа 3 и ГКС		-15		-31	
4	ГКС	23	1,58 (1,31-1,62)	5,9 (4,62-6,27)	16,4 (13,5-20,2)	2,15 (2,88-3,38)

GSH - глутатион (мкмоль/л); ГТ - глутатионтрансфераза (нмоль/мин на 1 мг белка); ГПО - глутатионпероксидаза (нмоль/мин на 1 мг белка); ГР — глутатионредуктаза (нмоль/мин на 1 мг белка).

Примечание: * — обозначена статистическая значимость различий показателей между группами 1 и 2;

** между группами 1 и 3; *** между группами 2 и 3 ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные нами результаты указывают, что на момент диагностики заболевания имеются признаки активного окислительного стресса, сопровождающегося в первые годы адаптивными компенсаторными изменениями глутатионовой системы в ЭР, а в последующие годы течение заболевания характеризуется механизмами дезадаптации и дисбалансом глутатионпероксидазной активности, что способствует прогрессированию заболевания. Изменения системы глутатиона в плазме крови отражают интенсивность воспалительной реакции при обострении ХП и свидетельствуют в пользу предположения, что с увеличением длительности заболевания ХП процессы воспаления постепенно стихают и сменяются процессами фиброза ПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Барабой В.А. Механизмы стресса и перекисное окисление липидов // Успехи современной биологии. — 1991. — Т. 111. № 6. — С. 923-932.
- 2 Барабой В.А., Шестакова Е.Н. Селен в питании человека // Украинский био-

химический журнал. — 2004. — Т. 76, № 1. — С. 23-31.

3 Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона // Биомедицинская химия. — 2009. — Т. 55. Вып. 3. — С.255-277.

4 Фадеев Г.Д., Дубров К.Ю. Селеносодержащие препара-

ты в лечении больных хроническим панкреатитом // Частная гастроэнтерология — 2010. — №5 (55). — С. 69-74.

5 McCloy R. Chronic pancreatitis at Manchester, UK. Focus on antioxidant therapy // Digestion — 1998. — Vol. 59. Suppl. 4. — P. 36-48.

Информация об авторах: Меринова Надежда Иннокентьевна — аспирант, e-mail: nadezda.ova@mail.ru; Козлова Наталия Михайловна — д.м.н., заведующий кафедрой, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952) 243433, e-mail: natkova@yandex.ru; Колесниченко Лариса Станиславовна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, e-mail: kolesnichenkols@mail.ru; Сулова Антонина Ильинична — к.м.н., доцент; Яско Михаил Владимирович — к.м.н., доцент; Егорова Ирина Эдуардовна — к.м.н., старший преподаватель; Бахтаирова Вера Ильинична — к.м.н., доцент; Булавицева Ольга Алексеевна — к.м.н., старший преподаватель; Леонова Зоя Алексеевна — к.м.н., ассистент.

© ЧМЕЛЕВСКАЯ Н.В., ИЛЛАРИОНОВА Е. А., ФЕДОРОВА Г.А. — 2013
УДК 543.544.943.3.068.7:615.07

ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ В АНАЛИЗЕ ТАБЛЕТОК «ПИКАМИЛОН»

Наталья Владимировна Чмелевская¹, Елена Анатольевна Илларионова¹, Галина Афанасьевна Федорова²
(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; ²Лимнологический институт Сибирского отделения РАН, директор — д.х.н., акад. РАН М.А. Грачев)

Резюме. Предложены оптимальные условия количественного анализа таблеток «Пикамилон» 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 5 до 40%; 700 мкл 40% ацетонитрила при скорости потока 150 мкл/мин и температуре 35°C. Относительная ошибка определения по предложенной методике для составила не более 2,04%.

Ключевые слова: пикамилон, метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, градиент, ацетонитрил, лития перхлорат.

HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY ANALYSIS OF THE TABLETS «PYCAMILON»

N. V. Chmelevskaya¹, E. A. Illarionova¹, G.A. Fedorova²
(¹Irkutsk State Medical University; ²Scientific Institute of Limnology, Siberian Branch of RAS, Russia)

Summary. The optimal conditions for quantitative analysis of the tablets «Pycamilon» using the high-performance liquid chromatography have been proposed. Conditions of analysis: gradient elution in the 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 5 to 40%, 700 mcl 40% acetonitrile at a flow rate of 150 ml / min and a temperature of 35°C. The relative error in the determination of the developed technique was no more than 2,04%.

Key words: pycamilon, high-performance liquid chromatography method, gradient, acetonitrile, lithium perchlorate.

Обеспечение населения высококачественными лекарственными средствами — одна из важнейших задач, стоящих перед здравоохранением и фармацевтической наукой.

Одной из главных проблем современной медицины является лечение заболеваний, связанных с нарушением мозгового кровообращения лёгкой и средней тяжести, состояний тревоги, страха, повышенной раздражительности, абстиненции у больных [1, 5].

Объектом настоящего исследования является лекарственное средство, улучшающее мозговое кровообращение: таблетки пикамилон.

Согласно нормативной документации [6] количественное определение пикамилон в таблетках проводят спектрофотометрическим методом с использованием рабочего стандартного образца (PCO). Все большее практическое значение находят хроматографические методы анализа, в том числе высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), которая обеспечивает высокую чувствительность, специфичность и экспрессность анализа.

Целью настоящей работы являлось разработка методики анализа таблеток «Пикамилон» с использованием метода 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 Silasorb SPH C18 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).

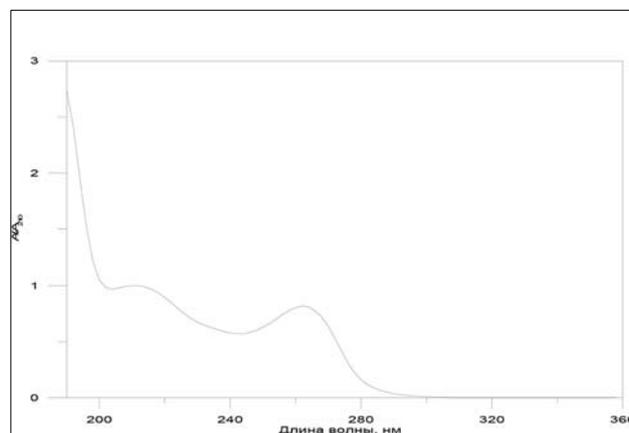


Рис. 1. Нормированный УФ-спектр пикамилон.

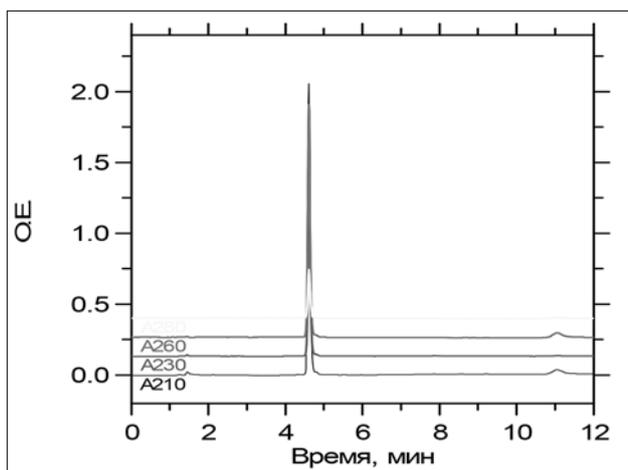


Рис. 2. Хроматограмма (ВЭЖХ) стандартного раствора пикамилона в метаноле 0,5 мг/мл.

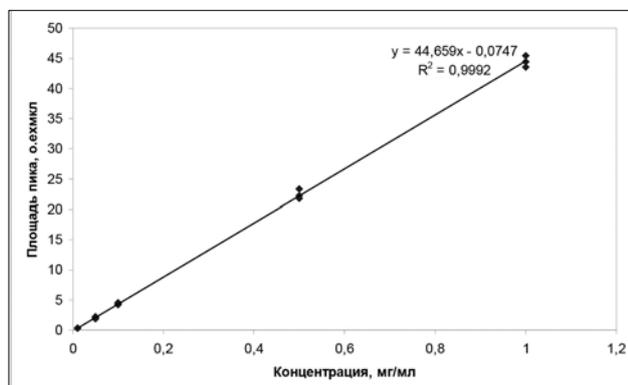


Рис. 3. Калибровочный график зависимости площади пика пикамилона от концентрации.

В качестве стандартных (контрольных) веществ была использована фармацевтическая субстанция пикамилон, содержание основного вещества в которой не ниже 98%. Для приготовления элюентов и растворения образцов использовали: ацетонитрил «о.с.ч» (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 [4]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Для ВЭЖХ анализа таблеток пикамилон был выбран обращенно-фазный вариант хроматографии. Высокоэффективная жидкостная хроматография широко используется для определения лекарственных веществ и во многих случаях альтернативы этому высокоспецифичному, универсальному, чувствительному методу нет. ВЭЖХ позволяет определять действующее вещество в присутствии специфических примесей, отличается достаточной точностью и воспроизводимостью, легко автоматизируема [3].

Использованный в работе полимерный сорбент Silasorb SPH C18 не проявляет ионообменных свойств по отношению к пикамилому, что позволило получить симметричные хроматографические пики определяемого соединения.

Подвижная фаза состояла из двух элюентов: Элюент А: 0,2 М лития перхлорат — хлорная кислота (рН 2,8); Элюент Б — ацетонитрил с линейным увеличением доли органического компонента 800 мкл

от 5 до 40% Б; 700 мкл 40% 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 (рН 2,8) и высокое содержание ионов лития улучшает хроматографирование азотсодержащих лекарственных веществ [2]. Таким образом, предложенная хроматографическая система является оптимальной для определения пикамилон.

Пик пикамилон в выбранном элюенте симметричен. Коэффициенты асимметрии, рассчитанные на уровне 10% высоты пика равен 1,24. Величина коэффициента асимметрии, близкая к единице, свидетельствует об отсутствии значимых ионообменных взаимодействий.

Методом остановки потока был записан УФ-спектр пикамилон веществ и определен его максимум поглощения. Спектр регистрировали во время хроматографического анализа после остановки потока вблизи максимума пика (интервал длин волн 190-360 нм, шаг 2 нм). В качестве базовой для пикамилон выбрана длина волны 210 нм, близкая к длине волны максимального поглощения. Нормированный УФ-спектр пикамилон приведен на рис. 1.

Длины волн максимального поглощения и детектирования пикамилон приведены в табл. 1.

Таблица 1

Длины волн максимального поглощения и детектирования пикамилон. Растворитель: MeCN- 0,2 М LiClO₄ (рН 2,8)

Определяемое соединение	I _{max} , нм	I _{min} , нм	I _{дет} , нм
Пикамилон	210, 262	244	210, 230, 260, 280

Спектральные отношения, рассчитанные как отношение площадей пиков, зарегистрированных при длинах волн I_x и I_{баз}, приведены в табл. 2.

Таблица 2

Спектральные отношения для пикамилон
Растворитель: MeCN- 0,2 М LiClO₄ (рН 2,8)

Определяемое соединение	Спектральное отношение, $R = S_x/S_{210}$		
	230	260	280
Пикамилон	0,675	0,812	0,159

Дополнительные длины волн используются для расчета спектральных отношений, применение которых существенно повышает надежность идентификации

Таблица 3

Результаты валидационной оценки методики идентификации и количественного определения пикамилон в таблетках

Параметры	Критерии валидности	Результаты испытаний
Специфичность		Методика специфична
Пригодность хроматографической системы: Эффективность колонки	не менее 2000 т.т. не более 2	3500 т.т. 1,24
Кoeffициент асимметрии пика		
Прецизионность: Сходимость таблетки 0,02 г таблетки 0,05 г Воспроизводимость таблетки 0,05 г таблетки 0,02 г	RSD ≤ 2,0% RSD ≤ 2,0%	RSD = 1,14% RSD = 1,61% RSD = 1,81% RSD = 1,96%
Правильность таблетки 0,02 г таблетки 0,05 г	$t_{выч} < t_{таб}$ ($t_{таб} = 2,45$), n=7	$t_{выч} = 0,73$ $t_{выч} = 0,88$
Линейность результатов	$r \geq 0,990$	$r = 0,9992$ $y = 44,659x - 0,0747$
Стабильность раствора	индивидуально	одни сутки

Результаты количественного определения таблеток пикамилон методом ВЭЖХ

Лекарственная форма, № серии	Найдено, \bar{O} , г	Метрологические характеристики (n=7, p=95%)						
		\bar{O} , %	S ²	S	S \bar{O}	DX, %	E%	S _r
Таблетки пикамилон по 0,02 г (с. 110609)	0,0198	99,40	4,800	2,191	0,827	2,02	2,04	0,02
Таблетки пикамилон по 0,05 г (с. 830909)	0,0497	99,40	3,280	1,811	0,683	1,67	1,68	0,02

пиков на хроматограмме (рис. 2).

Время удерживания пикамилон составляет 4,8 мин соответственно.

Количественное определение таблеток пикамилон проводили методом внешнего стандарта. В качестве образца сравнения использовали фармацевтическую субстанцию пикамилон, перекристаллизованную из спирта метилового, содержание основного вещества в которой не ниже 99,9%. Расчеты выполняли с использованием компьютерного программного обеспечения «МультиХром» (ЗАО «Амперсенд» г. Москва).

Линейность метода оценивали, анализируя раствор модельной смеси с различными концентрациями пикамилон (рис. 3). Метод характеризуется хорошей линейностью с коэффициентом корреляции 0,9992 для пикамилон в диапазоне концентраций 0,125-1,00 мг/мл.

Найденные условия использованы для разработки методики анализа пикамилон в таблетках.

На примере модельных смесей таблеток пикамилон с тремя уровнями концентраций (от 80 до 120%) от заявленного количества в лекарственной форме проведена валидационная оценка разработанной методики (табл. 3). Данные табл. 3 свидетельствуют о пригодности предложенной методики. Методика количественного определения таблеток пикамилон по 0,02 и 0,05 г методом ВЭЖХ. Точную навеску растертых таблеток пикамилон (около 0,0500 г) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл спирта метилового, взбалтывают в течение 20 мин и обрабатывают

на УЗ-бане в течение 10 мин, затем доводят этим же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. Исследуемый раствор вводят в колонку в объеме 2 мкл. Хроматографируют анализируемый раствор в следующих условиях: градиентное элюирование в системе 0,2 М лития перхлорат — хлорная кислота (рН 2,8) — ацетонитрил с линейным увеличением доли органического компонента 800 мкл от 5 до 40%; 700 мкл 40%; 1500 мкл от 40 до 55%, 600 мкл от 55 до 100%, 100 мкл 100%, 150 мкл/мин, при температуре 35 °С.

Результаты количественного определения таблеток пикамилон и циннаризина, найденные по методике ВЭЖХ, приведены в табл. 4.

Из представленных данных видно, что относительная ошибка определения по разработанной методике не превышает 2,04%.

Таким образом, нами предложены условия количественного определения таблеток «Пикамилон», используя метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детекцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анцыперов В.В. Повышение эффективности формирования двигательного навыка под влиянием приема препарата «Пикамилон» // Вестник Московского университета МВД России. — 2008. — № 2. — С. 145-147.
2. 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.
3. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.
4. Кожанова Л.А., Федорова Г.А., Барам Г.И. Определение водо- и жирорастворимых витаминов в поливитаминных препаратах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. // Журнал аналитической химии. — 2002. — Т.57. № 1. — С. 49-54.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 15 изд., перераб., испр. и доп. — М.: Новая Волна, 2005. — 1200 с.
6. Пикамилон таблетки 20 мг и 50 мг. Фармакоп. ст. предпр. ЗАО «НПК ЭХО» 42-0290-1295-06. — 10 с.

Информация об авторах: Чмелевская Наталья Владимировна — аспирант кафедры;

Илларионова Елена Анатольевна — 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; Федорова Галина Афанасьевна — руководитель группы, старший научный сотрудник, к.х.н.

© БУТАВИН Н.Ю., ЗУБАРЕВА Г.М. — 2013

УДК: 54-145.2+548.75:615.2

ВЛИЯНИЕ ГЛИЦИНА, АЛАНИНА И ИХ СМЕСИ НА ВОДНЫЙ КОМПОНЕНТ МОДЕЛЬНЫХ РАСТВОРОВ

Никита Юрьевич Бутавин, Галина Мефодьевна Зубарева

(Тверская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. М.Н. Калинин, кафедра химии и биохимии, зав. — д.б.н., проф. Г.М. Зубарева)

Резюме. Многочисленные биологические эффекты аминокислот в клетке и тканях связаны с их количественным и качественным составом. Это влияет на функциональную активность клетки, свойства биологических мембран отдельных органов и их систем, или может вызвать соответствующие изменения структурного состояния водного компонента биологической системы. Задачей исследования было: изучить влияние глицина и аланина, а так же их смеси на структурное состояние воды в их модельных растворах. В качестве исследуемых жидкостей использовали дважды перегнанную деионизованную воду, 1N растворы глицина, аланина. Растворы аминокислот готовили непосредственно перед снятием спектра в кварцевой посуде быстрым последовательным десятикратным разбавлением исходных растворов до 10¹⁶ раз. ИК-спектроскопию проводили на АПК «ИКАР», представляющий собой девятиканальный спектроанализатор, регистрирующий показатели пропускания ИК-излучения в девяти широких диапазонах, и Nicolet IS10 при длине волны 3600-963 см⁻¹. Обработка результатов измерения проводилась в программных средах Omnic и Matlab. Из полученных результатов можно заключить, что в водных растворах аланина

и глицина происходит упрочнение водородных связей между молекулами воды, за счет увеличения энергии связей ОН-групп. Водная составляющая модельных растворов аминокислот по-разному изменяется при разведении исследуемых веществ. Вероятно, данное явление связано с процессами образования и распада гигантских кластеров, определяющих жидкокристаллическое состояние водных систем. Анализ спектральных линий смешанного водного раствора глицина и аланина подтверждает отсутствие изменения числа частиц за счет взаимодействия исследуемых веществ.

Ключевые слова: модельные растворы, инфракрасная спектроскопия, аминокислоты, малые и сверхмалые концентрации

THE EFFECTS OF GLYCINE, ALANINE AND THEIR MIXES ON THE WATER COMPONENT OF TEST SOLUTIONS

N.Y. Butavin, G.M. Zubareva
(Tver State Medical Academy, Russia)

Summary. Numerous biological effects of amino acids in cells and tissues are connected with their quantitative and qualitative composition. This affects the functional activity of the cell, the properties of the biological membranes in certain organs and systems and may cause proper changes in the structural state of the biosystem water component. The main research task was to study the effects of glycine and alanine as well as their mixes on the structural state of the water in their test solutions. We used ddH₂O, IN glycine and alanine solutions as liquids under study. The test samples had been made in fused silica flasks by tenfold diluting of initial solutions to 10⁻¹⁶ times shortly before spectrum taking. Infrared spectroscopy was performed with the help of HSC "IKAR" which is a nine-zoned spectrum analyzer registering infrared light transmission indices in nine wide ranges and Nicolet IS 10 with wavelength 3600 — 963 cm⁻¹. The analysis of measurement results was made in software environments Omnic and Matlab. Based on the obtained results we came to the conclusion that in water solutions of alanine and glycine there is reinforcement of hydrogen bonding between water molecules due to the increase in bonding energy of OH-groups. The water component of amino acid test solutions changes variously at dilution of substances under study. Presumably this phenomenon is connected with the process of formation and destruction of giant clusters responsible for liquid-crystal state of water systems. The analysis of spectral lines of mixed water solution of glycine and alanine proves the lack of changes in the amount of particles due to interaction of the analyzed substances.

Key words: test solutions, aminoacids, infrared spectroscopy, low and ultra-small doses.

Аминокислоты относятся к классу органических афолитов, их молекулы содержат одновременно карбоксильные и аминогруппы. Специфичность каждой аминокислоты определяется строением углеводородного радикала.

Исследованию физико-химических свойств водных растворов аминокислот посвящен ряд работ [6,3].

Существуют литературные данные, посвященные изучению влияния аминокислот на структурное состояние воды [8,9]. Авторы работы [9] используют произведение Уальдена (произведение величины вязкости и проводимости при бесконечном разбавлении раствора) для оценки влияния аминокислот на водный компонент. В них показано, что большинство аминокислот обладают умеренной способностью разрушать структуру водных сред. С нашей точки зрения представляло определенный интерес изучить изменения структурного состояния воды в водных растворах глицина и аланина с использованием ИК-спектроскопии.

Цель работы: изучить влияние глицина, аланина и их смеси на водный компонент модельных растворов.

Материалы и методы

В качестве исследуемых жидкостей использовали дважды перегнанную деионизованную воду, 1N растворы глицина (Гли) (50046 Sigma, SID 24873323), аланина (Ала) (05129 Sigma, SID 24845820).

Для исследования нами применялись аппаратно-программный комплекс «Икар» и ИК-спектрометр с Фурье преобразованием Nicolet IS10.

Анализируемые образцы готовили непосредственно перед снятием спектра в кварцевой посуде, быстрым последовательным десятикратным разбавлением исходных растворов от 10¹ до 10¹⁶ раз. Для проведения спектрометрии использовался аппаратно-программный комплекс «ИКАР» разработанный сотрудниками ТГМА совместно с НИИ-2 Министерства обороны РФ, представляющий собой девятизонный спектроанализатор. Спектрометр сертифицирован как новый тип измерителя (сертификат № 5745 от 20.11.1998 г.), который позволяет регистрировать показатели пропускания ИК-излучения после их многократного определения в девяти широких диапазонах в кюветах из хлористо-бромидного

и йодисто-бромидного таллия (KRS). В процессе анализа в кювету аппаратной части системы помещали 20 мкл полученного раствора и проводили многократные измерения коэффициентов пропускания в течение 30 с [2]. За один цикл осуществляли около 300 измерений коэффициентов пропускания и в каждом из девяти диапазонов частот рассчитывали значения дисперсий, характеризующих флуктуацию инфракрасного спектра [7]. Полученные результаты обрабатывались методом линейного дискриминантного анализа в вычислительной среде интегрированной системы расчетов MATLAB (лицензия №1462295). Предварительно было отмечено, что в каждом интервале длин волн наблюдалось нормальное распределение величин флуктуаций. Это дало возможность по девяти значениям дисперсий, определенных на исследуемых частотах спектра, количественно охарактеризовать состояния воды в присутствии сверхмалых количеств исследуемых веществ по сравнению с эталоном (бидистиллированная вода) с помощью критерия Махаланобиса, учитывающего корреляционные связи между коэффициентами пропускания и их дисперсиями [6]. В результате по величине отношений критерия «эталон — раствор» определяется близость (принадлежность) спектральной характеристики раствора к эталону.

Преобразование Фурье осуществляли с помощью Nicolet IS10 на компьютере в программной среде OMNIC.

Результаты и обсуждение

На первом этапе работы нами была проведена ИК-спектрометрия с Фурье преобразованием водных 1M растворов глицина, аланина а так же их смеси. Результаты спектрографии представлены на рис.1.

Все изучаемые растворы имеют интенсивную полосу поглощения в области 3000-3600 см⁻¹, характеризующую валентные колебания гидроксильной группы воды [5,1]. В ИК-спектрах водных растворов глицина и аланина проявляются пики в области около 3100-3150 см⁻¹, что свидетельствует об увеличении энергетики водородной связи и структурировании воды. При длине волны 1620см⁻¹ наблюдаются характерные для деформационных колебаний воды пики, незначительно отлича-

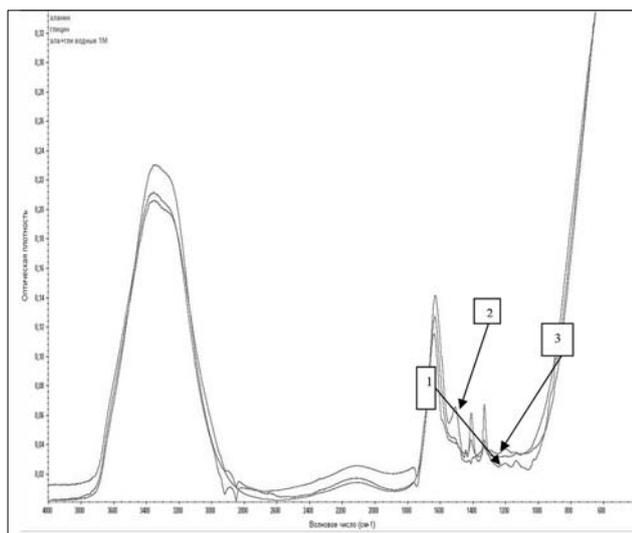


Рис. 1. Огибающие ИК-спектров водных 1N водных растворов аланина (1), глицина (2) и их смеси (3).

ющиеся по интенсивности для исследуемых растворов. Различие в интенсивности максимумов 3100 см^{-1} — 3500 см^{-1} и 1620 см^{-1} для водных растворов глицина, по сравнению с растворами аланина, не значительно, что показывает сходное упорядочивающее действие аминокислот на структуру воды.

На следующем этапе работы было проведено исследование водного раствора глицина и аланина, полученного путем смешивания равных количеств 1N растворов исследуемых аминокислот.

В ИК-спектре этой смеси наблюдается наложение спектральных полос исследуемых аминокислот, при этом в спектре не происходило исчезновения полос поглощения, отвечающих одному из компонентов, как и не образовывалось новых спектральных полос, которые характеризовали бы образование новой связи, что говорит об отсутствии химических реакций взаимодействия данных веществ.

Анализ разведенных образцов аминокислот проводили с использованием АПК «ИКАР». Полученные данные показателей пропускания и их дисперсий обрабатывали методами многомерного анализа с вычислением критерия Махаланобиса.

Установлено (рис.2), что для глицина анализируемый показатель изменяется волнообразно с достижением максимальных значений при разведении в 10^{16} .

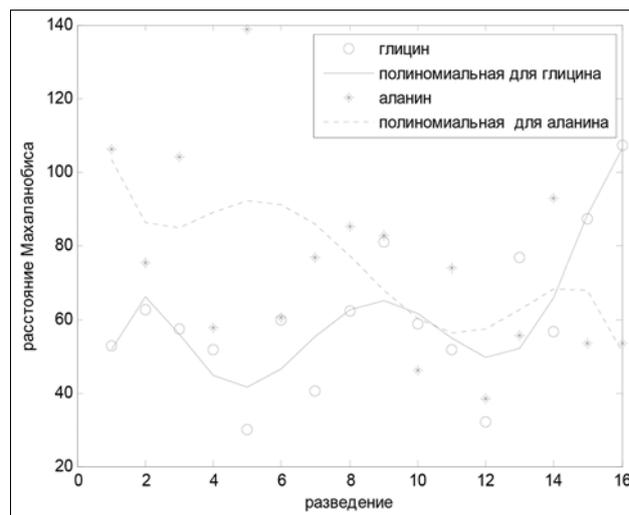


Рис. 2. Графики и их полиномиальная аппроксимация изменения расстояния Махаланобиса водных систем при разведении 1N раствора глицина и аланина.

Разведения раствора аланина приводят к постепенному снижению критерия Махаланобиса, для которой минимальное значение исследуемой величины определено при максимальном разведении.

Для данных аминокислот установлено, что исходные концентрации, а так же одинаковое разведение растворов ($10^5, 10^{16}$) вызывают разнонаправленное изменение структурного состояния водной основы растворов, что подтверждается величинами критерия Махаланобиса. Можно предположить, что в этом случае регистрируется неустойчивое состояние водной основы, которое согласно литературным данным возникает в тонких слоях жидкостей [4,7].

Таким образом, анализ ИК-спектров водных растворов исследуемых аминокислот показывает, что в растворах аланина и глицина происходит упрочнение водородных связей между молекулами воды, за счет увеличения энергии связей ОН-групп. Анализ спектральных линий смешанного водного раствора глицина и аланина подтверждает отсутствие изменения числа частиц за счет взаимодействия исследуемых веществ. Установлено, что водная составляющая модельных растворов аминокислот по-разному изменяется при разведении исследуемых веществ. Вероятно, данное явление связано с процессами образования и распада гигантских кластеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. — М.: ИЛ, 1963. — 5190 с.
2. Карганов А.В., Плигин А.М., Зубарева Г.М., Шматов Г.П. Способ исследования биологических жидкостей и устройство для его осуществления. Патент Р.Ф. № 2137126 Б.И. 1999. № 25. — С. 510.
3. Май Л.А. Область существования амфолитов и цвиттерионов // Изв. АН Латв. ССР. — 1985. — №1. — С.70-72.
4. Пономарев О.А., Закирьянов Ф.К., Терпугов Е.Л., Фесенко Е.Е. Поглощение ИК-излучения тонким слоем воды // Биофизика. — 2001. — Т. 46. — С. 402-407.
5. Раишес Я.В. Об основах применения инфракрасной спектроскопии в органической химии. — Ташкент: Изд-во АН Узбекской ССР, 1963. — 56 с.

6. Симчера В.М. Методы многомерного анализа статистических данных. — М.: Финансы и статистика, 2008. — 400 с.
7. Фаттахов С.Г., Алексеева О. М., Бурлакова Е.Б., Коновалов А.И. Влияние водных растворов мелафена в широком диапазоне концентраций на микродомены фосфолипидной мембраны // Доклады Академии наук. — 2011. — Т. 439. — Вып. 4. — С. 548-550.
8. Фесенко Е.Е., Терпугов Е.Л. О необычных спектральных свойствах воды в тонком слое // Биофизика. — 1999. — Т. 44. — С. 5-9.
9. Lutz O., Vrachopoulou M., Groves M. Use of the walden product to evaluate the effect of amino acids on water structure // J. Pharm. and Pharmacol. — 1994. — V. 46. №9. — P. 698-703.

Информация об авторах: Зубарева Галина Мефодьевна — д.б.н., профессор, заведующий кафедрой, 170100 г. Тверь, ул.Советская, д.4, e-mail: gmzubareva@yandex.ru; Бугавин Никита Юрьевич — аспирант кафедры, e-mail: nikitabutavin@gmail.com

РЕТИКУЛЯРНАЯ СТРОМА ТОЛСТОЙ КИШКИ ЧЕЛОВЕКА

Николай Станиславович Горбунов^{1,2}, Михаил Николаевич Мишанин¹, Анатолий Антонович Залевский¹,
Андрей Николаевич Русских¹, Юлия Александровна Шеховцова¹, Наталья Николаевна Клак¹,
Дмитрий Николаевич Горбунов¹, Анна Дмитриевна Шабоха¹

(¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор — д.м.н., профессор И.П. Артюхов, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, зав. — д.м.н., профессор Н.С. Горбунов, ²НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор, чл.-корр. РАМН В.Т. Манчук)

Резюме. В работе представлены анатомические особенности строения ретикулярной стромы толстой кишки человека. Исследование проведено на материале от 15 трупов людей мужского и женского пола I периода зрелого возраста (21-35 лет) через 12-20 часов после смерти. Проведены гистологический, гистохимический методы исследования и растровая электронная микроскопия. Проведенное исследование показало, что ретикулярная строма образует целостный каркас стенки толстой кишки, и локализуется в собственной пластинке слизистой оболочки — вокруг кишечных крипт, в мышечной оболочке — вокруг гладкомышечных клеток, в серозной оболочке — на границе с мезотелием, вокруг сосудов и нервных окончаний. Ретикулярная строма обеспечивает тонкое взаимодействие между эпителиальными и мышечными клетками с одной стороны и коллагеново-эластическим каркасом — с другой.

Ключевые слова: толстая кишка, ретикулярная строма, морфометрия.

RETICULAR STROMA OF HUMAN COLON

N.S. Gorbunov^{1,2}, M.N. Mishanin¹, A.A. Zalevskiy¹, A.N. Russkikh¹, Yu.A. Shehovtsova¹,
N.N. Klak¹, D.N. Gorbunov¹, A.D. Shabokha¹

(¹Valentin Voyno-Yasenetsky's Krasnoyarsk State Medical University;
²Medical Research Institute for Northern Problems of Medical Sciences)

Summary. The article presents the anatomical structures of the reticular stroma of human colon. The study was conducted on material from 15 corpses of people, male and female first period of mature age (21-35 years) 12-20 hours after death. Were performed histological, histochemical methods and scanning electron microscopy. The study showed that the reticular stroma forms a coherent frame wall of the large intestine, and are located in the lamina propria of the mucous membrane — around the intestinal crypts, in the muscular layer — around the smooth muscle cells in the serosa — on the border with the mesothelium around the vessels and nerve endings. Reticular stroma provides a subtle interplay between the epithelial and muscle cells on one side and a collagen-elastic frame with another.

Key words: colon, reticular stroma, morphometry.

Ретикулярная строма органов выполняет опорную и защитную функции, обеспечивает трофику клеток и влияет на направление их дифференцировки. Важность изучения особенностей строения ретикулярной стромы связана также и с тем, что в патогенезе различных заболеваний ведущую роль отводят не только клетке, но и ее окружению.

В этой связи широкое распространение приобретают такие факторы патогенности микроорганизмов, как липосахариды их наружной мембраны, которые обладают свойством взаимодействовать с элементами ретикулярной стромы [1]. Это нарушает целостность эпителиального покрова, так как эпителиоциты утрачивают контакт с базальной мембраной и слущиваются. Это приводит к образованию микродефектов на поверхности слизистой оболочки [6]. Исследования П.П. Потехина, А.Г. Кочеткова показали, что при эрозивно-язвенном процессе в слизистой оболочке толстой кишки менее всего маркируется коллаген IV типа (локализуется в ретикулярных волокнах), находящийся в тесном контакте через ламинин с эпителиоцитами и определяется структурное рассогласование клеток эпителия с перикрипальными фибробластами [3].

В.И. Архипенко и Л.В. Гербильский рассматривают ретикулярную строму, как системообразующие элементы органов, поскольку они участвуют в межтканевых взаимодействиях и обеспечивают интеграцию различных тканей в единую органную систему [2]. Нарушение строения и функции ретикулярной стромы приводит к серьезным последствиям для организма [4, 5].

Таким образом, роль ретикулярной стромы в патогенезе заболеваний важна, а изучение их особенностей строения является перспективным исследованием, по-

зволяющим выявить новые закономерности взаимоотношения макро- и микроорганизма, варианты морфологической предрасположенности и разработать систему профилактики и лечения.

Материалы и методы

Исследование особенностей строения ретикулярной стромы толстой кишки проведено на материале от 15 трупов людей мужского и женского пола I периода зрелого возраста (21-35 лет) через 12-20 часов после смерти. Для решения поставленной цели использовались такие морфологические методы исследования, как гистологический, гистохимический и растровая электронная микроскопия. Объекты исследования готовились по классическим схемам морфологического исследования. Морфометрия препаратов и электронограмм осуществлялась в 10 полях зрения с подсчетом размеров, интервалов, объема, направления волокнистых и клеточных элементов ретикулярной стромы, а в основном веществе — концентрацию гликозаминогликанов и гликопротеинов по интенсивности окраски.

Исследование выполнялось с соблюдением всех этических норм (выписка из протокола №14/2011 заседания локального этического комитета КрасГМУ).

Статистическая обработка материалов на PC Intel Pentium IV, с использованием пакета Ms Excel 9,0, Statistica for Windows 6.0, Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton. Статистическая обработка данных включала определение средней арифметической, ошибки, медианы, среднего квадратического отклонения, дисперсии. Статистическая значимость межгрупповых различий оценивалась по критерию t (Стьюдента) и Манна-Уитни. При этом различия считались статистически значимыми при 95%-ом пороге вероятности ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Проведенное исследование показало, что ретикулярная строма образует целостный каркас стенки толстой кишки, и локализуется в собственной пластинке слизистой оболочки — вокруг кишечных крипт, в мышечной оболочке — вокруг гладкомышечных клеток, в серозной оболочке — на границе с мезотелием, вокруг сосудов и нервных окончаний. Ретикулярная строма обеспечивает тонкое взаимодействие между эпителиальными и мышечными клетками с одной стороны и коллагеново-эластическим каркасом — с другой.

Собственная пластинка слизистой оболочки слепой кишки представлена волокнистыми, клеточными элементами и основным веществом. Соединительнотканые волокна занимают $24,9 \pm 1,2\%$ объема. Из них коллагеновых, которые расположены в основном между криптами и направлены к просвету органа, — до $17,7 \pm 0,4\%$. Диаметр коллагеновых волокон равен $1,91 \pm 0,08$ мкм, а интервал между ними достигает $15,1 \pm 0,5$ мкм. Эластические волокна этого слоя диаметром $0,88 \pm 0,02$ мкм расположены с интервалом $14,2 \pm 0,4$ мкм как по ходу гладкомышечных клеток мышечной пластинки, так и параллельно коллагеновым волокнам, и занимают $5,3 \pm 0,2\%$ объема. Ретикулярные волокна имеют диаметр $0,71 \pm 0,01$ мкм, переплетаются между собой и располагаются в непосредственной близости к эпителиальным клеткам, принимая участие в образовании их базальной мембраны (рис. 1). На ретикулярные волокна приходится $1,84 \pm 0,01\%$ площади среза. Клеточные элементы собственной пластинки слизистой оболочки преимущественно представлены фибробластами ($14,8 \pm 1,4\%$), которые располагаются с интервалом от 3,4 до 10,5 мкм и имеют округлые ядра размером $3,1 \times 4,7$ мкм. Кроме того, здесь же встречаются единичные гладкомышечные клетки диаметром 2,0-2,5 мкм, располагающиеся с интервалом до 25 мкм, а также плазматические клетки.

Кишечные железы (крипты) слизистой оболочки слепой кишки имеют продолговатую форму с внешним диаметром $71,9 \pm 3,1$ мкм и внутренним диаметром — $12,7 \pm 0,5$ мкм и располагаются перпендикулярно к мышечной пластинке слизистой оболочки. Интервал между ними равен $44,1 \pm 3,5$ мкм, а занимаемый объем — $43,5 \pm 3,1\%$ (рис. 2).

В основном веществе собственной пластинки слизистой оболочки слепой кишки, занимающем объем $31,2 \pm 1,8\%$, выявляются гликозаминогликаны при pH=1,5-2 балла, при pH=4,1-3 балла и при pH=7-4 балла, и в небольшом количестве (1-2 балла) — гликопротеины (рис. 3).

В наружном продольном мышечном слое мышечной оболочки слепой кишки гладкомышечные клетки окружены тонкими ретикулярными волокнами, которые имеют диаметр $0,7 \pm 0,01$ мкм и располагаются с интервалами 1,5-2,0 мкм. Ретикулярные волокна в пучках первого порядка занимают $1,96 \pm 0,001\%$ объема.

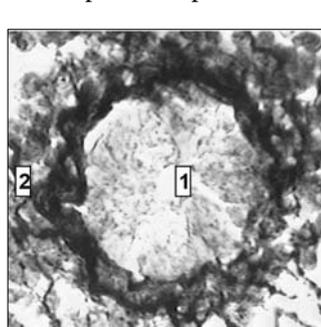


Рис. 1. Фотография слизистой оболочки слепой кишки мужчины 33 лет. Импрегнация препарата по Каруну. Увел. 10×40 .

1 — ретикулярные волокна, 2 — эпителий крипты.

В основном веществе данного слоя стенки слепой кишки, занимающем объем $8,7 \pm 0,7\%$, отмечается низкое содержание (2 балла) гликозаминогликанов и высокая концентрация (3-4 балла) гликопротеинов.

Строма внутреннего циркулярного мышечного слоя мышечной оболочки слепой кишки так же, как и в продольном слое, состоит из ретикулярных волокон, имеющих диаметр $0,7 \pm 0,003$ мкм и занимающих $1,98 \pm 0,001\%$ объема. Ос-

новное вещество циркулярного мышечного слоя занимает $8,8 \pm 0,6\%$ объема и содержит среднее количество (3-4 балла) гликопротеинов и незначительное (2 балла) — гликозаминогликанов.

Ретикулярные волокна в серозной оболочке слепой кишки имеют диаметр $0,7 \pm 0,01$ мкм, располагаются на границе с мезотелием и принимают участие в образовании базальной мембраны, занимая $1,01 \pm 0,002\%$ объема. Основное вещество данной оболочки характеризуется концентрацией гликозаминогликанов при pH=1,5 — 2 балла, при pH=4,1 — 3 балла и при pH=7 — 4 балла, а гликопротеинов — 2-3 балла.

При морфологическом исследовании стенки различных отделов толстой кишки выявлены отличия архитектоники, размеров, количественного состава волокнистых структур, клеточных элементов и основного вещества ретикулярной стромы. Ретикулярные волокна в слизистой оболочке имеют на всем протяжении толстой кишки стабильный диаметр и интервал между собой. Однако объем ретикулярных волокон достоверно увеличивается, по сравнению со слепой кишкой, но в поперечном и сигмовидном отделах остается на низком уровне ($2,17 \pm 0,002\%$).

У ретикулярных волокон, окружающих гладкомышечные клетки, диаметр увеличивается в каудальном направлении и в ректосигмоидном отделе составляет $0,73 \pm 0,01$ мкм. Объем ретикулярных волокон увеличивается в том же направлении, достигая наибольшего значения ($2,71 \pm 0,001\%$) в поперечной ободочной кишке, в нисходящей ободочной кишке он снижается и вновь возрастает до $3,93 \pm 0,001\%$ в ректосигмоидном отделе.

Наоборот, количество основного вещества продольного мышечного слоя достоверно уменьшается в каудальном направлении, достигая минимального объема в ректосигмоидном отделе ($4,1 \pm 0,4\%$). Содержащаяся в нем концентрация гликопротеинов (3-4 балла) и гликозаминогликанов (2 балла) остается стабильной по всей длине толстой кишки, однако, отмечено небольшое увеличение гликозаминогликанов при pH = 1,5 в стенке нисходящей и сигмовидной ободочных кишками, по сравнению с восходящей, что свидетельствует о большей концентрации хондроитинсульфатов.

Ретикулярные волокна серозной оболочки, располагаясь на границе с мезотелием, на большем протяжении толстой кишки имеют одинаковый диаметр, но в восходящей ободочной кишки ($0,68 \pm 0,01$ мкм), по сравнению с нисходящей ($0,73 \pm 0,01$ мкм), имеют статистически значимые различия. Несмотря на то, что ретикулярные волокна располагаются с одинаковым интервалом между собой

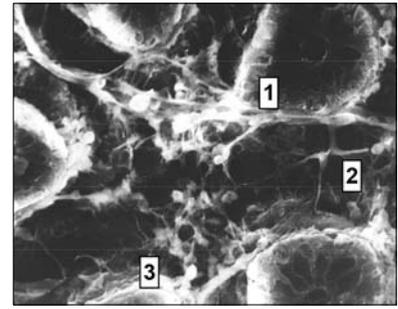


Рис. 2. Фотография кишечных крипт слизистой оболочки поперечной ободочной кишки мужчины 29 лет.

Растровая электронная микроскопия. Увел. $\times 666,6$.

1 — кишечные крипты, 2 — ретикулярные волокна, 3 — собственная пластинка слизистой.

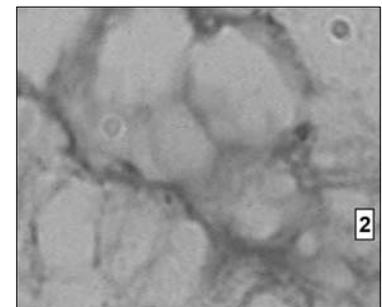


Рис. 3. Фотография слизистой оболочки слепой кишки мужчины 30 лет.

Окраска метиленовым синим при pH=7,0. Увел. 10×20 .

1 — крипта слизистой оболочки, 2 — собственная пластинка слизистой оболочки.

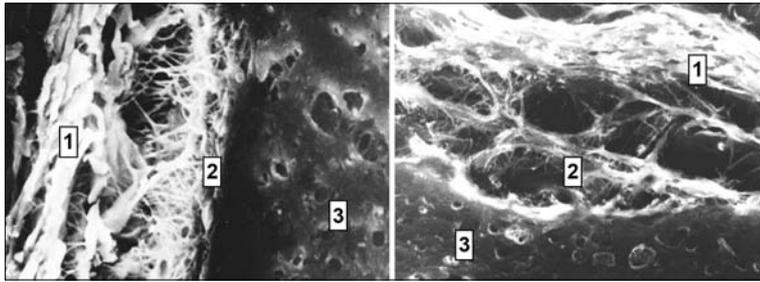


Рис. 4. Фотография слизистой оболочки сигмовидной ободочной кишки «М»- (I) и «Л»-форм (II) мужчин 30 и 35 лет. Растровая электронная микроскопия. Увел. x1000.

1 — собственная пластинка, 2 — ретикулярные волокна, 3 — кишечные крипты.

(1-2 мкм), объем последних увеличивается в каудальном направлении, достигая максимального значения ($2,07 \pm 0,001\%$) в поперечной ободочной кишке. В дальнейшем происходит уменьшение объема ретикулярных волокон с минимальным значением ($1,26 \pm 0,001\%$) в сигмовидной ободочной кишке.

Объем основного вещества серозной оболочки поперечной ободочной кишки, по сравнению с другими отделами органа, достоверно увеличивается ($37,0 \pm 0,1\%$) за счет снижения количества волокнистых структур и клеточных элементов. Обратная ситуация наблюдается

в серозной оболочке сигмовидной ободочной кишки, где объем основного вещества равен $30,0 \pm 0,1\%$. Содержащаяся в основном веществе концентрация гликозаминогликанов при $pH=1,5$ минимальна (2 балла) в слепой и восходящей ободочной кишке с достоверным возрастанием в последующих отделах до 3 баллов, что свидетельствует о накоплении сульфатированных гликозаминогликанов. При $pH=4,1$ статистически значимо большее содержание гликозаминогликанов в основном веществе сигмовидной кишки. Концентрация гликопротеинов не изменяется на протяжении толстой кишки.

Ретикулярная строма толстой кишки имеет незначительные особенности строения в зависимости от формы органа. Так, слизистая оболочка сигмовидной ободочной кишки при «М»-форме толстой кишки характеризуется большей толщиной слизистой оболочки и ее эпителия, повышенным количеством ретикулярных волокон в базальных мембранах (рис. 4).

Таким образом, проведенное исследование выявило особенности строения ретикулярной стромы стенки толстой кишки, что является морфологическим обоснованием клинических вариантов разных заболеваний этого отдела желудочно-кишечного тракта человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арунин Л.И., Каппулер Л.Л. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М., 1998. — 496с.
2. Архипенко В.И., Гербильский Л.В. Участие базальных мембран в межклеточных взаимодействиях // Тезисы докладов Всесоюзного симпозиума по базальным мембранам. — Баку, 1978. — 337с.
3. Потехин П.П., Кочетков А.Г. Коллагены и фибронектин в слизистой оболочке кишечника при эрозивно-язвенном процессе // Морфология. — 1998. — Т. 113, № 3. — С. 97.

4. Gladhill A., Cole F.M. Significance of basement membrane thickening in the human colon // Gut. — 1984. — № 25. — P. 1085-1088.
5. Malchiodi Albedi F., Cassano A.M., et al. Ultrastructural immunolocalization of laminin and fibronectin in human large intestinal mucosa // J. Submicrosc. Cytol. Pathol. — 1990. — №1. — P. 153-158.
6. Moran A.P. The role of lipopolysaccharide in Helicobacter pylori pathogenesis. // Alim. Pharmacol. Ther. — 1996. — № 10. — P. 39-50.

Информация об авторах: Горбунов Николай Станиславович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, e-mail: gorbunov_ns@mail.ru, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана-Железняка, д. 1; Мишанин Михаил Николаевич — к.м.н., врач-хирург, e-mail: mikhailmishanin@yandex.ru, 660017, г. Красноярск, ул. Инструментальная, 12; Залевский Анатолий Антонович — д.м.н., профессор кафедры, e-mail: hiatus39@yandex.ru; Горбунов Дмитрий Николаевич — к.м.н., ассистент кафедры, e-mail: Dr_gorbunov@mail.ru; Русских Андрей Николаевич — к.м.н., старший преподаватель кафедры, e-mail: chegevara-84@mail.ru; Шеховцова Юлия Александровна — к.м.н., ассистент, e-mail: uyum@rambler.ru; Шабоха Анна Дмитриевна — аспирант, e-mail: tat_yak@mail.ru; Клак Наталья Николаевна — старший лаборант.

© БАГАДАЕВА Е.Ю. — 2013
УДК 616.132.2-008.64-073.7

ДИСПЕРСИЯ QT И QTc У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ СПУСТЯ ОДИН ЧАС ПОСЛЕ РЕПЕРFUЗИИ МИОКАРДА

Елена Юрьевна Багадаева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Г.М. Орлова; Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, гл. врач — к.м.н. П.Е. Дудин)

Резюме. Дисперсия интервала QT рассчитывалась по 12 отведениям электрокардиограммы у 56 пациентов с острым инфарктом миокарда, поступивших в палату интенсивной терапии. QT и QTc дисперсия была рассчитана при поступлении и через один час после коронарной ангиопластики. Медиана дисперсии QTc при остром инфаркте миокарда оказалась значительно выше при поступлении 49,05 мс [41,7-64,5 мс]. Через один час после коронарной ангиопластики 23,4 мс [21,3-41,7 мс]. Показано, что успешная коронарная ангиопластика улучшала дисперсию интервала QT и QTc у больных с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, дисперсия интервала QT, коронарная ангиопластика.

DISPERSION QT AND QTc IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AFTER ONE HOUR AFTER MYOCARDIAL REPERFUSSION

L. Y. Bagadaeva^{1,2}

(Irkutsk State Medical University; Irkutsk Regional Clinical Hospital, Russia)

Summary. QT dispersion was calculated from a 12-lead electrocardiogram in 56 patients of acute myocardial infarction admitted in intensive care unit. QT and QTc dispersion was calculated on admission and one hours after coronary angioplasty. Average QTc dispersion in acute myocardial infarction was found to be significantly higher on admission 49,05mc [41,7-64,5mc]. One hours after coronary angioplasty 23,4 mc [21,3-41,7mc]. It was shown that in the case of successful coronary angioplasty in the patients with coronary artery disease the QT and QTc interval dispersion improved.

Key words: acute myocardial infarction, QT interval dispersion, coronary angioplasty.

Ишемическая болезнь сердца является основной проблемой внутренних болезней и характеризуется как эпидемия XXI века. Отдельного внимания заслуживает наиболее распространенная острая форма ишемической болезни сердца — инфаркт миокарда (ИМ).

С целью восстановления кровотока при остром инфаркте миокарда используется тромболитическая терапия, ангиопластика. В связи с этим наиболее актуальной проблемой является поиск неинвазивных способов прогнозирования эффективности реперфузионной терапии. Увеличение дисперсии интервала QT (QTd) у больных с острым инфарктом миокарда по электрокардиограмме считается независимым предиктором неблагоприятного прогноза [2].

Дисперсию интервала QT принято вычислять как разницу между наибольшим и наименьшим значениями интервала QT, измеренного во всех отведениях стандартной ЭКГ. Длительность интервала QT определяется частотой сердечных сокращений. Поэтому используют не абсолютную, а скорректированную величину интервала QT (QTc), которая рассчитывается по формуле Базетта. Удлинение интервала QT диагностируется, если длительность QTc составляет более 0,44 с [2].

Оценке QTd у пациентов с инфарктом миокарда посвящено множество работ. Однако данные о влиянии реперфузионной терапии на дисперсию интервала QT противоречивы. Ряд авторов выявили повышение дисперсии интервала QT при проведении реперфузионной терапии [6]. Однако, другие авторы, наоборот, обнаружили уменьшение дисперсии QT на фоне реперфузионной терапии, а увеличение отметили в тех случаях, когда реперфузия не была достигнута [10].

Цель исследования: оценить изменения дисперсии интервала QT у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST спустя один час после чрескожного внутрикоронарного вмешательства (ЧКВ).

Материалы и методы

В исследовании участвовали 56 пациентов, которые были госпитализированы по поводу острого инфаркта миокарда. Из 56 пациентов 38 (68%) составили мужчины (средний возраст $57,7 \pm 8,4$) и 18 (32%) женщины (средний возраст $71,0 \pm 7,7$). Все больные выразили добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз ИМ устанавливался на основании типичной боли в груди, по электрокардиограмме подъем сегмента ST, а также повышение уровня маркеров некроза (сердечные тропонины I и T, МВ-фракция креатинкиназы). Всем пациентам в экстренном порядке была проведена коронарная ангиография и стентирование инфарктсвязанной артерии.

У 9 (12,5%) больных зубец Q не сформировался, тогда как у 47 (87,5%) пациентов зарегистрирован ИМ с зубцом Q.

При анализе анамнестических данных: у 8 (14,2%) больных в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда, 16 (28,6%) больных до госпитализации беспокоили приступы стенокардии. Артериальная гипертензия различной степени была у 43 (76%) обследуемых. У 25 (44,6%) пациентов длительность гипертонии составила более 10 лет. Гипотензивную терапию получали 25 (44,6%) больных из 43. Сахарным диабетом страдали 18 (32,1%) больных, из них у 10 данный диагноз был выставлен впервые.

Большинство пациентов до госпитализации прини-

мали β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов.

Индекс массы тела у 14 (24,8%) больных составил менее 25 кг/м^2 . Избыточной массой тела обладали — 23 (39%) больных. В остальных случаях отмечалось ожирение различной степени выраженности (1 степень — у 12, 2 степень — у 6, 3 степень — у 2 больных).

Эхокардиографическое (ЭХОКГ) исследование было проведено 53 больным, по результатам которого выявлены изменения указанные ниже.

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) выявлена у 12 (21%) пациентов. Толщина межжелудочковой перегородки варьировала от 0,9 до 1,7 см. Толщина задней стенки левого желудочка от 0,9 до 1,3 см.

Дилатация левого желудочка (ДЛЖ) наблюдалась у 8 больных (14,3%) пациентов. Размер конечного диастолического размера варьировал от 4,3 до 6,4 см. Конечный систолический размер от 2,5 до 3,7 см. Фракция выброса (ФВ) измерялась по Тейнхольцу (Т). У 45 больных фракция выброса была более 55%, в остальных случаях отмечалось снижение сократительной способности миокарда.

Промежуток времени от начала клинических проявления до проведения реперфузионной терапии у 13 (23,2%) — менее 3 часов, у 25 (45%) — от 3 до 6 часов, у 18 (32%) больных — от 6 до 12 часов. По результатам ЧКВ у 15 больных отмечался атеротромбоз правой коронарной артерии, у 35 — передней нисходящей, у 6 — огибающей артерии.

У всех больных учитывалась сопутствующая патология. С этой целью высчитывался индекс коморбидности Чарлсона (ИК) путем суммирования баллов за возраст и соматические заболевания. Наиболее часто выявлялась сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет.

При статистической обработке данных переменные, имеющие нормальное распределение, описываются как среднее \pm стандартное отклонение. Для проверки нормальности распределения использовался критерий Шапиро-Уилка. Для переменных с распределением отличным от нормального вычислялась медиана (Me) и интерквартильный интервал. Для сравнения этих переменных использовался метод Манна-Уитни. Статистическую значимость различий в зависимых выборках при неправильном распределении определяли по методу Вилкоксона. Статистически значимым считали различия при $p < 0,05$. Расчеты выполнялись с помощью программы Statistica, версия 6.

Результаты и обсуждение

На основании проведенного статистического анализа динамики дисперсии интервала QT до и после реперфузионной терапии, выявлено, что медиана дисперсии интервала QT (QTd и QTcd) в общей группе больных

Таблица 1

Динамика дисперсии QT и QTc в общей группе больных

Показатель	До КА (n=56)	После КА (n=56)	p
QTd (мс)	40 [40-60]	20 [20-40]	< 0,001
QTcd (мс)	49,05 [41,7-64,5]	23,4 [21,3-41,7]	< 0,001
Q-Tмин. (мс)	360 [320-390]	380 [360-420]	< 0,001
Q-Tс мин. (мс)	390,5 [369,1-422,4]	426,5 [404,7-441]	< 0,001
Q-Tмакс. (мс)	400 [365-440]	405,0 [380-440]	=0,009
Q-Tс макс. (мс)	450,5 [421,7-474,6]	456,8 [439-484,7]	=0,06

Примечание: КА — коронарная ангиопластика.

уменьшалась после восстановления кровотока в инфарктсвязанной артерии с 40 мс [40-60мс] до 20 мс [20-40мс] (T=46,5, Z=4,98, p<0,001). Для скорректированного интервала медиана дисперсии уменьшилась с 49,05мс [41,7-64,5мс] до 23,4 мс [21,3-41,7мс] (T=128, Z=5,47, p<0,001).

Уменьшение дисперсии QT (QTd и QTcd) после проведения ЧКВ в подгруппах мужчин и женщин QTd, было статистически значимым, медиана QTcd уменьшилась с 49,2мс до 23,9мс (p<0,001) и с 45,9 мс, до 21,9 мс (p=0,003) соответственно (p<0,05). Значимых различий дисперсии интервала QT и QTc между мужчинами и женщинами не выявлено.

У 8 пациентов с перенесенным в анамнезе инфарктом миокарда уменьшение QTcd после проведенной реперфузионной терапии было статистически незначимым (p=0,779). QTd и QTcd у больных без перенесенного ИМ достоверно уменьшилась (p< 0,001).

Динамика показателей дисперсии QT в зависимости от некоторых анамнестических данных приведена в таблице 2.

Таблица 2
Динамика дисперсии QT и QTc в зависимости от анамнестических данных

Показатели	До КА	После КА	p	До КА	После КА	p
	ИМ в анамнезе (n=8)			Без ИМ в анамнезе (n=48)		
QTd	40	30	=0,5	40	20	<0,001
QTcd	47,4	33,4	=0,779	49,1	22,5	<0,001
	Сахарный диабет (n=18)			Без сахарного диабета (n=38)		
QTd	40	20	=0,04	40	20	<0,001
QTcd	44,4	23,9	=0,008	50,6	23	<0,001
	Стенокардия в анамнезе (n=16)			Стенокардии нет (n=40)		
QTd	40	25	=0,005	40	20	<0,001
QTcd	44,2	28,2	=0,003	49,4	22,6	<0,001

Статистически значимой разницы в динамике QTd и QTcd в группе больных с индексом коморбидности менее 3 не выявлено.

Статистически значимо уменьшились QTd и QTcd у больных с ГМЛЖ и без нее после проведения реперфузии инфарктсвязанной артерии (p<0,001). У пациентов с нормальными полостями сердца QTd и QTcd достоверно уменьшилась (p<0,001), тогда как у пациентов с дилатацией левого желудочка уменьшение QTd и QTcd оказалось незначимым (p=0,34 и p=0,48 соответственно). У больных со сниженной сократительной способностью миокарда (ФВ менее 55% по Т) уменьшение QTcd после реваскуляризации несущественно (p=0,066), тогда как у больных с нормальной сократительной способностью миокарда отмечается значимое уменьшение QTd и QTcd. Указанные изменения приведены в таблице 3.

Таблица 3
Динамика дисперсии QT и QTc в зависимости от эхокардиографических показателей

Показатели	До КА	После КА	p	До КА	После КА	p
	С ГМЛЖ (n=12)			Без ГМЛЖ(n=41)		
QTd	40	20	=0,02	40	20	<0,001
QTcd	50,3	24,4	=0,01	45,9	23,3	<0,001
	С ДЛЖ (n=8)			Без ДЛЖ (n=45)		
QTd	40	35	=0,34	40	20	<0,001
QTcd	56,5	38,4	=0,48	47	22,7	<0,001
	Сниженная фракция выброса (n=9)			Фракция выброса более 55% (Т) (n=44)		
QTd	40	20	=0,062	40	20	<0,001
QTcd	45,9	24,9	=0,066	49,1	23,4	<0,001

У больных с тромбозом правой коронарной, передней нисходящей и огибающей артерии отмечено до-

стоверное снижение QTd, QTcd (p<0,05). Уменьшение дисперсии QT и QTc отмечалось у больных с передней и нижней локализацией инфаркта миокарда (p<0,05).

При анализе QTd и QTcd в зависимости от количества пораженных артерий отмечается тенденция к более высоким значениям QTd и QTcd при гемодинамически значимом поражении двух и более коронарных артерий по сравнению с однососудистым поражением. Так, медиана QTcd у больных с однососудистым поражением до реперфузии составила 44,9 [40,9=8-65,2], а у больных с поражением двух и более коронарных артерий — 52,3 [44,4-65,2], p=0,054. Значимое уменьшение дисперсии QT и QTc после проведения реперфузионной терапии произошло в обеих сравниваемых группах.

Таблица 4
Динамика дисперсии QT и QTc в зависимости от инфарктсвязанной артерии, локализации и количества пораженных сосудов

Показатель	До КА	После КА	p
ПКА (n=15)			
QTd (мс)	40 [40-60]	20,0 [20-40]	=0,01
QTcd (мс)	43,9 [39,6-61,2]	25,6 [20,8-41,2]	=0,01
ОА (n=6)			
QTd (мс)	40 [40-40]	20 [20-20]	=0,046
QTcd (мс)	49,3 [43,9-51,8]	22,3 [20,8-23,5]	=0,043
ПМЖА (n=35)			
QTd (мс)	40 [40-60]	20 [20-40]	<0,001
QTcd (мс)	49 [41,7-65,2]	23,3 [21,5-42,1]	<0,001
Передне-перегородочный (n=36)			
QTd (мс)	40[40-60]	20,0 [20-40]	<0,001
QTcd (мс)	49,3 [42,6-64,5]	22,5 [21,5-42,1]	<0,001
Нижний (n=20)			
QTd (мс)	40 [40-60]	20 [20-40]	<0,001
QTcd (мс)	44,9 [40,2-52,3]	25 [21,3-40,6]	<0,05
Поражение 1 коронарной артерии (n=36)			
QTd (мс)	40 [40-55]	20,0 [20-40]	<0,001
QTcd (мс)	44,9 [40,8-65,2]	22,9 [21,3-40,2]	<0,001
Поражение 2 и более коронарных артерий (n=20)			
QTd (мс)	40 [40-60]	20 [20-40]	<0,006
QTcd (мс)	52,3 [44,4-65,2]	24,4 [21,3-49,3]	<0,004

Как видно из таблицы 4, исходные значения QTcd незначимо выше у больных с передне-перегородочным инфарктом миокарда, чем у больных с нижним инфарктом миокарда: 49,3 [42,6-64,5] vs 44,9 [40,2-52,3], p=0,25.

Существенное уменьшение дисперсии QT, QTc наблюдалось как при раннем восстановлении кровотока в коронарной артерии, так и при более позднем (в сроки от 6 до 12 часов), данные отражены в таблице 5.

Таблица 5
Динамика дисперсии QT и QTc в зависимости от времени реперфузионной терапии

Показатель	До КА	После КА	p
Менее 3 часов (n=13)			
QTd (мс)	40 [40-40]	20,0 [20-20]	=0,003
QTcd (мс)	43,5 [40,8-51,8]	22,5 [21,3-23,3]	=0,0003
3-6 часов (n=25)			
QTd (мс)	40,0 [40-60]	20,0 [20-40]	=0,0006
QTcd (мс)	49,4 [41,7-64,4]	21,9 [20,8-41,2]	=0,0002
Более 6 часов (n=18)			
QTd (мс)	40,0 [40-60]	35,0 [20-40]	=0,03
QTcd (мс)	49,2 [43,9-65,9]	38,1 [22,4-51,3]	=0,01

Исходные показатели QTcd несущественно выше у больных со сроками реваскуляризации миокарда спустя 6 часов от начала клинических проявлений по сравнению с QTcd в группах больных, которым реперфузия

проведена в срок до 3 часов: 49,2 [43,9-65,9] vs 43,5 [40,8-51,8], $p=0,28$.

Несмотря на значимое уменьшение QTcd после реперфузии инфарктсвязанной артерии, этот показатель сохраняется более высоким у больных с поздней реваскуляризацией миокарда: 38,1 [22,4-51,3] vs 22,5 [21,3-23,30], $p=0,016$

Дисперсия интервала QT в настоящее время рассматривается как мера неоднородности желудочковой реполяризации и ассоциируется с риском возникновения опасных аритмий у больных с перенесенным острым инфарктом миокарда. Учитывая, что ишемия может служить причиной региональных нарушений процессов проведения и реполяризации, успешная реваскуляризация должна уменьшать дисперсию интервала QT, что и наблюдалось в нашем исследовании. С этими результатами согласуются данные других авторов [5,7,10].

В нашем исследовании наблюдалась зависимость QTcd от эхокардиографических показателей, характеризующих функцию левого желудочка. Так, у больных с отсутствием дилатации, и систолической дисфункции левого желудочка отмечалось лучшее восстановление QTcd.

Уменьшение QTd и QTcd после КА менее выражено у больных с перенесенным ИМ в анамнезе. Полученные нами данные можно объяснить тем, что околорубцовая зона является основным источником электрической неоднородности миокарда, и наличие перенесенного инфаркта миокарда усугубляет степень неоднородности процессов реполяризации. Успешная реваскуляризация у больных с перенесенным ИМ, улучшая кровоснабжение ишемизированных участков, уменьшает неравномерность проведения и реполяризации, однако в мень-

шей степени, чем у больных с отсутствием перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе.

Успешная реваскуляризация также привела к снижению QTd и QTcd у больных с различной локализацией инфаркта миокарда. При передне-перегородочной локализации ИМ до проведения реперфузионной терапии показатели QTcd были больше, чем у больных с нижней локализацией, что согласуется с данным других авторов, и объясняется большей зоной поражения при передней локализации ИМ [7].

Тенденция к более высоким значениям QTd и QTcd при гемодинамически значимом поражении двух и более коронарных артерий по сравнению с однососудистым поражением, вероятно, связана с более выраженной степенью распространенности атеросклеротического процесса в коронарных артериях, однако эти данные требуют уточнения.

Увеличение промежутка времени от появления болевого синдрома до реперфузии ведет к формированию более тяжелой электрической неоднородности миокарда, что выражается в высоких значениях QTcd. Сохранение более высоких значений QTcd спустя час после реперфузии возможно свидетельствует о менее эффективной реперфузии.

Таким образом, проводимая реперфузионная терапия позволяет достичь снижения эклектической нестабильности миокарда у больных с острым инфарктом миокарда, что отражается в уменьшении QTd и QTcd. Дилатация левого желудочка, систолическая дисфункция левого желудочка и инфаркт миокарда в анамнезе ассоциируются с отсутствием изменения QTd и QTcd после проведения реперфузионной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болдуева С.А., Ечрак Т.Я., Жук В.С. и др. Дисперсия интервала QT у больных в различные сроки инфаркта миокарда. // Вестник аритмологии. — 2001. — № 22. — С. 34-37.
2. Гринь В.К., Кетинг Е.В., Калинин Н.В., Ватутин Н.Т. Дисперсия интервала QT. — Донецк: Изд-во УкрНТЭК, 2003. — С. 11-23.
3. Рыбак О.К., Шамьонов М.Р., Фурман Н.В., Мухомтов В.В. Прогностическое значение оценки дисперсии интервала QT в острой стадии инфаркта. // Тез. докл. Российского национального конгресса кардиологов "Кардиология, основанная на доказательствах". — М., 2000. — С. 255.
4. Швец О. Динамическое влияние острой ишемии миокарда на дисперсию интервала QT. // Русский мед. журнал. — 1998. — № 6. — С. 15-54.
5. Шлойдо Е.А., Кочанов И.Н., Болдуева С.А. и др. Влияние коронарной ангиопластики на величину дисперсии интервала QT у больных ишемической болезнью сердца. // Вестник аритмологии — 2001. — №23. — С. 40-42.
6. Шилов А.М., Мельник М.В., Дудаев М.С. Удлинение и дисперсия интервала QT как маркеры «синдрома реперфузии» у больных с острым коронарным инфарктом миокар-

да. // Российские медицинские вести. — 2001. — № 2. — С. 25-30.

7. Bonnemeier H., Wiegand U.K.H., Bode F, et al. Impact of infarct-related artery flow on QT dynamicity in patients undergoing direct percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. // Circulation. — December 16, 2003. — Vol. 108, Issue 24. — P. 2979-2986.

8. Cavusoglu Y., Gorenek B., Timuralp B. Comparison of QT dispersion between primary coronary angioplasty and thrombolytic therapy for acute myocardial infarction // Isr. Med. Assoc. J. — 2001. — Vol. 3. — P. 333-337.

9. Hashimoto H.M., Ozawa A., Imai Y., Imai, Kawasaki K., Miyazu O., Nagashima J., So T., Miyake F, Murayama M., et al. Relationship between infarction location and size to QT Relationship between infarction location and size to QT dispersion in patients with chronic myocardial infarction // Jpn Heart J. — Sep 2002. — Vol. 43(5). — P. 455-461.

10. Lopes C.G., Dina C., d. Gois L., et al. QT interval dispersion analysis in acute myocardial infarction patients: coronary reperfusion effect // Arq Bras Cardiol. — Aug.2006. — Vol. 87 (2). — P. 91-98.

Информация об авторах: Багадаева Елена Юрьевна — аспирант, 664049, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ИГМУ кафедра госпитальной терапии, тел. (3952) 407926, e-mail: vilya25@mail.ru

© УСАНОВА И.Ю., КОЗЛОВА Н.М., ЛЯХ Г.П. — 2013
УДК [616.33:616-056.52]-053.7/8

ОСОБЕННОСТИ ТРЕХЧАСОВОЙ PH-МЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Ирина Юрьевна Усанова, Наталия Михайловна Козлова, Галина Петровна Лях
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии, зав. — д.м.н. Н. М. Козлова)

Резюме. В исследование вошли 29 пациентов с избыточной массой тела с жалобами на изжогу (исследуемая группа — ИГ), группа клинического сравнения (ГКС), состоящая из 18 пациентов с нормальной массой тела с жалобами на изжогу. У 18 пациентов (62%) ИГ и 6 пациентов (33%) ГКС был выявлен щелочной рефлюкс, у 11 исследуемых (38%) ИГ и 12 пациентов (67%) ГКС — кислый. При сравнении групп был более выражен щелочной рефлюкс

у пациентов в ИГ, статистическая значимость различий определялась между показателями кислотности в области пищевода в покое и при стимуляции ($p < 0,05$). У больных в группах с кислым рефлюксом статистическая значимость различий определялась в области пищевода в состоянии покоя и при стимуляции ($p < 0,05$), в кардиальном отделе желудка в покое и после стимуляции ($p < 0,05$). У пациентов с избыточной массой тела и жлобами на изжогу статистически значимо чаще встречается щелочной рефлюкс, у больных с нормальной массой — кислый рефлюкс. Полученные результаты показывают, что пациенты нуждаются в различных подходах к лечению изжоги в зависимости от массы тела.

Ключевые слова: изжога, рН-метрия, избыточная масса тела, ГЭРБ.

PH-METRY FEATURES IN YOUNG OVERWEIGHED PATIENT HAVING GERD

I. Usanova, N. Kozlova, G. Lyakh
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. In the study there were 29 overweighted patients having complaints of heartburn (study group — SG), a clinical comparison group (CCG), consisting of 18 standard patients with complaints of heartburn. Alkaline reflux was detected in 18 patients (62%) of the SG and 6 patients (33%) of the CCG, while acid reflux was detected in 11 persons (38%) of the SG and 12 persons (67%) of the CCG. The comparison of the groups showed that the alkaline reflux was more common in patients of the SG, significant differences were determined between the acidity rate in an esophagus at rest and during stimulation ($p < 0.05$). In patients of the groups with acid reflux significant differences were determined in the esophagus at rest and during stimulation ($p < 0.05$), in forestomach at rest and after stimulation ($p < 0.05$). In overweighted patients complaining of heartburn alkaline reflux is more common, while patients with normal weight have acid reflux. Our results demonstrate that patients need to be treated for heartburn in a different way considering the body weight.

Key words: heartburn, pH-metry, overweight, GERD.

Актуальность проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) связана с увеличением распространенности данного заболевания за последние десятилетия среди взрослого населения, снижением качества жизни и развитием осложнений, приводящих к неблагоприятному исходу. На 6-ой Европейской гастроэнтерологической неделе (Бирмингем, 1997) был провозглашен лозунг: «XX век — век язвенной болезни, XXI век — век ГЭРБ».

Изменение структуры патологии пищеварительного тракта привело к тому, что в США ГЭРБ вышла на первое место среди других гастроэнтерологических заболеваний по финансовым затратам на лечение [8]. В период с 1975 по 2005 г. в большинстве западных стран заболеваемость ГЭРБ и аденокарциномой пищевода увеличилась в пять раз. Следует отметить, что заболеваемость ГЭРБ растет в наиболее развитых странах Азии. В России распространенность изжоги, как главного клинического критерия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, составляет 20-40% [6,1].

За последние 30 лет по данным ВОЗ количество людей, страдающих ожирением, увеличилось более чем в два раза. Среди лиц от 20 до 45 лет стремительно увеличивается распространенность избыточной массой тела и ожирением. По данным за 2010 год почти 43 млн детей до 5 лет имеют избыточную массу тела. На сегодняшний день 14% населения земного шара страдают избыточной массой тела и ожирением, что ведет к росту распространенности ассоциированных с ожирением заболеваний, таких как желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени и ГЭРБ.

Увеличение индекса массы тела и накопление висцерального жира в два-три раза увеличивает риск развития симптомов рефлюкса. По данным исследований, проведенных в последние годы за рубежом, избыточная масса тела и ожирение по данным 24-часовой рН-метрии увеличивает количество патологических рефлюксов [7,14,15].

Другие факторы риска, такие как курение, алкоголь, употребление животных жиров, играют незначительную роль в формировании ГЭРБ [16].

Цель работы: изучить особенности параметров 3-х часовой рН-метрии у больных с избыточной массой тела и изжогой в возрасте от 20 до 45 лет.

Материалы и методы

В исследование вошли 29 пациентов с избыточной массой тела с жалобами на изжогу (исследуемая группа — ИГ), группа клинического сравнения (ГКС), состо-

ящая из 18 пациентов с нормальной массой тела с жалобами на изжогу. Возраст пациентов был от 20 до 44 лет. В ходе исследования пациентам проводились общеклинические обследования, в том числе определение объема талии, индекса массы тела, трехчасовая рН-метрия на аппарате Гастроскан-5.

Трехчасовая рН-метрия позволяет выявить средние значения рН, уточнить характер патологических рефлюксов (кислотный, щелочной) у пациента натощак (базальный уровень рН) и после стимуляции пентагастрином в нижнем отделе пищевода (НОП) на 5 см выше нижнего пищеводного сфинктера, кардиальном отделе желудка (КОЖ), теле желудка (ТЖ), антральном отделе желудка (АОЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) [4,5]. Оптимальной дозой пентагастрина является 6 мкг/кг массы тела, которая характеризуется максимальной скоростью секреции среди известных раздражителей секреции [9,11]. Данный вид исследования удобен как для стационарных, так и для амбулаторных пациентов в виду незначительных затрат по времени исполнения.

Диагноз выставляли на основании критериев диагностики ГЭРБ Монреальского консенсуса [17].

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи персонального компьютера с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics, статистическую значимость различий определяли по Т-критерию Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p = 0,05$.

Результаты и обсуждения

У 18 пациентов (62%) ИГ и 6 пациентов (33%) ГКС был выявлен щелочной рефлюкс (рис. 1), у 11 исследуемых (38%) ИГ и 12 пациентов (67%) ГКС — кислый (рис. 2).

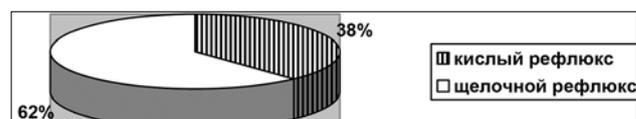


Рис. 1. Характер рефлюкса у больных ГЭРБ с избыточной массой тела.

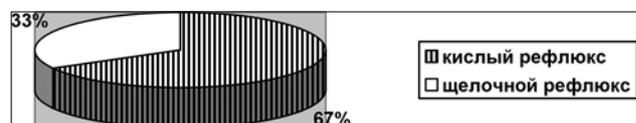


Рис. 2. Характер рефлюкса у больных ГЭРБ с нормальной массой.

Таблица 1

Показатели рН-метрии у пациентов с щелочным рефлюксом в зависимости от массы тела

Параметр	ИГ (n=18)	ГКС (n=6)	% между ИГ и ГКС	р
НОП баз	8,75 (8,3-9,3)	8 (7,45-8,65)	-9	0,047
НОП стим	9,2 (8,67-9,3)	8,1 (5,8-8,82)	-12	0,015
КОЖ баз	7,2 (4,32-8,97)	7,9 (4,67-8,25)	+10	0,871
КОЖ стим	6,15 (4,5-7,85)	7,15 (3,57-8,65)	+16	0,82
ТЖ баз	3,95 (2,72-6,85)	7,35 (5,45-7,75)	+86	0,066
ТЖ стим	4,45 (3,75-6,0)	4,8 (3,92-6,67)	+8	0,626
АОЖ баз	6,9 (4,42-8,8)	7,85 (6,65-8,12)	+14	0,923
АОЖ стим	6,3 (4,85-9,0)	6,8 (4,62-8,3)	+8	0,626
ДПК баз	6,6 (4,4-8,2)	7,85 (6,87-8,32)	+19	0,31
ДПК стим	6,9 (6,27-7,9)	7,95 (5,57-8,35)	+15	0,626

Примечание: Баз — базальный рН-показатель, стим — рН-показатель после стимуляции.

Неравномерное распределение доли кислых и щелочных рефлюксов в различных группах показывает влияние избыточной массы тела на формирование щелочных рефлюксов. Полученные результаты можно объяснить увеличением внутрибрюшного давления у пациентов с избыточной массой тела и забросом щелочного содержимого двенадцатиперстной кишки в просвет желудка и пищевода [10,13].

При анализе групп с щелочным рефлюксом базальный параметр рН на уровне пищевода имеет более высокие значения в ИГ. После стимуляции щелочной уровень рН пищевода более выражен в ИГ. Из полученных результатов видно, что при избыточной массе тела после стимуляции происходит усиление обратных перистальтических волн, ведущих к большему ощелачиванию просвета пищевода [12]. Отмечены статистически значимые различия между показателями кислотности в области пищевода в покое и после стимуляции в ИГ и ГКС ($p < 0,05$).

В обеих группах (ИГ и ГКС) после стимуляции отмечалось закисление КОЖ, уровень значимости статистических различий между группами был $p > 0,05$.

На уровне тела желудка более низкие значения рН (кислая реакция) определялись в ИГ, что связано с выработкой соляной кислоты. В ГКС щелочные показатели рН в покое демонстрируют субнормальность, граничащую с ацидностью согласно критериям Е.Ю. Линара (1968) и Ю.Я. Лея (1987). Полученные результаты демонстрируют истощение обкладочных клеток или атрофию слизистой в области тела желудка у пациентов с нормальной массой тела и изжогой. В антральном отделе и двенадцатиперстной кишке щелочные показатели до и после стимуляции у пациентов в ГКС были выше. Различия показателей рН-метрии между группами на уровне тела, антрального отдела желудка, двенадцатиперстной кишки статистически значимо не различались между собой ($p > 0,05$).

При сравнении рН-показателей ИГ и ГКС на уровне пищевода с кислым рефлюксом выявлены более низ-

кие значения у пациентов с избыточной массой тела ($p < 0,001$). Следует отметить, что после стимуляции в основной группе пациентов происходит снижение рН, в то время как в ГКС наблюдается ощелачивание просвета пищевода. Полученные результаты демонстрируют снижение компенсаторных реакций и защитного барьера нижнего пищеводного сфинктера у лиц с избыточной массой тела, что указывает на патологическое повышение внутрибрюшного давления у исследуемых пациентов.

В ИГ в кардиальном отделе желудка в покое и после стимуляции показатели рН были ближе к кислому значению, что указывает на более интенсивную выработку соляной кислоты у лиц с избыточной массой тела. Отмечены статистически значимые различия между группами ($p < 0,01$).

В области тела и антрального отдела желудка после стимуляции пентагастрином наблюдалось недостаточное снижение рН в обеих группах, достоверных различий зафиксировано не было.

В двенадцатиперстной кишке средний уровень базального рН был различным: в ИГ — 5,4, в ГКС — 3,6. После стимуляции показатели рН в обеих группах отклонялись в сторону щелочных значений. Статистически значимых различий обнаружено не было.

Таблица 2

Показатели рН-метрии у пациентов с кислым рефлюксом в зависимости от массы тела

Параметр	ИГ (n=11)	ГКС (n=12)	% между ИГ и ГКС	Р
НОП баз	3,7 (3,5-4,1)	5,6 (5,15-7,3)	+51	0,001
НОП стим	3,6 (3,5-5,4)	6,2 (5,8-8,1)	+72	0,001
КОЖ баз	3,4 (2,8-4,1)	5,55 (4,5-6,8)	+63	0,001
КОЖ стим	3,7 (3,1-5,4)	5,65 (4,2-7,4)	+53	0,013
ТЖ баз	3,4 (2,6-5,0)	3,4 (2,32-5,32)	0	0,651
ТЖ стим	3,6 (3,2-4,5)	4,5 (3,4-5,32)	+25	0,449
АОЖ баз	3,8 (3,0-5,7)	5,45 (4,72-5,87)	+43	0,608
АОЖ стим	6,6 (3,4-7,2)	4,6 (3,4-6,7)	-30	0,695
ДПК баз	5,4 (4,6-6,4)	3,6 (5,42-6,77)	-33	0,347
ДПК стим	6,9 (4,8-7,3)	5,8 (4,57-7,37)	-16	0,740

Примечание: Баз — базальный рН-показатель, стим — рН-показатель после стимуляции.

Таким образом, у пациентов с ГЭРБ молодого возраста и избыточной массой тела по данным трёхчасовой рН-метрии в 62% случаев встречается щелочной рефлюкс, в то время как у пациентов с ГЭРБ с нормальной массой в 67% случаев выявляется кислый рефлюкс. В случае кислого рефлюкса у пациентов исследуемой группы в пищеводе и кардиальном отделе желудка отмечались более низкие показатели рН до и после стимуляции по сравнению с ГКС. Пациенты с ГЭРБ в возрасте от 21 до 44 лет в зависимости от массы тела нуждаются в различных подходах к лечению.

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т., Рапопорт С.И., Шентулин А.А. Достижения и перспективы клинической гастроэнтерологии. // Клиническая Медицина. — 2010. — 88 (4):17-22.
- Лея Ю.Я. рН-метрия желудка. — Л.: Медицина, 1987. — 144 с.

- Линар Е.Ю. Кислотообразовательная функция желудка в норме и патологии. — Рига: Зинатне, 1968. — 438 с.
- Рапопорт С.И., Лакшин А.А., Ракитин Б.В., Трифионов М.М. рН-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта / Под ред.

Ф.И. Комарова. — М.: Медпрактика-М, 2005. — С. 106-107.

5. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Скворцова Е.М., Одинцов В.В. Внутриволокнистая рН-метрия как современный метод исследования желудочной секреции. // Поликлиника. — 2009. — № 2. — С. 42-46.

6. Хоменко О.В. Распространенность, факторы риска и клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у взрослого населения Центрального района г. Красноярск: автореф. дисс...канд. мед. наук. — Красноярск, 2009. — 26 с.

7. Ayazi S., Hagen J.A., Chan L.S., et al. Obesity and gastroesophageal reflux: quantifying the association between body mass index, esophageal acid exposure, and lower esophageal sphincter status in a large series of patients with reflux symptoms. // J Gastrointest Surg. — 2009. — V. 13(8). — P. 1440-1447.

8. Buas M.F., Vaughan T.L. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. // Semin Radiat Oncol. — 2013. — V.23(1). — P. 3-9

9. Cargile J.L., Burrow J.A., Kim I., et al. Effect of dietary corn oil supplementation on equine gastric fluid acid, sodium, and prostaglandin E2 content before and during pentagastrin infusion. // J Vet Intern Med. — 2004. — V.18(4). — P. 545-549.

10. Derakhshan M.H., Robertson E.V., Fletcher J., et al. Mechanism of association between BMI and dysfunction of the gastro-oesophageal barrier in patients with normal endoscopy. // Gut. — 2012. — V. 61(3). — P. 337-343.

11. Eliassi A., Aleali F., Ghasemi T. Peripheral dopamine D2-like receptors have a regulatory effect on carbachol-, histamine- and pentagastrin-stimulated gastric acid secretion. // Clin Exp Pharmacol Physiol. — 2008. — V. 35(9). — P. 1065-1070.

12. Fornari F., Blondeau K., Mertens V., et al. Nocturnal Gastroesophageal Reflux Revisited by Impedance-pH Monitoring. // J Neurogastroenterol Motil. — 2011. — V. 17(2). — P. 148-157.

13. Gao L., Weck M.N., Rothenbacher D., Brenner H. Body mass index, chronic atrophic gastritis and heartburn: a population-based study among 8936 older adults from Germany. Body mass index, chronic atrophic gastritis and heartburn: a population-based study among 8936 older adults from Germany. // Aliment Pharmacol Ther. — 2010. — V. 32(2). — P. 296-302.

14. Hajar N., Castell D.O., Ghomrawi H., et al. Impedance pH confirms the relationship between GERD and BMI. // Dig Dis Sci. — 2012. — V. 57(7). — P. 1875-1879.

15. Ricci G., Amella C., Forti E., et al. 24-h pH-metry and multichannel intraluminal impedance monitoring in obese patients with and without gastroesophageal reflux disease symptoms. // Obes Surg. — 2011. — V. 21(1). — P. 48-53.

16. Sonnenberg A. Effects of environment and lifestyle on gastroesophageal reflux disease. // Dig Dis. — 2011. — V. 29(2). — P. 229-234.

17. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. and the Global Consensus Group. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — V. 101. — P. 1900-1920.

Информация об авторах: Усанова Ирина Юрьевна — аспирант кафедры, e-mail: pirusik@gmail.com; Козлова Наталья Михайловна — заведующий кафедрой, д.м.н., 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952) 243433, e-mail: natkova@yandex.ru, Лях Галина Петровна — врач-эндоскопист, 664003, г. Иркутск, б. Гагарина, 18, тел. (3852) 243997.

© КОЗЛОВА А.В., ВИТКОВСКИЙ Ю.А., ТЕРЕШКОВ П.П., КОЗЛОВ С.А., МАКСИМЕНЯ М.В. — 2013
УДК 681.735

ВЛИЯНИЕ КОНТАКТНОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ МИОПИИ НА СОДЕРЖАНИЕ В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ СОСУДИСТО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И ЕГО РАСТВОРИМЫХ ФОРМ РЕЦЕПТОРОВ I ТИПА, II ТИПА

Александра Вячеславовна Козлова, Юрий Антонович Витковский, Павел Петрович Терешков, Сергей Анатольевич Козлов, Мария Владимировна Максименя
(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин, НИИ Молекулярной медицины, директор — д.м.н., проф. Ю.А. Витковский)

Резюме. Установлено, что при контактной коррекции миопии применение гидрогелевых и силикон-гелевых контактных линз в течение длительного времени (30 месяцев) сопровождается повышением концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и его растворимых форм рецепторов I типа (sVEGF R1/Flt-1) и II типа (sVEGF R2/KDR/Flk-1) в слезной жидкости. Ношение силикон-гидрогелевых контактных линз вызывает менее существенное нарастание продукции указанных параметров по сравнению с использованием гидрогелевых линз.

Ключевые слова: мягкие контактные линзы, эндотелиальный фактор роста (VEGF), растворимые формы рецепторов I типа (sVEGF R1/Flt-1) и II типа (sVEGF R2/KDR/Flk-1).

INFLUENCE OF CONTACT CORRECTION IN MYOPIA ON VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND ITS TYPE I-, TYPE II- RECEPTORS SOLUBLE FORMS CONTENT IN LACRIMAL FLUID

A. V. Kozlova, Yu. A. Vitkovsky, P.P. Tereshkov, S.A. Kozlov, M.V. Maksimenya
(Chita State Medical Academy, Russia)

Summary. It was discovered that the use of hydrogel and silicone-gel contact lens in myopia correction for a long period of time (30 months) is accompanied by the increase of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its type I, type II receptors (sVEGF R1/Flt-1, sVEGF R2/KDR/Flk-1) soluble forms in the lacrimal fluid. The use of silicone-hydrogel contact lens causes less significant increase of the products of the defined parameters in comparison with the use of hydrogel lens.

Key words: soft contact lens, vascular endothelial growth factor (VEGF), type-I, type-II receptors soluble forms (sVEGF R1/Flt-1, sVEGF R2/KDR/Flk-1).

Контактные линзы (КЛ) находят всё более широкое распространение во всем мире как эффективное средство исправления нарушения рефракции зрения [2]. Вместе с тем, ежегодно значительное число пациентов отказывается от КЛ вследствие дискомфорта, вызванного развитием синдрома истощения роговицы, в свою очередь являющегося отдаленным последствием гипоксии [1,3, 9]. В последнее время в научной литературе

появляются данные о том, что маркером гипоксического стресса может служить сосудисто-эндотелиальный фактор роста, который является важным фактором выживания эндотелиальных клеток в гипоксических условиях. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) представляет собой мультифункциональный гомодимерный гликопротеин с молекулярной массой 45 кДа, продуцирующийся различными типами кле-

Таблица 1

Уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста и его растворимых форм рецепторов I и II типа в слезной жидкости у пациентов с миопией при использовании гидрогелевых линз (Me (25-й; 75-й))

	VEGF, пг/мл	sVEGF R1/Flt-1, пг/мл	sVEGF R2/KDR/Flk-1, пг/мл
Контрольная группа (n=15)	34,90 (16,48; 40,62)	218,60 (149,67; 296,20)	371,90 (285,95; 456,38)
До контактной коррекции (n=15)	33,35 (12,07; 41,80)	227,79 (145,03; 304,86)	395,33 (290,41; 469,93)
Коррекция 12 мес. (n=15)	44,07 (33,81; 51,37) p=0,044 p ₁ =0,045	293,72 (267,21; 439,93) p=0,022 p ₁ =0,027	519,27 (462,48; 662,22) p<0,001 p ₁ =0,009
Коррекция 24 мес. (n=15)	59,73 (43,01; 85,63) p<0,001 p ₁ =0,001 p ₂ =0,037	326,84 (306,21; 529,96) p<0,001 p ₁ =0,001 p ₂ =0,044	671,73 (585,24; 704,73) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ =0,032
Коррекция 30 мес. (n=15)	79,27 (57,21; 92,88) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,037	402,34 (381,22; 476,32) p<0,001 p ₁ =0,001 p ₂ =0,040	741,22 (692,81; 831,37) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ =0,002 p ₃ =0,023

Примечание: n — число обследованных; p — уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой; p₁ — уровень статистической значимости различий в сравнении с до контактной коррекцией; p₂ — уровень статистической значимости различий по сравнению с периодом 12 мес.; p₃ — уровень статистической значимости различий по сравнению с периодом 24 мес. p — критерий Манна-Уитни; p₁-p₃ — Критерий Вилкоксона.

ток — макрофагами, фибробластами, лимфоцитами, полиморфноядерными, эндотелиальными и гладкомышечными клетками, клетками Мюллера, тромбоцитами, кератиноцитами и др. [4,5]. Уровень VEGF непосредственно регулируются такими механизмами, как изменения pH, давления и концентрации кислорода [6]. Общее влияние этих внешних факторов заключается в опосредованной через VEGF стимуляции важных для ангиогенеза соединений, включая антиапоптозные белки, молекулы клеточной адгезии и металлопротеиназы [10]. Кроме того, экспрессия VEGF стимулируется множеством проангиогенных факторов, включая эпидермальный, основной фибробластный, тромбоцитарный ростовые факторы и интерлейкин-1 [4].

Основные биологические эффекты VEGF проявляет при взаимодействии с двумя основными видами рецепторов, известные как рецептор VEGF 1-го типа (фермент, подобный тирозинкиназе, — Flt-1) и рецептор VEGF 2-го типа (киназа-1 фетальной печени — KDR/Flk-1), представляющие собой рецепторные тирозинкиназы и располагающиеся преимущественно на эндотелиоцитах и клетках Мюллера. Активация рецепторов на клетках ведет к включению многочисленных внутриклеточных пострецепторных сигнальных каскадов, запускающих ангиогенез и индуцирующих провоспалительные реакции [8].

Целью работы явилось выявление изменений в концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), растворимых форм рецептора VEGF I типа (sVEGF R1/Flt-1) и II типа (sVEGF R2/KDR/Flk-1) слезной жидкости у пациентов с миопией при длительном использовании гидрогелевых и силикон-гидрогелевых контактных линз с различной кислородопроницаемостью.

Материалы и методы

Общее число пациентов с миопией средней степени, включенных в исследование, составило 30 человек (60 глаз). Гидрогелевые линзы (ГЛ) носили пациенты первой группы (8 женщин, 7 мужчин; средний возраст — 26,3±4,6 лет; средняя величина близорукости — 4,11±0,99 дптр). Силикон-гидрогелевые линзы (СГЛ) использовали во второй группе (7 женщин, 8 мужчин; средний возраст — 27,5±6,9 лет, средняя величина близорукости — 2,75±0,25 дптр). В качестве контрольной группы обследовали 15 лиц с эмметропической рефракцией (10 женщин, 5 мужчин) соответствующего возраста.

При проведении исследования соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2000 ред.). Все обследуемые получили полную информацию о проводимом исследовании и подписали информированное согласие утвержденное в локальном этическом комитете при ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Критериями исключения из исследования служили: воспалительные заболевания глаз, синдром сухого глаза, глаукома, сердечно-сосудистая патология, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, беременность, наличие опухолевидных образований различной локализации.

Материалом для исследования служила слезная жидкость, взятая стерильной микропипеткой из внутреннего угла глаза в количестве 40-50 мкл. Слеза хранилась в при —20 °С, вовремя проведения исследования разводилась в 10 раз буфером для цитокинов Cytokine Assay Buffer (Upstate-Millipore, Watford, UK). Слезную жидкость забирали до начала контактной коррекции, через 12, 24 и 30 месяцев после начала ношения КЛ. В слезной жидкости методом твердофазного ИФА с использованием тест-наборов фирм «R&D Systems» и «Invitrogen» (Германия) оценивали содержание сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), растворимых

форм рецептора VEGF I типа (sVEGF R1/Flt-1) и II типа (sVEGF R2/KDR/Flk-1).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistika® 6.1 (StatSoft). Проверку на нормальность распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. В связи с тем, что изучаемые показатели не подчинялись закону нормального распределения, применяли непараметрические методы: описательная статистика представлена медианой и межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей); сравнение независимых выборок проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни для парных признаков. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался p<0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты ретроспективного анализа показали, что уровни сосудисто-эндотелиального фактора и его растворимых форм рецепторов I и II типа у пациентов с миопией до начала контактной коррекции существенно не отличались от значений контрольных показателей (табл. 1, 2). В группе пациентов использующих гидрогелевые линзы (табл. 1) в течение года значения VEGF, sVEGF R1/Flt-1 и sVEGF R2/KDR/Flk-1 статистически значимо превысили контроль и увеличились на 32,1% (p=0,045), 28,9% (p=0,027) и 31,4% (p=0,009) соответственно относительно исходных значений. При ношении ГЛ в течение двух лет отмечается еще большее нарастание концентрации изучаемых показателей: в сравнении с предыдущим периодом обследования уровни сосудисто-эндотелиального фактора и его растворимых форм рецепторов I и II типа возросли на 35,5% (p=0,037), 11,3% (p=0,044) и 29,4% (p=0,032) соответственно. Последующее определение данных параметров, проведенное через 30 месяцев после начала ношения ГЛ, показало, что концентрации VEGF и sVEGF R2/KDR/Flk-1 увеличились на 32,7% (p=0,037) и 11,0% (p=0,023) по сравнению с таковыми в предыдущий пе-

Таблица 2

Уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста и его растворимых форм рецепторов I и II типа в слезной жидкости у пациентов с миопией при использовании силикон-гидрогелевых линз (Me (25-й; 75-й))

	VEGF, пг/мл	sVEGF R1/Flt-1, пг/мл	sVEGF R2/KDR/Flk-1, пг/мл
Контрольная группа (n=15)	34,90 (16,48; 40,62)	218,60 (149,67; 296,20)	371,90 (285,95; 456,38)
До контактной коррекции (n=15)	33,89 (12,15; 41,33)	228,03 (145,06; 304,33)	395,76 (290,90; 469,56)
Коррекция 12 мес. (n=15)	36,83 (16,09; 46,72)	294,39 (226,52; 401,47) p=0,039 p ₁ =0,042	511,84 (478,07; 591,68) p<0,001 p ₁ <0,001
Коррекция 24 мес. (n=15)	42,77 (30,03; 49,76) p ₄ =0,038	272,87 (202,53; 386,55) p ₄ =0,021	464,73 (418,29; 539,21) p=0,040 p ₁ =0,045 p ₄ <0,001
Коррекция 30 мес. (n=15)	46,32 (34,21; 52,11) p=0,035 p ₁ =0,039 p ₂ =0,045 p ₄ =0,021	267,81 (233,81; 402,28) p=0,019 p ₁ =0,027 p ₄ =0,021	467,11 (458,70; 571,62) p<0,001 p ₁ =0,009 p ₄ <0,001

Примечание: n — число обследованных; p — уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой; p₁ — уровень статистической значимости различий в сравнении с до контактной коррекцией; p₂ — уровень статистической значимости различий по сравнению с периодом 12 мес.; p₃ — уровень статистической значимости различий по сравнению с периодом 24 мес.; p₄ — уровень статистической значимости различий между группами контактной коррекции (табл. 1). p, p₄ — критерий Манна-Уитни; p₁, p₃ — Критерий Вилкоксона.

риод. Данные изменения, очевидно, обусловлены, развитием хронического гипоксического стресса, который возникает от механического воздействия линзы на роговицу, а также от достаточной большей толщины линзы, от её низкой кислородопроницаемости. Поскольку прозрачность роговицы является необходимым условием для оптимального зрения, что в свою очередь зависит от отсутствия кровеносных и лимфатических сосудов [7], а сосудисто-эндотелиальный фактор и его рецепторы играют центральную роль в регуляции ангиогенеза и лимфангиогенез, повышение данных соединений в

слезной жидкости можно расценивать как неблагоприятный фактор.

В группе пациентов, носивших силикон-гидрогелевые линзы, изменения изученных показателей были несколько иными: содержание VEGF статистически значимо не изменялось при использовании линз в течение двух лет как в сравнении с контрольной группой, так и с исходными данными; при этом через 24 месяца его уровень оказался ниже на 28,4% (p=0,038) в сравнении с таким же периодом у пациентов применяющих гидрогелевые линзы. Тем не менее концентрация растворимой формы рецептора I типа VEGF при использовании СГЛ в течение года возросла и составила 134,7% (p=0,039) и 129,1% (p=0,042) соответственно от контрольных значений и исходных данных. В периоде ношения линз 24 и 30 месяцев уровень рецептора далее не увеличивался и был ниже на 16,5% (p=0,021) и 33,4% (p=0,021) соответственно относительно цифр тех же периодов у пациентов с ГЛ. Значения растворимой формы рецептора II типа VEGF при использовании СГЛ статистически значимо превышали контроль на всех этапах повторного обследования; через 12 месяцев были выше исходных на 37,6% (p<0,001), через 24 месяца — на 17,4% (p<0,001) и через 30 мес. — на 18,0% (p<0,001). При этом уровень данного показателя на последних этапах был ниже, чем в группе гидрогелевых линз. То есть динамика концентраций растворимых форм рецепторов VEGF носила схожий характер с пациентами, использующих линзы из гидрогелевых материалов, но при ношении линз более 12 месяцев концентрация их оказалась ниже, чем у последних. По нашему мнению изменения содержания растворимых форм рецепторов обусловлены механическим воздействием периферии линзы на ткани конъюнктивы на начальных сроках ношения и последующим развитием адаптации роговицы при более длительном ношении.

Таким образом, ношение гидрогелевых контактных линз в течение длительного времени способствует изменению метаболизма роговицы и развитию гипоксического стресса эпителиальных клеток. Ношение линз из силикон-гидрогелевых материалов не приводят к таким нарушениям. Определение сосудисто-эндотелиального фактора и его растворимых форм рецепторов I и II типа в слезной жидкости может найти свое практическое, диагностическое применение для оценки состояния роговицы при длительной контактной коррекции зрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бодрова С.Г. Влияние традиционных мягких контактных линз на биомеханические свойства роговицы // Вестник оптометрии. — 2007. — №5. — С.46-50.
2. Гиллон М., Мауса С. Отдаленные эффекты влияния дневного ношения силикон-гидрогелевых контактных линз из сенофилкона А на ткани глаза // Вестник оптометрии. — 2011. — № 3. — С.33-37.
3. Пахтаев Н.П., Катмакова М.А., Бодрова С.Г. Состояние эндотелия роговицы у пользователей различными типами МКЛ // Вестник оптометрии. — 2001. — №6. — С.39-41.
4. Тищенко О.Е. Патологическая неоваскуляризация сетчатки: современные методы лечения, перспективы // Офтальмохирургия. — 2010. — № 4. — С.34-38.
5. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress // Endocr. Rev. — 2004. — Vol. 25. — P. 581-611.
6. Goerges A.L., Nugent M.A. Regulation of vascular endothelial growth factor binding and activity by extracellular pH // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol.278 (21). — P.19518-19525.
7. Singh N., Tiem M., Watkins R., et al. Soluble vascular endothelial growth factor receptor 3 is essential for corneal alymphaticity // Blood. — 2013. — Vol.121 (20). — P. 4242-4249.
8. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases // J. Biochem. — 2013. — Vol. 153, №1. — P. 13-19.
9. Szczotka-Flynn L., Diaz M. Risk of corneal inflammatory events with silicone hydrogel and low dk hydrogel extended contactlens wear: a meta-analysis // Optom Vis Sci. — 2007. — №4 (84). — P.247-256.
10. Tbieeme H., Aiello L., Harasbima N., et al. Comparative analysis of vascular endothelial growth factor receptors on retinal and aortic vascular endothelial cells // Diabetes. — 1995. — Vol. 44. — P. 98-103.

Информация об авторах: Козлова Александра Вячеславовна — врач-офтальмолог, e-mail: kozlovcoz@yandex.ru;
Витковский Юрий Антонович — заведующий кафедрой, директор, д.м.н., профессор,
672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, тел. (3022) 323058, e-mail: yuvitkovsky@rambler.ru;
Терешков Павел Петрович — заведующий лабораторией, к.м.н.;
Козлов Сергей Анатольевич — врач офтальмолог, к.м.н.;
Максименя Мария Владимировна — с.н.с., к.б.н.

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ОКАЗАНИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ
В ОПЕРАТИВНОЙ НЕИНФЕКЦИОННОЙ ГИНЕКОЛОГИИ***Александр Валентинович Проноза¹, Оксана Борисовна Калинина¹, Владимир Терентьевич Долгих²,
Александр Сергеевич Степанов³, Ольга Васильевна Коржук¹**(¹Городская клиническая больница № 8, г. Омск, гл. врач — Г.В. Степанова; ²Омская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. — д.м.н., проф. В.Т. Долгих; ³Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Омск, гл. врач — д.м.н., проф. С.И. Филиппов)*

Резюме. Для оптимизации тактики оказания анестезиологической помощи в оперативной неинфекционной гинекологии изучены особенности течения декомпенсированного геморрагического шока. Материалы и методы. Обследовано и пролечено 88 женщин с декомпенсированным геморрагическим шоком, развившимся вследствие остро прервавшейся трубной беременности, разбитых на две группы. У женщин I группы (n=31) время от появления болевого синдрома до оперативного вмешательства было менее 3 часов, и им проводилась аутогемотрансфузия, а у 57 пациентов (группа II) до начала операции — более 6 часов; им осуществлялась трансфузия только донорской крови. Всем группам проводили стандартизованное анестезиологическое пособие. Исследовали в динамике параметры центральной гемодинамики и системы гемостаза, показатели синдрома системного воспалительного ответа, показатели манифестирующие ответ организма на суммарное стрессовое повреждение как патологическим фактором, так и оперативным вмешательством. Результаты: разработаны протоколы лечения декомпенсированного геморрагического шока.

Ключевые слова: оперативная неинфекционная гинекология, геморрагический шок, анестезиологическое пособие.

**OPTIMIZATION TACTICS PROVIDE ANESTHESIOLOGICAL ASSISTANCE IN OPERATIONAL
NON-INFECTIOUS GYNECOLOGY***A. V. Pronoza¹, O. B. Kalinina¹, V. T. Dolgikh², A. S. Stepanov³, O. V. Korshuk¹**(¹Omsk Municipal Hospital N8, ²Omsk State Medical Academy, ³Omsk Municipal Clinical Hospital of First Aid N 1)*

Summary. For optimization tactics provide anesthesiological assistance in operational non-infectious gynecology studied peculiarities of the course of decompensate hemorrhagic shock. Have been examined and treated 88 women with decompensate haemorrhagic shock, which developed as a consequence of acute прервавшейся tubal pregnancy, broken up into two groups. In women of the first group (n=31), the time of onset of the pain syndrome before surgery was less than 3 hours, and it was autohaemotransfucation, and in 57 patients (group II) prior to the start of the operation — more than 6 hours; they were transfusion only donor blood. All the groups conducted a standardized of anesthesia. Studied in the dynamics of the parameters of central hemodynamics and hemostasis system, indicators response of the body to the total stress damage as a pathological factor, and surgical intervention. The obtained the treatment of decompensated hemorrhagic shock.

Key words: operational non-infectious gynecology, decompensated hemorrhagic shock, effective anesthetic.

Согласно концепции R.C. Bone [14] и M. Levy и соавт. [18], изначально здоровый пациент после возникновении критического состояния до развития сепсиса должен пройти стадию системного воспалительного ответа (ССВО) — стадию генерализованного и неконтролируемого выброса медиаторов воспаления. Для некоторых пациентов это оказывается достаточным, и они погибают при развернутой клинической картине сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности (ПОН), хотя при аутопсии очаги инфекции не выявляются. При проведении современной деэскалационной терапии предполагаемого сепсиса это не редкость [13,15,16].

Лечение больных с массивной кровопотерей является одной из актуальных проблем анестезиологии и реаниматологии, поскольку кровотечение часто возникает внезапно и приводит к развитию декомпенсированного геморрагического шока (ДГШ), а развитие ПОН — к сепсису, часто трактуемого как присоединение внутрибольничной (нозокомиальной) инфекции [3]. Течение ДГШ в оперативной неинфекционной гинекологии зависит от времени начала кровотечения до его устранения и темпа потери крови [7]. Публикаций по сравнительному анализу способов восстановления основных функций организма при различных сроках и способах устранения потерянного объема крови недостаточно для принятия тактических решений при коррекции ДГШ в остром послеоперационном периоде [2, 6, 8].

Цель исследования — выявить особенности течения декомпенсированного геморрагического шока для оптимизации тактики оказания анестезиологической помощи в оперативной неинфекционной гинекологии.

Материалы и методы

Объектом ретроспективного исследования послужили 88 женщин, оперированных в Омской городской

больнице №8 и Больнице скорой медицинской помощи №1 в 2005-2012 годах по поводу остро прервавшейся трубной беременности с развитием ДГШ (кровопотеря более 50% расчетного объема циркулирующей крови). Кроме основного заболевания, иных соматических заболеваний пациентки исследуемых групп не имели.

В I группе женщин (n=31) от появления болевого синдрома до начала оперативного вмешательства проходило менее 3 часов, что позволяло пациенткам этой группы инфузировать отмые аутоэритроциты. Во II группе женщин (n=57) время от появления болевого синдрома до начала оперативного вмешательства превышало 6 часов. Это существенно осложняло получение у них необходимых объемов эритроцитов для инфузии, поэтому дефицит циркулирующих эритроцитов замещали исключительно трансфузией донорской эритроцитарной массы, либо взвесью фильтрованных эритроцитов. Объем кровопотери определяли гравиметрическим методом (взвешиванием салфеток и тампонов), измерением объема собираемого реинфузата и ступков крови, извлекаемых из брюшной полости. Сбор и подготовку эритроцитов для их трансфузии осуществляли с использованием в качестве консерванта раствора гепарина (500 ЕД на 1000 мл 0,9% раствора хлорида натрия). В качестве группы сравнения (III группа) служили женщины, которым экстренно производилась операция тубэктомии лапаротомическим доступом с объемом кровопотери не более 200 мл и временем от появления первичного болевого синдрома до хирургической остановки кровотечения не более 3 часов.

У всех женщин при поступлении и в послеоперационном периоде измеряли артериальное (АД), а у пациенток I и II группы — центральное венозное (ЦВД) давление. Тетраполярную реограмму регистрировали, используя аппараты «РЕОКОМ-профессионал» и «Ми-

Таблица 1

Параметры системной гемодинамики и гемостаза при поступлении, *Me (QL; QH)*

Показатели	Группы	
	I (n=31)	II (n=57)
Систолическое АД, мм рт. ст. (САД)	72 (68; 75)	86 (83; 88)**
ЦВД, мм вод. ст.	-2,8 (-2,9; -2,5)	2,6 (2,2; 3,0)
ЧСС, мин ⁻¹	136 (131; 138)	121 (116; 122)*
ЧД, мин ⁻¹	26 (23; 30)	15 (12; 20)*
СИ, л/мин/м ²	3,7 (3,1; 3,9)	0,9 (0,8; 1,2)***
ОПСС, дин·с·см ⁻⁵	6015 (5850; 6240)	871 (842; 1025)***
SpO ₂ , %, пульсоксиметрия	52 (47; 57)	34 (31; 39)**
Гемоглобин (капилляры), г/л	101 (96; 108)	46 (43; 52)***
Гематокрит (капилляры), л/л	0,27 (0,25; 0,29)	0,15 (0,11; 0,17)**
Время свертывания венозной крови, мин	14 (12; 15)	22,5 (20; 24)***
Гемоглобин вены, г/л	54 (52; 58)	41,3 (40; 44)**
Время свертываемости капиллярной крови, мин	0,9 (0,7; 1,2)	8,1 (6,8; 8,7)***
Время кровотечения капиллярной крови, мин	1,2 (0,8; 1,4)	более 20***
Фибриноген, г/л	0,66 (0,60; 0,72)	1,1 (0,8; 1,4)*
Д-димеры (венозная кровь), нг/мл	223 (201; 242)	962 (921; 998)***
ЧАТВ, сек	79 (70; 83)	55 (51; 58)**
РФМК, мг/100 мл	41 (38; 45)	5,2 (4,8; 6,0)***
Глюкоза, ммоль/л	5,9 (5,2; 6,1)	8,2 (7,8; 8,3)***
Кетоновые тела (моча), г/л	0,05 (0,03; 0,06)	0,07 (0,06; 0,09)
Адреналин (моча), нмоль/л	3007 (2560; 3215)	1000 (954; 1255)***

Примечание: * — различия статистически значимые в сравнении с контролем при $p < 0,05$, ** — при $p < 0,01$ и *** — при $p < 0,001$ (критерий Колмогорова-Смирнова).

цар-РЕО» с пакетами прикладных программ для персонального компьютера, и рассчитывали сердечный индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) [12]. Стандартизованными методами определяли показатель гематокрита, содержание гемоглобина, глюкозы в крови, время свертывания и время кровотечения венозной и капиллярной крови, сатурацию крови кислородом [9, 10]. Для оценки нарушений системы гемостаза исследовали время свертывания и время кровотечения венозной и капиллярной крови, содержание в сыворотке крови фибриногена, растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК), протромбиновый индекс и частичное антитромбиновое время (АЧТВ), уровень Д-димеров [5]. Кроме того, исследовали в сыворотке крови активность панкреатической диастазы, уровень прокальцитонина, избыток оснований (ВЕ), а в моче — содержание адреналина иммуноферментным методом и кетоновых тел [17]. Базовое анестезиологическое пособие оказывали по стандартным схемам. Остановку абдоминального кровотечения осуществляли не позднее 30 мин с момента поступления пациентки в клинику. К началу оперативного вмешательства объем инфузии составлял не менее 1500 мл. Гемодилюция достигалась за счет внутривенного введения гелофузина (1000 мл), стерофундина (500 мл) с метилпреднизолоном (500 мг). При снижении систолического артериального давления доза метилпреднизолона увеличивалась до 1500 мг, либо требовалась адекватная волемическая и инотропная поддержка гемодинамики. Инотропная поддержка гемодинамики проводилась только в группе II по витальным показаниям в течение 36 час с использованием инфузатов. Общий объем необходимой инфузии определялся кровопотерей и интраоперационным диурезом. К

стандартной волемической нагрузке добавляли свежемороженную плазму не менее 1000 мл. Растворы глюкозы не применяли. Гемотрансфузию проводили по показаниям. Респираторную поддержку осуществляли респираторами типа «Drager», «Фаза 7-9», «Фаза-21», МК 1-2 в режимах CMV-управляемая ИВЛ, CMV+PEEP+5-7 mmHg-ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха, PLV-ИВЛ с ограничением давления на вдохе; CPAP-самостоятельное дыхание с постоянным положительным давлением (в послеоперационном периоде). Индивидуально выбирали режим ИВЛ, не влиявший на гемодинамические показатели. В течение первых суток послеоперационного периода у пациенток всех групп объем инфузии не превышал расчетного объема циркулирующей крови пациентки (0,75% массы тела) с вынужденным добавлением объема на выявляемый диурез и расчетную перспирацию.

Применяли препараты гексаэтилкрахмала (РеоХЕС 0,6-130, стабизол 6%, волювен) в среднесуточных дозировках. Раннее энтеральное питание начинали с конца первых суток послеоперационного периода в дозе 35-40 ккал/кг. Со вторых суток общий объем инфузии не превышал 30-40 мл/кг в зависимости от восстановления функции кишечника и эффективности энтерального питания. Заместительную терапию метилпреднизолоном продолжали до третьих суток послеоперационного периода: в группе I по 150 мг/сут, а в группе II — по 500 мг/сут.

Таблица 2

Параметры системной гемодинамики и гемостаза к окончанию оперативного вмешательства, *Me (QL; QH)*

Показатели	Группы	
	I (n=31)	II (n=57)
САД, мм рт. ст. (без инотропной поддержки)	120 (117; 124)	67 (65; 69)***
Инотропная поддержка	Не нужна	+
ЦВД, мм вод. ст.	10 (9; 11)	18 (17; 20)**
СИ, л/мин/м ²	3,2 (3,0; 3,4)	1,5 (1,4; 1,8)***
ОПСС, дин·с·см ⁻⁵	4012 (3805; 4140)	760 (755; 865)***
ЧСС, мин ⁻¹	108 (105; 119)	144 (142; 148)***
ЧД, мин ⁻¹	ИВЛ	ИВЛ
Инфузия аутокрови, мл	1250 (1150; 1430)	Нет
Гемотрансфузия эритроцитарной массы, мл	270 (256; 295)	960 (915; 980)***
Гемоглобин (капилляры), г/л	84 (81; 86)	78 (76; 84)
Гематокрит (капилляры), л/л	0,26 (0,24; 0,32)	0,20 (0,18; 0,23)*
SpO ₂ , капиллярной крови при ИВЛ 70% O ₂ , %	99 (98; 100)	99 (97; 100)
Фибриноген, г/л	2,1 (1,8; 2,3)	1,8 (1,5; 2,0)
Время свертывания капиллярной крови, мин	3,2 (3; 3,3)	8,6 (8,4; 9)**
Время кровотечения капиллярной крови, мин	3,8 (3,5; 4,1)	9,9 (9,5; 10,1)**
Протромбиновый индекс, %	88 (82; 90)	66 (64; 70)*
ЧАТВ, сек	45 (41; 49)	68 (65; 71)*
РФМК, мг/100 мл	43 (41; 50)	6,1 (5,5; 8,3)***
Д-димеры (венозная кровь), нг/мл	223 (208; 245)	1051 (790; 1250)***
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,2; 5,8)	7,1 (6,9; 7,4)**
Кетоновые тела (моча), г/л	0,05 (0,05; 0,07)	0,3 (0,25; 0,31)**
Адреналин (моча), нмоль/л	3006 (2550; 3105)	955 (905; 1245)***

Примечание: * — различия статистически значимые в сравнении с контролем при $p < 0,05$, ** — при $p < 0,01$ и *** — при $p < 0,001$ (критерий Колмогорова-Смирнова).

Пациенткам всех групп, начиная с интраоперационного периода, осуществляли терапию неспецифическим блокатом циклоксигеназы парацетамол для внутривенных инъекций (перфалган) в максимальных суточных дозировках, а профилактику стрессовых повреждений слизистых желудка и кишечника — ингибитором протонной помпы (лосек 40 мг/сут).

Антибактериальную терапию в группах I и II осуществляли меропенемом в максимальных суточных дозировках и метронидазолом — по показаниям (эмпирическая деэскалационная терапия). В группе III с профилактической целью использовали фторхинолоны + метронидазол; цефалоспорины III поколения + метронидазол по показаниям; и/или аминогликозиды по показаниям в среднесуточных дозировках. Кроме того, во всех группах в раннем послеоперационном периоде профилактировали дисбактериоз кишечника и осуществляли нейровегетативную защиту.

Инфузию отмытых эритроцитов в группе I осуществляли с помощью реинфузоматов Cell Saver 5, COBE BRAT-2, Агат, а при необходимости прибегали к ультрацентрифугированию с последующей плазмозаместрацией и ресуспендированием полученной эритроцитарной взвеси до достижения показателя свободного гемоглобина ресуспензата менее 0,01 г/л по показателям бензидиновой пробы для малого количества свободного гемоглобина в приготовленной порции реинфузата при показателе гематокрита 0,4 л/л.

Проверку статистических гипотез осуществляли с помощью программы STATISTICA 8.0 с использованием непараметрических критериев Колмогорова-Смирнова и Вилкоксона (парное сравнение независимых и зависимых групп). Материал представлен как медиана (нижний и верхний квартили) — *Me (QL; QH)*. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Между группами I и II имелись статистически значимые различия практически по всем лабораторным показателям, которые свидетельствовали об отрицательном влиянии более длительного предоперационного периода на нарушение системной гемодинамики и параметры системы гемостаза (табл. 1). У пациенток группы I после активной волеической поддержки и инфузии отмытых эритроцитов показатели системной гемодинамики оставались более стабильными во время операции и в послеоперационном периоде (табл. 2), но манифестировался ДВС-синдром в фазах гиперкоагуляции и коагулопатии потребления. Интраоперационная кровоточивость у них успешно купировалась трансфузией свежезамороженной плазмы и введением 24,8-51,6 мг раствора этамзилата.

У пациенток группы II кровь, излившаяся в брюшную полость, приобретала свойства, которые не позволяли использовать ее для инфузии. Содержание свободного гемоглобина в плазме крови превышало 4 г/л, объем фибриновых сгустков — $1770 \pm 20,2$ мл при общем объеме кровопотери не менее 3 л, минимальная осмотическая резистентность отмытых эритроцитов в приготовленном инфузате — более 0,6%. Показатели агрегации отмытых эритроцитов, определяемые агрегометром LA НПП “Биола” (Россия), были следующими; мак-

симальное светопропускание > 75,8%, а средний радиус эритроцитарных агрегатов > 22 условных единиц. Отсутствовала и техническая возможность приготовления необходимого объема для проведения инфузии отмытых эритроцитов. После индукции в наркоз при активной волеической поддержке у пациенток этой группы наблюдалась артериальная гипотензия, требовавшая коррекции системной гемодинамики добутамином на фоне высокого ЦВД; отчетливо выявлялись признаки перехода ДВС в фазу генерализованного фибринолиза (табл. 2), поэтому интраоперационная кровоточивость не купировалась только инфузией свежезамороженной плазмы и введением растворов этамзилата. До 2004 года для решения этой проблемы нами проводилась дополнительная инфузия ингибиторов протеаз (контрикал до 100000 ЕД, либо гордокс 500-750000 ЕД). С 2004 года мы успешно применяем инфузию транексамовой кислоты — 500 мг (с последующей поддерживающей дозой 1,5 г/сут. в течение двух суток). Кроме того, в критических ситуациях для активации антитромбина свежезамороженной плазмы используем гепарин (0,5 ЕД на 1 мл инфузируемой плазмы).

Респираторная поддержка в группе I прекращалась через 8 часов после операции, а во второй группе для достижения таких же клинических результатов требовалось до 36 часов респираторной и инотропной поддержки системной гемодинамики, а к четвертым суткам послеоперационного периода требовалась заместительная гемотрансфузия эритроцитарной массы (250-270 мл).

Динамика показателей стрессовой гипергликемии и кетонурии в группах I и II в послеоперационном периоде отличалась незначительно (табл. 3), что соответствовало опубликованным ранее данным, представленным в табл. 4 [4, 11]. Но именно полученные ранее нами данные заставляли отнестись пациенток групп I и II в группу риска возникновения септических осложнений и проводить им эмпирическую деэскалационную терапию для профилактики вероятного сепсиса (особенно в группе II), и проводить профилактическую антибактериальную терапию в группе III. Через трое суток после операции, между группами I и II статистически значимые различия уже не выявлялись, а через 5 суток

Таблица 3
Ключевые лабораторные показатели, контролируемые в раннем послеоперационном периоде в группах I- II, *Me (QL; QH)*

Показатели	Послеоперационный период, сут		
	1	2	3
Прокальцитонин, нг/мл I (n=31) II (n=57)	90 (88; 91) 92 (90; 93)	90 (87; 92) 90 (89; 93)	91 (89; 93) 92 (90; 95)
Глюкоза, ммоль/л I (n=31) II (n=57)	15,7 (16,1; 15,5) 16,8 (15,7; 18,2)	10,3 (10,8; 11,1) 11,2 (10,2; 12,1)**	6,1 (5,7; 5,9) 6,2 (5,8; 6,6)***
Адреналин (моча), нм/л I (n=31) II (n=57)	240 (225; 246) 121 (115; 128)^^^	278 (267; 274)* 101 (95; 112)*^^^	321 (314; 338)** 34 (31; 57)****^^^
Кетоновые тела (моча), г/л I (n=31) II (n=57)	0,7 (0,8; 0,7) 0,8 (0,7; 0,9)	0,6 (0,7; 0,6) 0,7 (0,6; 0,8)	0,1 (0,05; 0,1) 0,11 (0,05; 0,15)**
СИ, л/мин/ м ² I (n=31) II (n=57)	3,2 (3,1; 3,3) 0,8 (0,6; 1,2)^^^	3,4 (3,1; 3,7) 1,2 (1,0; 1,6)^^	3,1 (2,8; 3,5) 2,2 (2,0; 2,6)**^
ОПСС, дин·с·см ⁻⁵ I (n=31) II (n=57)	5015 (4870; 5124) 821 (760; 895)^^^	2700 (2556; 2854)** 1000 (987; 1108)*^^^	1800 (1765; 1906)** 1160 (865; 1258)^^
Диастаза крови, ед. I (n=31) II (n=57)	770 (745; 784) 1750 (1665; 1905)^	250 (225; 268)*** 960 (895; 1126)**^^	124 (107; 132)*** 534 (501; 543)**^^
Основания (BE), мэкв/л I (n=31) II (n=57)	-12,6 (-14,5; -12,1) -17,4 (-19,8; -5,7)^	-7 (-8,0; -6,5)*** -7,7 (-8,6; -6,9)***	-4,3 (-4,9; -3,6)** -7 (-8,4; -4,2)^^

Примечание: * — различия статистически значимые в сравнении с предыдущим сроком $p<0,05$, ** — при $p<0,01$ и *** — при $p<0,001$ (критерий Вилкоксона). ^ — различия статистически значимые в сравнении с группой I при $p<0,05$, ^^ — при $p<0,01$ и ^^ ^ — при $p<0,001$ (критерий Колмогорова-Смирнова).

Таблица 4

Проявления синдрома системного воспалительного ответа у пациенток групп I- II и группы III (M±s)

Группы	Послеоперационный период, сутки				Наличие ССВО по R.C.Bone
	1	2	3	4	

1. Температура тела, °C

I-II (n=88)§	38,6±0,7	39,7±0,6*	39,6±0,5	37,1±0,5	>38 или <36
III (n=95)	37,7±0,8	38,5±0,8	37,5±0,7	37,3±0,9	

2. Содержание лейкоцитов, '10⁹/л

I-II (n=88)§	18,2±1,3	22,9±1,1*	16,3±1,3	9,9±0,9	>12 или <4
III (n=95)§	9,3±1,8	13,0±1,3*	10,5±1,5	8,0±1,1	

3. Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), усл.ед.

I-II (n=88)	9,4±0,5	17,3±0,7	10,2±0,8	3,1±0,1	Незрелых форм >10%
III (n=95)	4,6±0,6	8,4±0,8	3,4±0,6	3,0±0,5	

4. Частота сердечных сокращений, мин⁻¹

I-II (n=88)§	122,6±6,2	98,8±5,3	88,8±8,1	79,1±8,5	> 90
III (n=95)§	94,2±4,2	99,6±5,5	89,6±6,2	82,7±6,1	

5. Частота дыхания, мин⁻¹

I (n=31)	19,2±1,4	20,8±1,1	16,6±1,4	16,0±1,4	> 20
III (n=95)§	14,9±1,5	12,5±1,2	12,9±1,9	11,1±1,8	

Примечание: §- использован максимальный суточный показатель.

показатели нормализовались. Показатели коагуляционного звена системы гемостаза пациенток I и II групп в послеоперационном периоде неуклонно снижались, что потребовало заместительной трансфузии свежезамороженной донорской плазмы «по потребности» в течение 4 суток послеоперационного периода общим объемом, полностью замещавшим кровопотерю, что превышало рекомендованные нам объемы плазмозамещения [1]. Метаболический ацидоз сохранялся в течение трех суток послеоперационного периода. В группе III показатели, не входящие в систему оценки ССВО, соответствовали физиологической норме, респираторная поддержка прекращалась по окончании оперативного вмешательства. У пациенток сравниваемых групп I и II в течение трех суток послеоперационного периода сохранялись статистически значимые различия между ключевыми лабораторными показателями (табл. 3). При сравнении с контрольной группой III показатели ССВО имеют значительные различия (табл. 4).

Таким образом, нами выявлены особенности течения ДГШ при разной продолжительности предоперационного периода от момента появления болей до оперативной остановки кровотечения у пациенток с остро прервавшейся внематочной беременностью. С

учетом анализа полученных результатов была проведена оптимизация тактики анестезиологической службы при этой патологии за счет своевременной мощной, но щадящей волемиической, респираторной и инотропной поддержки. Наиболее сложным было лечение пациенток группы II с ДГШ, развившимся на фоне предельного напряжения/истощения компенсаторных механизмов после продолжительного предоперационного периода и невозможности использовать аутокровь для инфузии. У пациентов этой группы наиболее уязвимой мишенью при ДГШ была система гемостаза, дисфункция которой, в свою очередь, была основной причиной декомпенсации механизмов восстановления гемодинамики у пациенток этой группы. У них имелись характерные для развития септического шока показатели: ДВС-синдром в фазе генерализованного фибринолиза, ССВО, синдром малого выброса, снижение ОПСС, реакция симпатoadренальной системы, свидетельствующая об истощении механизмов компенсации. Тем не менее, развития синдрома полиорганной недостаточности и сепсиса нам удается избежать. Все пациентки благополучно излечиваются и выписываются из стационара без повреждения легких, миокарда, центральной нервной системы, печени, почек. Возможно, в нашей многотрудной и многоуровневой задаче мы нашли правильные решения. Мы используем показатели групп I- III при проведении стандартизованного анестезиологического пособия и мониторинга как протоколы благоприятного течения послеоперационного периода. Любые отклонения от этих протоколов заставляют нас относить этих пациентов в группу высокого риска септических осложнений и проводить дополнительные лечебные и диагностические мероприятия. Существенную поддержку в поиске наиболее уязвимых органов и систем оказывает анализ амбулаторных карт наших пациентов.

Таким образом, в зависимости от времени начала кровотечения до его хирургической остановки выявлено два варианта течения декомпенсированного геморрагического шока. Показатели системного воспалительного ответа, контролируемые в динамике, по-прежнему свидетельствуют о риске возникновения полиорганной недостаточности и сепсиса. Возможно, наши выведенные преимущественно эмпирическим путем протоколы оказания анестезиологической помощи кому-либо понадобятся для предотвращения возникновения полиорганной недостаточности и сепсиса у оперируемых по экстренным хирургическим показаниям больных. Ретроспективный анализ предшествующей соматической патологии (на основании представленной амбулаторно-поликлинической карты пациента) позволяет объяснить и предвидеть вероятность возникновения ряда осложнений и сосредоточить усилия на диагностике повреждения наиболее уязвимых органов и систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баринов С.В., Лукач В.Н., Шевлягина Л.С. и др. Экстренная медицинская помощь в акушерской практике: Учебно-методическое пособие. — Омск, 2009. — 88 с.
2. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С., Шихляров А.И. Антистрессорные реакции и активационная терапия. — Екатеринбург: РИА Филантроп, 2003. — 271 с.
3. Гельфанд Б.Р. Анестезиология и интенсивная терапия: справочник практикующего врача. — М.: Литтерра, 2005. — 360 с.
4. Долгих В.Т., Степанов С.С., Проноза А.В. и др. Критерии R.C. Bone и ятрогенный стресс (ретроспективный анализ) // Омский научный вестник. — 2002. — №20. — С. 161-164.
5. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шапошников С.А. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза: Рук-во для врачей. — М.: Практическая медицина, 2008. — 370 с.
6. Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б. Гинекология: национальное руководство. — М., 2009. — 496 с.
7. Куликов А.В., Казаков Д.П., Кузнецов Н.Н. Анестезиология и интенсивная терапия в акушерстве и неонатологии. — Новгород, 2001. — 242 с.
8. Ланцев Е.А., Абрамченко В.В. Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве: Рук-во для врачей. — 2-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 379 с.
9. Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная аналитика. — Т. III. — М.: Лабпресс, 2000. — 227 с.
10. Мошкин А.В., Долгов В.В. Обеспечение качества в клинической лабораторной диагностике. — М.: 2004. — 141 с.
11. Проноза А.В., Долгих В.Т., Лукач В.Н. Системная воспалительная реакция в оперативной гинекологии // Общая реаниматология. — 2008. — Т. 5, № 4. — С. 65-69.
12. Тищенко М.И. Измерение ударного объема крови по интегральной реограмме тела человека // Физиологический журнал СССР. — 1973. — № 8. — С. 409-457.
13. Усенко Л.В., Царев А.В., Яровенко В.В. Постреанимационная болезнь: далеко не реализованный потенциал // Медицина неотложных состояний. — 2008. — Т. 7, № 4. — С. 36-51.
14. Bone R.C. Sepsis : A New Hypothesis for Pathogenesis of the Disease Process / R.C. Bone // Chest. — 1997. — V. 112. — P. 235-243.
15. Cerchiari E.L. Postresuscitation syndrome // Cardiac Arrest:

The science and practice of resuscitation medicine / Ed. by N.A. Paradis, A.R. Halperin, K.B. Kern et al. — 2nd ed. — Cambridge: Cambridge University Press, 2007. — P. 817-828.

16. Embeyer U., Katz L.M., Ward K.R., Neumar R.W. Bringing all together: brain-oriented postresuscitation critical care // Cardiac Arrest: The science and practice of resuscitation medicine / Eds. by N.A. Paradis, A.R. Halperin, K.B. Kern et al. — 2nd ed. —

Cambridge: Cambridge University Press, 2007. — P. 902-918.

17. Kwang S. R., Jong S.Y. The simultaneous determination of HVA, VMA and 5-HIAA by GC/MS // Seoul Clinical Laboratory. — 1996. — N. 1. — P. 1121-1125.

18. Levy M., Fink M.P., Marshall J.C., et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference // Crit. Care Med. — 2003. — V. 31, N4. — P. 1250-1256.

Информация об авторах: Проноза Александр Валентинович — к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог. 644052, Омск, ул. 22-го Партсъезда, д. 4, e-mail: pronoaleksandr@yandex.ru; Степанов Александр Сергеевич — врач-хирург; Долгих Владимир Терентьевич — заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой; Калинина Оксана Борисовна — к.м.н., врач акушер-гинеколог; Коржук Ольга Васильевна — врач акушер-гинеколог, заместитель главного врача по лечебной работе.

© БЕЛОБОРОДОВ В.А., ОЛИФИРОВА О.С. — 2013
УДК: 616.441-006.5-089

ПРОГНОЗ РЕЦИДИВНОГО ЗОБА

Владимир Анатольевич Белобородов¹, Ольга Степановна Олифирова²

(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; ²Амурская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. Т.В. Заболотских, кафедра хирургических болезней, зав. — д.м.н., доц. О.С. Олифирова)

Резюме. Предложен метод прогноза послеоперационного рецидива зоба в виде математической модели и представлены возможности его использования. Применение метода математического прогноза рецидивного зоба позволило индивидуально выбирать объем операции при неопухольевых заболеваниях щитовидной железы и сократить число послеоперационных рецидивов с 8,7 до 1,2% случаев. При вероятности рецидива зоба показана тиреоидэктомия или предельно-субтотальная резекция щитовидной железы, если риск рецидива отсутствует, возможны органосберегающие операции.

Ключевые слова: послеоперационный рецидивный зоб, математический прогноз, хирургия.

FORECAST RECURRENT GOITER

Vladimir Beloborodov¹, Olga Olifirova²

(¹Irkutsk State Medical University, ²Amur State Medical Academy)

Summary. The article dwells upon mathematical model method of postoperational recurrent goiter prognosis and possibilities of its application. Application of mathematical model postoperational recurrent goiter prognosis provides an opportunity for individual selection of surgeries' scope in case of nonneoplastic thyroid gland diseases and to decrease the number of postoperational relapses from 8.7% up to 1.2% of supervision. Thyroidectomy or limited subtotal resection of thyroid gland are preferable in case of possible goiter relapse, otherwise organ-saving surgeries are possible.

Key words: postoperational recurrent goiter, mathematical prognosis, surgery.

Риск развития рецидива заболевания после органосберегающих операции на щитовидной железе (ЩЖ) всегда имеется у больных, проживающих в очаге зобной эндемии [1, 2, 3]. Наиболее часто рецидивы возникают после экономных операций по поводу многоузлового зоба и составляют 4,9-49% соответствующих наблюдений [1, 4, 5]. Их причиной часто становится зобная трансформация тиреоидного остатка в условиях йододефицита и тиреоидной недостаточности. Вполне естественно, что гарантировать отсутствие рецидива зоба можно только после адекватно выполненной тиреоидэктомии. Однако, эта операция показана не всем больным и сопровождается повышенным риском послеоперационных осложнений. Одним из вариантов решения этого вопроса может стать индивидуальный выбор объема оперативного вмешательства с использованием методов математического прогнозирования рецидива заболевания. Предложенные ранее методы заслуживают самого пристального внимания, но и они содержат недостаточное количество анализируемых параметров и сложны в использовании. Учитывая существующие трудности в решении проблемы рецидивного зоба и современные возможности его математического прогнозирования, представляется актуальным дальнейшее совершенствование и внедрение таких методов в клиническую практику.

Цель исследования: изучить структуру рецидивного зоба и оценить возможности его профилактики путем математического прогноза рецидивного зоба.

Материалы и методы

Основные исследования проведены у 118 больных, ранее оперированных по поводу рецидивного зоба. Их

средний возраст составил — 52,6 лет, женщин было — 92,9%. При оценке функционального тиреоидного статуса у 12 (14,29%) больных установлен тиреотоксикоз, у 10 (11,9%) — гипотиреоз и у 62 (73,81%) — эутиреоз.

Метод математического прогноза рецидивного зоба (ММП РЗ) разработан путем дискриминантного анализа (STATISTICA 6.0) у двух групп оперированных больных, из которых у 64 больных был рецидивный зоб, а у 41 больных его не было. В результате дискриминантного анализа различных параметров была предложена формула ММП РЗ (патент РФ № 2398289) с электронным вариантом:

нет риска рецидива $Y1 = -6,74 + 0,42 * X1 + 0,77 * X2 + 1,73 * X3 + 0,10 * X4 +$

$2,23 * X5 + 6,34 * X6 + 0,32 * X7 + 2,21 * X8$

есть риск рецидива $Y2 = -16,23 + 6,26 * X1 - 7,84 * X2 + 6,11 * X3 + 4,92 * X4 +$

$6,75 * X5 + 10,48 * X6 - 2,03 * X7 + 3,38 * X8,$

где X1 — наличие перинодулярных изменений в тиреоидной ткани по данным УЗИ; X2 — предполагаемая операция в объеме предельно-субтотальной резекции щитовидной железы (ПСРЩЖ); X3 — возраст до 50 лет; X4 — дооперационный цитологический диагноз «аутоиммунный тиреоидит» (АИТ); X5 — проживание в зоне зобной эндемии; X6 — поражение обеих долей ЩЖ; X7 — предполагаемая операция в объеме субтотальной резекции щитовидной железы (СРЩЖ); X8 — дооперационный цитологический диагноз «многоузловой коллоидный зоб» (МУКЗ).

Каждому признаку давали значение «1» в случае его наличия у больного и «0» — в случае отсутствия. Чтобы получить прогноз для больного, необходимо в функции Y1 и Y2 электронной варианта формулы ввести соответствующие параметры и произвести расчет их значений. При значе-

нии $Y_2 > Y_1$ есть риск рецидива зоба, если $Y_1 > Y_2$ — риска рецидива нет.

Метод математического прогноза рецидивного зоба использовали исключительно у больных с неопухольевыми заболеваниями ЩЖ. Метод был применен у 261 больного: МУКЗ — у 241 больного и АИТ — у 20. Возраст больных от 18 до 70 лет, из них преобладали женщины (87%).

Обследование больных включало: ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ, цветное доплеровское картирование, энергетический режим УЗИ, эластографию, тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию (ТАПБ) под контролем УЗИ, исследование уровней показателей гормонов, продуцируемых ЩЖ, сканирование ЩЖ при тиреотоксикозе, магнитно-резонансную томографию (по показаниям), послеоперационное гистологическое исследование. Показанием к операции являлись компрессия органов шеи, косметический дефект, подозрение на рак, неэффективность консервативной терапии тиреотоксикоза.

Математическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

Изучение структуры рецидивного зоба показало, что наиболее распространенной патологией (58,3%) был коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб. Несколько реже встречались сочетания одновременно нескольких заболеваний ЩЖ (19,1%), а в частности — коллоидного зоба с аденомами, АИТ, раком ЩЖ. В структуре рецидивного зоба рак ЩЖ составил 10,7%, аденомы — 7,1%, АИТ — 4,8%. Большинство случаев рецидива заболеваний были диагностированы в период от 1 до 5 лет после первичной операции (42,9%). Сравнительная оценка морфологического диагноза у 69 больных после первичной и повторной операции показала, что в 76,8% рецидивный зоб по морфологической форме повторял первичное заболевание или отмечалась трансформация фонового заболевания в основное. Новое заболевание тиреоидного остатка диагностировано в 23,2% случаев; в его структуре рак ЩЖ установлен в 56,3%, АИТ — 25%; коллоидный зоб — 18,7%.

Рецидивы заболевания наблюдались преимущественно после экономных (органосберегающих) операций: резекции одной доли ЩЖ, субтотальной резекции одной доли ЩЖ, гемитиреоидэктомии (59,4%), экономных резекций двух долей ЩЖ (27,5%). Вероятно, что при первичных операциях была ошибочная оценка изменений в перинодулярной ткани, а также в противоположной доле ЩЖ. Кроме того, зобная трансформация могла возникнуть за счет сохраняющегося йододефицита и гормональной недостаточности. Из этой группы больных адекватная заместительная гормональная терапия проводилась только у 29,8% больных, а препараты йода получали только 9,5% больных.

Учитывая, что ведущей причиной рецидивного зоба является неадекватный метод оперативного лечения, в выборе которого мы учитывали возможность рецидива на основании результатов метода математического прогнозирования. Метод прост в выполнении и занимает не более нескольких минут. У больных с вероятным риском рецидива заболевания ЩЖ считали показанным выполнение операций значительного объема (тиреоидэктомии, предельно-субтоталь-

ной резекции щитовидной железы), а при отрицательном прогнозе возможны варианты органосберегающих операций (субтотальная резекция щитовидной железы, гемитиреоидэктомия). Эти операции чаще показаны женщинам репродуктивного возраста, а также лицам пожилого и старческого возраста с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью уменьшения дозы L-тироксина при послеоперационной заместительной терапии.

Применение метода математического прогнозирования рецидивного зоба сказалось на структуре оперативных вмешательств, в результате чего количество операций значительного объема возросло с 23,5 до 70,5%.

Помимо адекватного объема оперативного лечения для профилактики рецидива большое значение имеет целенаправленная послеоперационная реабилитация больных, а именно регулярность диспансерного наблюдения и проведение заместительной терапии L-тироксинем и препаратами йода. Основными принципами амбулаторного наблюдения были следующие. В течение первого года после операции эндокринолог проводил осмотр больного перед выпиской из стационара, затем через 1, 6, 12 месяцев, а в последующем 1-2 раза в год. Хирург консультировал оперированного пациента ежегодно или по показаниям, что позволило получить информацию об отдаленных результатах оперативного лечения. В течение первого года проводили исследование ТТГ и свободного Т4 (по показаниям) через 1, 6, 12 месяцев после операции. В дальнейшем исследование гормонального фона осуществляли ежегодно с коррекцией гормональной терапии. В течение первого года послеоперационного периода выполняли УЗИ тиреоидного остатка через 3, 6, 12 месяцев для оценки его размеров и структуры. При возникновении узловых образований и отсутствии динамики роста, если ранее был определен их доброкачественный характер, проведение ТАПБ считали необязательным. Однако, при прогрессирующем росте узлов или появлении новых узловых образований выполняли ТАПБ с цитологическим исследованием. Послеоперационный гипотиреоз считали прогнозируемым исходом операции. Его коррекция проводилась заместительной терапией L-тироксинем. Учитывая природный йододефицит, больным после экономных операций на ЩЖ применяли препараты йода.

Благодаря применению метода математического прогнозирования и адекватно проводимой послеоперационной реабилитации в отдаленном периоде ($4,7 \pm 0,9$ лет) установлено, что число послеоперационных рецидивов сократилось с 8,7 до 1,2%.

Таким образом, ведущей причиной рецидивного зоба был «заниженный» объем первичной операции, недостаточная коррекция гормональной недостаточности, продолженное действие зобогенных факторов за счет природного йододефицита, а также неадекватное диспансерное наблюдение.

Применение метода математического прогноза рецидивного зоба позволяет индивидуализировать выбор объема оперативного вмешательства при неопухольевых заболеваниях щитовидной железы и сократить число послеоперационных рецидивов. При вероятности рецидива показана тиреоидэктомия или предельно-субтотальная резекция щитовидной железы, при его отсутствии возможны операции органосберегающего характера с обязательным диспансерным наблюдением и адекватной заместительной гормональной терапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородов В.А., Олифирова О.С., Маньковский В.А. Многоузловой зоб. — Красноярск: Центр печати, 2008. — 104 с.
2. Белобородов В.А., Олифирова О.С., Павлов Л.Ю., Высоцкий В.Ф. Оптимизация лечебно-диагностической тактики при многоузловых образованиях щитовидной железы // Вестник Южно-Уральского государственного университета. — 2010. — № 24. — С. 41-44.
3. Белобородов В.А., Павлов Л.Ю. Определение concentra-

- ции глутатиона и ферментов его метаболизма при заболеваниях щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Казань, 2012. — С. 47-49.
4. Пинский С.Б., Калинин А.П., Белобородов В.А. Диагностика заболеваний щитовидной железы. — М.: Медицина, 2005. — 192 с.
5. Пинский С.Б., Дворниченко В.В., Белобородов В.А. Опухоли щитовидной железы. — Иркутск: РиЭЛ, 1999. — 320 с.

Информация об авторах: Белобородов Владимир Анатольевич — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952)703-729, e-mail: BVA555@yandex.ru; Олифирова Ольга Степановна — заведующая кафедрой, доцент, д.м.н.

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© МОНГУШ Х.Д., ОНДАР А.Б., ЧЫЛБАК-ООЛ Р.Ч. — 2013
УДК 616.8

ИНСУЛЬТ У ЛИЦ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА В РЕСПУБЛИКЕ ТЫВА

Херелмаа Дагбаевна Монгуш, Альбина Борисовна Ондар, Роза Чаповна Чылбак-оол
(Научно-исследовательский институт медико-социальных проблем и управления Республики Тыва, директор — Оюн Монгун-оол Тамбаевич)

Резюме. С целью изучения этиологических, клинических и половых особенностей церебральных инсультов у лиц трудоспособного возраста в Республике Тыва у лиц коренной национальности и у пришлого населения исследовались больные с церебральными инсультами трудоспособного возраста (женщины — до 55, мужчины — до 60 лет), находившиеся на стационарном лечении в неврологическом отделении республиканской больницы. Проводилось комплексное клиническое, лабораторное и нейрофизиологическое обследование. В ходе клинического исследования оценивались анамнестические данные, полученные в беседе с больным, его родственниками и из медицинской документации, неврологический статус, результаты дополнительных методов исследования, результаты аутопсии. В ходе обследования проводилась дифференциальная диагностика с другими неврологическими заболеваниями. В результате изучения большой группы мужчин и женщин трудоспособного возраста с церебральными инсультами установлены наиболее часто встречающиеся факторы риска, заболеваемость, смертность и летальность от инсульта с тем, чтобы разработать более эффективный комплекс лечения инсульта и профилактики.

Ключевые слова: инсульт, трудоспособный возраст, коренное население, Республика Тыва, факторы риска.

THE PREVALENCE OF STROKE IN ABLE-BODIED POPULATION OF THE REPUBLIC TUVA

Kh.D. Mongush, A.B. Ondar, R.Ch. Chylbak-ool
(Scientific Research Institute of Medical and Social Problems and Management Ministry of Health and Social Development of the Republic of Tuva, Kyzyl)

Summary. To study the etiology, clinical features and sexual cerebral stroke in able-bodied people in the Republic of Tuva in those native and alien population there have been studied the patients with cerebral stroke (women — 55, men — 60 years). They were treated in the neurology department of the republican hospital. A comprehensive clinical, laboratory and neurophysiological examination has been conducted. In a clinical study the history data, obtained in a conversation with the patient, his family, and from medical records, the neurologic status, the results of additional research methods, the results of the autopsy were evaluated. During the survey the differential diagnosis of other neurological diseases has been made. A study of a large group of able-bodied men and women with cerebral stroke established common risk factors, morbidity, mortality, and lethality from stroke in order to develop a more effective methods of stroke treatment and prevention.

Key words: stroke, able-bodied, native population, risk factor.

Проблема мозгового инсульта остается одной из центральных в клинической неврологии и является не только медицинской, но и социальной проблемой. В мире ежегодно инсульт поражает около 6 млн. человек, а в России — более 450 000, т.е. каждые 1,5 мин кто-то из наших соотечественников впервые переносит инсульт [1, 2, 4, 10]. При этом увеличивается заболеваемость лиц трудоспособного возраста. Показатель смертности при сосудистых заболеваниях головного мозга — один из наиболее высоких в мире. Представляется чрезвычайно важным, что в России от цереброваскулярной патологии люди умирают в более молодом возрасте, чем в странах Запада [4, 9]. Несмотря на то, что инсульт — это преимущественно заболевание лиц пожилого возраста, смертность от цереброваскулярных заболеваний занимает 3 место (11, 8%) в структуре смертности женщин трудоспособного возраста и 4 место (7, 0%) в структуре смертности мужчин того же возраста. Особую тревогу вызывает высокая распространенность (до 20%) сосудистых заболеваний мозга у людей трудоспособного возраста (20-59 лет).

Мозговой инсульт у мужчин и женщин молодого возраста из разряда казуистики стал повседневной реальностью и часто встречается в клинической практике невролога и порой вызывает существенные трудности в диагностике, тактике ведения таких больных. В вопросах лечения и профилактики врачи больше ориентированы на лиц пожилого и старческого возраста. Мужчины и женщины молодого возраста (до 45 лет) являются социально значимой частью общества в силу активной занятости во многих сферах деятельности и перспектив воспроизводства народонаселения.

Цель представленной работы — изучение случаев

инсульта у лиц трудоспособного возраста находившиеся на стационарном лечении в неврологическом отделении республиканской больницы.

Материалы и методы

Исследовались 88 больных с церебральными инсультами трудоспособного возраста (женщины — до 55, мужчины — до 60 лет), находившиеся на стационарном лечении в неврологическом отделении республиканской больницы. Проводилось комплексное клиническое, лабораторное и нейрофизиологическое обследование. В ходе клинического исследования оценивались анамнестические данные, полученные в беседе с больным, его родственниками и из медицинской документации, неврологический статус, результаты дополнительных методов исследования, результаты аутопсии.

Все участники исследования выражали добровольное информированное согласие на участие в нём.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением программы «Statistica 6.0», проводилась типологическая и вариационная группировка, расчет относительных и средних величин, их ошибки, критерии статистической значимости разности величин. Статистическую значимость разницы показателей оценивали по t-критерию Стьюдента, Фишера, Пирсона. Результат оценивался как статистически значимый при $p < 0,05$ (95%).

Результаты и обсуждение

В 2012 году было зарегистрировано 260 случаев инсульта. Доля лиц трудоспособного возраста составила

Таблица 1
Стандартизованная половозрастная заболеваемость инсультом в 2012 году среди коренного населения г. Кызыла

Возрастная категория	Мужчины	Число заболевших инсультом	Забол. на 1000	Женщины	Число забол. инсультом	Забол. на 1000	Всего	Число заболевших инсультом	Заболеваемость
18-29	10740	1	0,09	12625	-	-	23365	1	0,04
30-39	6338	3	0,47	7190	2	0,28	13528	5	0,37
40-49	5016	7	1,40	6350	6	0,94	11366	13	1,14
50-54	1823	9	4,94	2393	12	5,01	4216	21	4,98
55-59	1285	14	10,89						

33,85% (88 человек). Мужчины трудоспособного возраста составили 45,16% (56), женщины — 23,53% (32). Среди лиц коренной национальности лица трудоспособного возраста составили 42,52% (54), в том числе мужчин — 56,67% (34 из 60), женщины — 29,85% (20 из 67). Среди пришлого населения: доля лиц трудоспособного возраста составила 25,56% (34 из 133), в т.ч. муж-

54,55%, как у лиц коренной национальности (51,85%), так и у пришлого населения (58,82%). Геморрагический инсульт по типу внутримозговой гематомы отмечался у 20,45% больных трудоспособного возраста, но чаще встречался у лиц коренной национальности (24,07%) ($p > 0,05$), чем у пришлого населения (17,65%).

Таблица 2
Стандартизованная половозрастная заболеваемость инсультом в 2012 году среди пришлого населения г. Кызыла

Возрастная категория	Мужчины	Число заболевших инсультом	Забол. на 1000	Женщины	Число забол. инсультом	Забол. на 1000	Всего	Число заболевших инсультом	Заболеваемость
18-29	3040	-	-	3561	-	-	6601	-	-
30-39	1788	1	0,56	2038	-	-	3826	1	0,26
40-49	1415	2	1,41	1797	4	2,23	3212	6	1,87
50-54	515	7	13,59	659	8	12,14	1174	15	12,78
55-59	363	12	33,06						

чин — 34,38% (22 из 64), женщин — 17,39% (12 из 69).

В 2012 году летальность была равна 21,59%, у лиц коренной национальности данный показатель был равен 25,93%, у пришлого населения — 14,71%.

Смертность в 2012 году составила 0,28 случая на 1000 населения, у коренного населения — 0,26 случая, у пришлого — 0,33 случая.

На основании таблицы 1 можно сделать вывод о том, что заболеваемость инсультом среди лиц трудоспособного возраста коренной национальности в Республике Тыва увеличивается с возрастом, пик приходится на возраст старше 50 лет, что не противоречит данным других исследователей [3,5,6,7,8,12]. И у мужчин, и у женщин коренной национальности показатель заболеваемости у лиц возрастной категории 40-49 лет статистически значимо меньше ($p < 0,05$), следующей возрастной категории.

Среди пришлого населения Республики Тыва в 2012 году заболеваемость инсультом среди лиц трудоспособного возраста также была высока в возрасте старше 50 лет (табл. 2). Различия в показателях заболеваемости между лицами возрастной категории 50-летних и 40-летних было статистически значимо ($p < 0,05$). У мужчин увеличение показателей заболеваемости в каждой возрастной группе было значительным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березовская А.П., Быков Ю.Н. Реабилитация больных церебральным ишемическим инсультом с болевыми синдромами // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). — 2010. — Т. 95. №4. — С. 69-71.
2. Быков Ю.Н., Файзулин Е.Р., Николайчук С.В. и др. Церебральный инсульт: психосоматические и соматопсихические аспекты. // Неврологический вестник (Журнал им. В.М. Бехтерева). — 2006. — Т. XXXVIII. №1-2. — С. 73-78.
3. Васильева Н.А. Эпидемиология цереброваскулярных заболеваний в Якутии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2005. — 22 с.

4. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Профилактика острых нарушений мозгового кровообращения: теория и реальность // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1996. — №5. — С. 5-9.
5. Кадырова З.А. Основные факторы риска и профилактика сосудистых заболеваний головного мозга у коренных и некоренных жителей (на модели исследования г. Фрунзе): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1986. — 23 с.
6. Клочихина О.А. Эпидемиология инсульта в Улан-Удэ (по данным регистра): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2004. — 25 с.

Доля повторных инсультов среди всех инсультов в 2012 году составила 20,45%, у коренного населения данный показатель был равен — 22,22%, у пришлого — 17,65%, что может свидетельствовать о низком уровне вторичной профилактики у лиц, перенесших инсульт.

В структуре инсультов в 2012 году преобладают ишемический инсульт —

Самым распространенным фактором риска развития инсульта среди всех лиц трудоспособного возраста являлась артериальная гипертония (72,73%), как среди лиц коренной национальности, так и среди пришлого населения, что отмечалось и другими исследователями [3,5,6,7,8,11,12]. Вторым по частоте встречаемости фактором риска является курение (59,09%).

Следующими по частоте встречаемости факторами риска были определены сахарный диабет (22,73%), избыточная масса тела (21,59%), заболевания сердца (20,45%).

Таким образом, было установлено, что среди больных с мозговым инсультом высока доля лиц трудоспособного возраста — 33,85%, в основном, за счет лиц мужского пола. Среди лиц коренной национальности лиц трудоспособного возраста больше, чем среди пришлого населения. Заболеваемость инсультом среди лиц трудоспособного возраста — 1,28 на 1000 населения. У мужчин заболеваемость выше, чем у женщин. Заболеваемость инсультом выше у пришлого населения, чем у коренного. Смертность от инсульта на уровне — 0,28 на 1000 населения. Значительной разницы в показателях смертности у коренного и пришлого населения не отмечено. Летальность от инсульта равна 21,59%. Данный показатель выше у коренного населения, чем у пришлого. Доля повторных инсультов в общей картине всех инсультов составила 20,45%. Повторные инсульты чаще отмечаются у коренного населения, чем у пришлого. Наиболее значимым и самым распространенным фактором риска является артериальная гипертония. Существенных различий между факторами риска трудоспособного возраста у лиц коренной национальности и у пришлого населения Республики Тыва не отмечено.

7. Кузьмина З.М. Регистр мозгового инсульта в условиях г. Якутска // Вопросы физиологии и патологии человека региона Якутии. — Якутск, 1984. — С.85-86.
8. Николаева Т.Я. Ишемический инсульт в Восточно-Сибирском регионе: эпидемиология, факторы риска, клинико-генетические и нейроиммунные механизмы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006. — 48 с.
9. Одинак М.М., Михайленко А.А., Иванов Ю.С., Семин Г.Ф. Нарушения кровообращения головного мозга. — СПб.: ВМА, 1996. — 116 с.

10. Руднев В.А., Окладников В.И., Быков Ю.Н. Референтная биологическая адаптация в реабилитации больных ишемическим инсультом // Неврологический журнал. — 2003. — Т. 8. №2. — С. 18.
11. Скворцова В.И., Евзельман М.А. Ишемический инсульт. — Орел, 2006. — С.22-27.
12. Третьякова Н.Н. Эпидемиология и этнические особенности инсульта в г.Якутске (по данным регистра): автореф. дис. ... канд. мед.наук. — М., 2006. — 22 с.

Информация об авторах: Монгуш Херелмаа Дагбаевна. — к.м.н., старший научный сотрудник, 667000, г.Кызыл, ул. Ленина, 48, тел. (39422) 2-41-38, e-mail: kherelmaa69-5@mail.ru; Ондар Альбина Борисовна — научный сотрудник, e-mail: albinaondar@mail.ru; Чылбак-оол Роза Чаповна — к.м.н., старший научный сотрудник, e-mail: 51262roza@mail.ru

© РОСТОВА Н.Б., ПОРСЕВА Н.Ю. — 2013
УДК: 615.11:614.272

ПОРЯДОК НАЗНАЧЕНИЯ, ВЫПИСЫВАНИЯ И ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. СУЩЕСТВУЮЩАЯ ПРАКТИКА: МНЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Наталья Борисовна Ростова, Наталья Юрьевна Порсева
(Пермская государственная фармацевтическая академия, ректор — д.ф.н., проф. Т.Ф. Одегова, кафедра управления и экономики фармации, зав. — д.ф.н., проф. А.В. Солонина)

Резюме. В статье представлены результаты анкетирования фармацевтических специалистов по вопросам порядка назначения, правил выписывания и отпуска лекарственных препаратов, которые показали, что их мнение по данным вопросам, в ряде случаев противоречит требованиям действующих нормативных документов, а также фармацевтические специалисты осуществляют отпуск лекарственных препаратов в нарушении действующего законодательства.

Ключевые слова: назначение лекарственных препаратов, правила выписывания лекарственных препаратов, порядок отпуска лекарств.

THE ORDER OF APPOINTMENT, PRESCRIBING AND DISPENSING THE DRUG. CURRENT PRACTICE: THE VIEW OF PHARMACEUTICAL WORKERS

Natalia Rostova, Natalia Porseva
(Perm State Pharmaceutical Academy, Russia)

Summary. The results of the survey of pharmaceutical experts on the procedure for appointment, rules prescribing and dispensing of drugs that have shown that their views on these issues, in some cases, contrary to the requirements of the regulations, as well as pharmaceutical experts carry holiday drugs in violation of applicable laws.

Key words: prescription drugs, rules prescribing drugs, dispensing procedure.

Изучение нормативных и законодательных документов по вопросам порядка назначения, выписывания и отпуска лекарственных препаратов (ЛП), показало, что в этих документах нет единого подхода к обозначению, регламентации используемой терминологии, определяющих данные правила.

Изучение опыта фармацевтической деятельности говорит о том, что имеет место отпуск рецептурных препаратов без рецепта из аптечных организаций (АО), а население зачастую уверено в том, что может получить любой препарат без рецепта в АО. В связи с этим, возникла необходимость изучения информированности фармацевтическими специалистами правил отпуска ЛП из АО, а также порядка их использования в рамках фармацевтической деятельности.

Для этого нами была разработана анкета, включающая в себя 43 вопроса, и было проанкетировано 100 работников АО различных форм собственности по специально разработанной анкете. Среди опрошенных респондентов 100% составляли женщины, в возрасте от 20 до 30 лет (56%).

Проведенный анализ показал, что наибольшее число специалистов имеет среднее фармацевтическое образование (78%), все имеющие сертификат специалиста, и занимающие должность «фармацевта по отпуску лекарств» (74%). Больше число опрошенных (30%) имели стаж работы от 1 года до 5 лет.

По данным анкетирования большая часть специалистов занимаются повышением профессиональной квалификации. Кроме повышения квалификации 1 раз в 5 лет с последующим получением сертификата специалиста (88%), 64% — работников участвуют в образовательных конференциях и семинарах, 62% — опрошенных работников АО знакомятся с профессиональными печатными изданиями, 48% — участвуют в тренингах и занятиях, проводимые в аптеке, а также работают со справочной литературой.

Изучение ситуации по соблюдению правил отпуска лекарств, показало, что 100% опрошенных, сталкиваются с ситуациями, когда пациенты обращаются в АО с просьбой отпустить рецептурный ЛП без рецепта. И при этом на вопрос «Возникают ли ситуации, при которых осуществляется отпуск рецептурных ЛП без рецепта врача?» — 72% опрошенных респондентов ответили положительно. А отказ в отпуске рецептурного ЛП без рецепта, приводит к возникновению конфликтных ситуациям у 80% респондентов. По мнению фармацевтических работников, наиболее частыми причинами рецептурного отпуска без рецепта врача являются: соучастие в проблеме пациента (70%), осознание недоступности получения медицинской помощи населением (30%), стремление повысить выручку аптеки (30%). Данные исследования показали, что при запросе на рецептурный ЛП, по мнению фармацевтических работников, па-

циенты предъявляют список ЛП (назначенных врачом) без оформления рецепта в 70% случаев, а рецепт предъявляют лишь 30% пациентов, обращающихся за рецептурным препаратом.

По мнению фармацевтических работников о наиболее часто отпускаемых группах ЛП и рецептурных ЛП без рецепта показало, что ими отпускаются: антибиотики (52%), НПВС (46%), гипотензивные (26%), глазные капли (22%), гормональные (22%), сердечные (12%). Анализ полученных ответов, показал, что специалисты не имеют четкого представления об используемой терминологии (в ответах встречаются как указания ФТГ из различных классификаций, так и указания лекарственных форм). По мнению фармацевтических работников, о группах ЛП, относимых к контролируемым и порядке оформления их на соответствующих рецептурных бланках, знают лишь 86% опрошенных. По мнению 100% опрошенных фармацевтических специалистов к контролируемым ЛС относят «наркотические средства (НС)», по мнению 98% опрошенных — «психотропные вещества (ПВ)», 90% относят в эту группу «прекурсоры НС и ПВ» и «сильнодействующие вещества», и лишь 74% респондентов считают группу «ядовитые вещества» контролируемыми ЛП.

При ответе на вопрос «Какой документ регламентирует правила оформления рецептурных бланков?» — 92% опрошенных, утверждает, что это Приказ Минздрава России №110, 2% отметило, что это Приказ Минздрава России №785 и 6% респондентов, считают, что это Приказы Минздрава России №110 и 785.

Данные изучения показали, что информацию об изменениях в правилах выписывания рецептов и отпуска ЛП фармацевтические работники получают на курсах повышения квалификации (72%); на дополнительных учебных, проводимых в АО (24%); получают самостоятельно (10%).

По мнению опрошенных, наиболее частыми ошибками медицинских работников при оформлении рецептов являются: отсутствие необходимых печатей (76%), отсутствие необходимых подписей (62%), несоответствие рецептурного бланка группе ЛП (52%), отсутствие необходимых реквизитов (48%), несоответствие лекарственной формы (16%), возраст полных лет (2%).

При ответе на вопрос «Документ, регламентирующий порядок отпуска ЛС?» — 92% опрошенных ответили, что это Приказ Минздрава России №785 и 8% опрошенных фармацевтических специалистов считают, что это Приказ Минздрава России №110.

На вопрос «Рецепты, на какие ЛП погашаются штампом «Лекарство отпущено?» были получены следующие результаты: транквилизаторы, не подлежащие предметно-количественному учёту — 84%; антидепрессанты — 84%; нейролептические средства — 74%; спиртосодержащие лекарственные средства, промышленного производства — 44%; антигистаминные ЛП — 26%.

По мнению фармацевтических работников, рецепты погашенные штампом «Лекарство отпущено», необходимо вернуть больному (92%), оставить в аптеке и хранить 3 года (4%), оставить в аптеке (2%).

Данные анкетирования показали, что при отпуске ЛП 68% опрошенных не нарушают вторичную упаковку, остальные 32% респондентов ее нарушают. Основными причинами нарушения вторичной упаковки являются — невозможность выполнить назначение врача (32%), просьба пациента при отпуске безрецептурного ЛП (22%) и др. При наличии препарата в аптеке с дозировкой, отличной от дозировки, выписанный в рецепте, 88% опрошенных респондентов отпускают в меньшей дозировке в пересчете на курсовую дозу, 8% — отпускают в большей дозировке в пересчете на курсовую дозу, 2% — проконсультируются с врачом, 2% — не дали ни одного варианта ответа.

Отпуск ЛП по рецепту формы 107-1/у при отсут-

ствии нарушений в оформлении рецепта 78% опрошенных отметили, что погасят рецепт штампом «Лекарство отпущено», 20% сделают отметку на рецепте об отпуске ЛП, 2% — сделают отметку на рецепте об отпуске ЛП и погасят рецепт штампом «Лекарство отпущено». Отпуск ЛП по рецепту формы 148-1/у-48 при отсутствии нарушений в оформлении рецепта, 84% опрошенных ответили, что оставят рецепты в аптеке на хранение в течение установленного срока, 2% — погасят рецепт штампом «Лекарство отпущено» и возвратят на руки больному и оставят в аптеке на хранение в течение установленного срока, 2% — сделают на рецепте отметку об отпуске ЛП, 2% — погасят рецепт штампом «Лекарство отпущено» и возвратят на руки больному и 10% — сделают отметку на рецепте об отпуске ЛП и оставят в аптеке в течение установленного срока.

По мнению фармацевтических работников, отметка об отпуске ЛП включает: наименование или дозировку ЛП (76%), отпущенное количество препарата (76%), наименование или номер АО (74%), дату отпуска препарата (68%), подпись фармацевтического работника, отпустившего ЛП (62%), цену ЛП (52%).

Данные анкетирования показали, что 90% опрошенных встречаются в своей практической деятельности рецепты, выписанные с превышением норм отпуска, оформленные не в соответствии с установленными правилами.

На вопрос «Знаете ли Вы, что увеличение нормы отпуска требует дополнительных реквизитов при оформлении рецепта?» 96% опрошенных дали положительный ответ и 4% — отрицательный. По мнению опрошенных при оформлении рецепта на фенобарбитал, выписанный хроническому больному на курс лечения до 1 месяца, содержит дополнительные реквизиты: надпись «По специальному назначению», заверенная подписью врача и печатью поликлиники «Для рецептов» (64%); надпись «Хроническому больному» заверенная подписью врача, личной печатью врача и печатью поликлиники «Для рецептов» (32); надпись «По специальному назначению», заверенная подписью врача и личной печатью врача (4%).

По мнению опрошенных фармацевтических специалистов, срок действия рецепта на фенобарбитал, выписанный хроническому больному на курс лечения до 1 месяца, составляет: 10 дней (50%), 1 месяц (44%), иное (6%). Изучение вопроса по наличию дополнительных реквизитов на рецептах со сроком действия в пределах 1 года, показало, что мнения фармацевтических работников распределились следующим образом: необходимо заверить указание своей подписью, личной печатью и печатью поликлиники «Для рецептов» (84%), сделать надпись «Хроническому больному» (72%), указать периодичность отпуска препарата из АО (44%), указать срок действия рецепта (40%), заверить указание своей подписью и личной печатью (18%), сделать надпись «По специальному назначению» (14%).

Данные анкетирования показали, что при поступлении в АО неправильно выписанных рецептов 54% респондентов погашают рецепт штампом «Рецепт недействителен», регистрируют его в специальном журнале и возвращают на руки больному; 26% отдают рецепт на дооформление пациенту, не отпуская ЛП, а 20% — респондентов считают возможным одновременно и отдать рецепт на дооформление пациенту, и погасить рецепт штампом «Рецепт недействителен», зарегистрировав его в специальном журнале.

Изучение информированности специалистов о перечнях ЛП входящих в отдельные ФТГ, которые согласно регламентирующих документов требуют особых правил назначения, выписывания и порядка отпуска из АО, показало, что например со всеми ЛП, входящими в группу «Анаболические стероиды» знакомы лишь 26% опрошенных. При этом полный перечень из группы «Анаболические стероиды», по мнению фармацевтических работников, указан в Приказах Минздрава

развития России (28% опрошенных), в справочнике «Лекарственные средства» М.Д.Машковского (10%) и в справочнике Видаль (8%). А изучение порядка учета ЛП из группы «Анаболические стероиды», показало, что, по мнению 56% опрошенных респондентов данные ЛП подлежат ПКУ, по мнению 8% — не подлежат, а 32% — затруднились ответить на вопрос. Лишь у 56% опрошенных не возникают трудности при отпуске ЛП из группы «Анаболические стероиды». Кроме этого, по мнению фармацевтов, ЛП из группы «Анаболические стероиды» относят к следующему списку, требующих особых мер контроля: перечень ПКУ (88%), список сильнодействующих веществ (10%), другое (2%).

Данные анкетирования показали, что для 92% опрошенных фармацевтических работников правила оформления рецептурных бланков не сложны, а на вопрос «Вызывают ли трудности правила отпуска ЛП, регламентируемые Минздравсоцразвития России?» 90% опрошенных ответили отрицательно.

Из положительных результатов анкетирования, хотелось бы отметить, то, что 100% опрошенных респондентов считают, что отпуск рецептурных ЛП без рецепта врача является грубым нарушением лицензионных требований.

Таким образом, проведенный анализ показал, что мнение фармацевтических работников по вопросам регламентации порядка отпуска ЛП из АО, в ряде случаев противоречит требованиям действующих нормативных документов, а также фармацевтические специалисты осуществляют отпуск ЛП в нарушении действующего законодательства, а именно:

— нарушают общие требования к отпуску ЛП: осуществляют отпуск рецептурных ЛП без рецепта врача (72% опрошенных); не знают правила ЛП с дозировкой, отличной от дозировки, выписанной в рецепте (12% опрошенных); не соблюдают порядок нарушения вторичной заводской упаковки (22% опрошенных); не знают свой порядок действий при поступлении в апте-

ку неправильно выписанных рецептов (46% опрошенных) и порядок отметок на рецепте при отпуске ЛП из АО (использование отметки об отпуске ЛП или штампа «Лекарство отпущено»);

— не владеют информацией о правилах оформления рецептов: на ЛП, выписанные хроническим больным на курс лечения сроком до одного месяца (36%); и со сроком действия в пределах 1 года; о правилах оформления реквизитов рецептурных бланков: со сроками действия рецепта на ЛП, выписанные хроническим больным на курс лечения до 1 месяца (50%) и необходимости наличия дополнительных реквизитов на рецепте при увеличении нормы отпуска;

— испытывают трудности при порядке отпуска и экспертизе оформления рецептурных бланков для отдельных ФТГ, требующих особых правил согласно регламентирующим документам (на примере группы «Анаболические стероиды»);

— не имеют четкого представления: о группах ЛП (используют не корректные названия ФТГ — 12%, вместо указания групп используют указания лекарственных форм — 22%); о списках контролируемых групп ЛС и правилах оформления на них соответствующих рецептурных бланков (14%).

Полученный результат позволяет предположить, что поскольку фармацевтические работники не считают для себя сложными правила оформления рецептурных бланков и порядка отпуска ЛП, то недостаточно уделяют внимание данным вопросам при повышении профессиональной квалификации (образованности) и совершенствовании знаний в процессе фармацевтической деятельности. Кроме этого, полученные данные позволяют предположить, что регламентированные правила назначения, выписывания и отпуска лекарственных препаратов из АО вызывают затруднения при их реализации, что определяет необходимость приведения в соответствие содержание действующих нормативных документов по изучаемым вопросам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.02.2007 г. №110 «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания».

2. Приказ Минздравсоцразвития России от 14.12.2005

г. №785 «О порядке отпуска лекарственных средств».

3. Ростова Н.Б., Порсева Н.Ю. Порядок назначения, выписывания и отпуска лекарственных препаратов. Существующая регламентация: много вопросов без ответов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2013. — №2. — С.75-78.

Информация об авторах: Ростова Наталья Борисовна — профессор кафедры, д.ф.н., 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2, ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России, тел. (342) 2333139, e-mail: N-Rostova@mail.ru; Порсева Наталья Юрьевна — доцент кафедры, к.ф.н., e-mail: p9124909966@yandex.ru

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© ШИРОКОСТУП С.В., ХАЛЯПИН Е.Б., САФЬЯНОВА Т.В. — 2013
УДК 616-036.22

НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА КРАСНУХИ В АЛТАЙСКОМ КРАЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Сергей Васильевич Широкоступ, Евгений Борисович Халяпин, Татьяна Викторовна Сафьянова
(Алтайский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. В.М. Брюханов,
кафедра эпидемиологии, зав. — д.м.н. Н.В. Лукьяненко)

Резюме. В данной статье отражены некоторые характеристики развития эпидемического процесса краснухи в Алтайском крае на современном этапе, проводится сравнительный анализ тенденций заболеваемости в России и регионе с определением цикличности эпидемического процесса, проведено картографирование распространения заболеваемости по территории края. Результаты анализа показали, что снижение заболеваемости краснухой в крае 2000-2011 годы обусловлено увеличением охвата вакцинацией против краснухи до $88,1 \pm 0,002\%$ в 2011 году всего населения региона ($r = -0,50$; $p < 0,01$) и, в частности, детей и подростков до $98,8 \pm 0,04\%$ в 2011 году ($r = -0,63$; $p < 0,01$).

Ключевые слова: краснуха, вакцинация, иммунизация, национальный проект «Здоровье».

SOME FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF EPIDEMIC PROCESS OF RUBELLA IN THE ALTAY REGION AT THE PRESENT TIME

S.V. Shirokostup, E.B. Khalyapin, T.V. Saphyanova
(Altay State Medical University, Russia)

Summary. The paper shows some features of the development of epidemic process of rubella in the Altay region at present. The comparative analysis of the morbidity tendencies in Russia and the region with definition of recurrence of the epidemic process has been conducted, the mapping of the spread of disease on the territory of the region has also been conducted. The results showed that the decrease of the incidence of rubella in the region during 2000-2011 was conditioned by increased vaccination against rubella to $88,1 \pm 0,002\%$ of the region's population in 2011 ($r = -0,50$; $p < 0,01$), and particularly, children and adolescents up to $98,8 \pm 0,04\%$ in 2011 ($r = -0,63$; $p < 0,01$).

Key words: rubella, vaccination, immunization, national project «Health», epidemic process.

В течение последних десяти лет в Российской Федерации складывалась неблагоприятная эпидситуация по заболеваемости краснухой. [1, 2] Актуальность вопросов профилактики данной инфекции определяется широтой распространения и тем, что при легком субклиническом течении самого заболевания оно способно вызывать серьезные инвалидизирующие осложнения. [3, 9] Это обстоятельство делает проблему борьбы с краснухой крайне актуальной и важной социально-экономической задачей. [4, 5]

Современная тенденция к снижению заболеваемости краснушной инфекцией в регионах России обусловлена широким охватом вакцинацией населения в рамках реализации Национального календаря профилактических прививок с 2001 года, а также национального проекта «Здоровье» в части сегмента «Дополнительная иммунизация населения» с 2006 года. [6, 7, 8]

В Алтайском крае, несмотря на выраженную тенденцию к снижению заболеваемости краснухой, наблюдалось превышение среднероссийских показателей в течение последнего десятилетия. Осуществляемый в крае комплекс превентивных мероприятий требовал оценки региональных характеристик эпидемического процесса на современном этапе.

Целью настоящей работы является выявление некоторых характеристик развития эпидемического процесса краснухи в Алтайском крае на современном этапе.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ заболеваемости краснухой в Алтайском крае за 2000-2011 годы. Используются государственные статистические отчетные формы №2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и форма №5 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения о профилактических прививках».

Обработка статистических данных проводилась с использованием следующих методов анализа: расчет интенсивных показателей, экстенсивных показателей, критериев статистической значимости Стьюдента и Фишера, ошибок репрезентативности (m), средних величин (X), показателей соотношения, оценка корреляционной зависимости по методике Спирмена. Для статистического анализа были использованы программы Excel 2010 и Statistica 8.0. В построении картограмм применялся метод сигмальных отклонений.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного анализа заболеваемости краснухой населения Алтайского края в период с 2000 по 2011 годы выявлена тенденция снижения показателей заболеваемости с $392,8 \pm 0,19$ до $0,04 \pm 0,02$ на 100 тысяч населения ($p < 0,0001$). Средний многолетний показатель по краю составил $163,7 \pm 0,2$ на 100 тысяч населения. В этот же период динамика заболеваемости краснухой в целом по России имела тенденцию к снижению показателей с $313,4 \pm 0,03$ на 100 тысяч населения в 2000 году до $0,25 \pm 0,05$ на 100 тысяч населения в 2011 году ($p < 0,001$). При этом средний многолетний показатель по РФ в исследуемый период составил $112,9 \pm 0,03$ на 100 тысяч населения. Таким образом, средний многолетний показатель по краю превышает аналогичный показатель по РФ в 1,5 раза ($t = 50,9$; $p < 0,001$) (рис. 1).

На фоне указанной тенденции заболеваемости краснухой в Алтайском крае отмечались выраженные циклические колебания заболеваемости с периодом 3 года и интервалом 1 год. Были выявлены два цикла заболеваемости с пиковыми значениями в 2001 и 2006 годах с показателями заболеваемости $661,6 \pm 0,19$ и $504,7 \pm 0,20$ на 100 тысяч населения соответственно ($p < 0,001$). Для периода с 2007 по 2011 годы было характерно снижение заболеваемости в связи с реализацией национального проекта «Здоровье» в части сегмента «Дополнительная

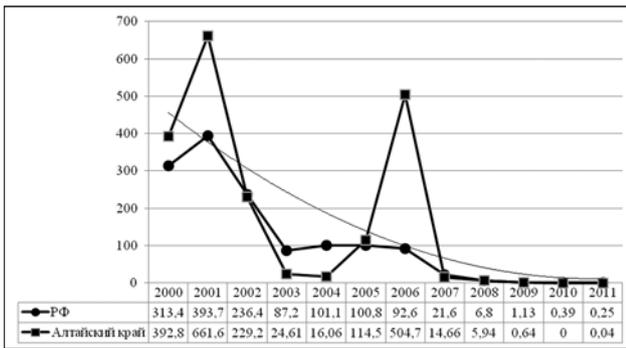


Рис. 1. Динамика заболеваемости краснухой в Российской Федерации и Алтайском крае в период с 2000 по 2011 годы с линией тренда (на 100 тыс. населения).

иммунизация населения», что объясняет отсутствие цикличности в этот промежуток времени.

В Российской Федерации в исследуемый период цикличность развития эпидемического процесса характеризовалась наличием интервала в 4 года с пиковой заболеваемостью в 2002 (313,4±0,03 на 100 тысяч населения) и 2004 (101,1±0,03 на 100 тысяч населения) годах ($p < 0,001$). Выявленные различия в цикличности эпидемического процесса краснухи в Алтайском крае и РФ можно связать с региональными особенностями проведения вакцинации против данной инфекции, выраженными в недостаточном охвате прививками подлежащих контингентов до начала реализации сегмента «Дополнительная иммунизация населения» национального проекта «Здоровье» в 2006 году.

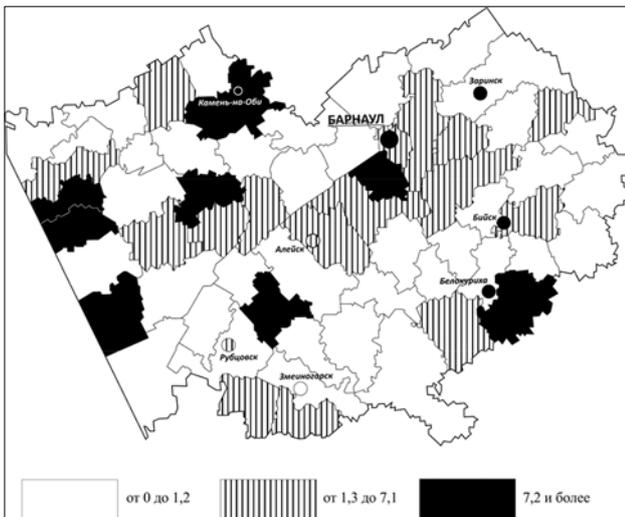


Рис. 2. Распределение административно-территориальных образований Алтайского края с различным уровнем заболеваемости краснухой (2006-2011 гг.).

В течение исследуемого периода с 2000 по 2011 годы средняя многолетняя заболеваемость краснухой сельского населения края составляла 173,6±0,29 на 100 тысяч населения, что статистически значительно выше среднего показателя заболеваемости городских жителей края — 146,5±0,27 на 100 тысяч населения (в 1,2 раза, $p < 0,001$). Это обстоятельство может быть связано с меньшим охватом подлежащих вакцинации контингентов среди сельского населения края по сравнению с городским.

В рамках исследования все административно-территориальные образования региона были разделены

на три группы по среднему многолетнему уровню заболеваемости краснухой, выраженному на 100 тысяч населения: [0; 1,2] — низкий, [1,3; 7,1] — средний, [7,2; ∞) — высокий уровень заболеваемости.

Результаты картографирования показали, что в Алтайском крае наиболее высокие показатели заболеваемости характерны для административных районов, расположенных вблизи крупных городов — Барнаул, Новоалтайск, Бийск, Рубцовск, Алейск, Камень-на-Оби, Заринск, Славгород, Белокуриха. К районам со средним и высоким уровнями заболеваемости краснухой относятся 23 административных территории края и 9 городов региона (рис. 2).

В течение исследуемого периода с 2000 по 2011 годы показатели заболеваемости краснухой в Алтайском крае детей и подростков были статистически значимо выше аналогичных показателей среди взрослого населения. Средний показатель заболеваемости детей до 14 лет в данный период составил 740,8±0,50 на 100 тысяч населения, что в 19,8 раза больше заболеваемости взрослых — 37,4±0,22 на 100 тысяч населения ($p < 0,001$). Средний многолетний показатель заболеваемости подростков составил 235,9±0,93 на 100 тысяч населения, что превышает аналогичный показатель среди взрослых в 6,3 раза ($p < 0,001$).

Иммунизация против краснухи детей в Алтайском крае проводится с 2001 года в рамках реализации Национального календаря профилактических прививок. С 2006 года в рамках реализации национального проекта «Здоровье» в части сегмента «Дополнительная иммунизация населения» осуществлялась вакцинация против краснухи детей и подростков в возрасте от 1 до 17 лет и девушек 18-25 лет, ранее не привитых, не болевших, привитых однократно. Охват профилактическими прививками данной части населения края увеличился с 0,6±0,01% в 2000 году до 98,8±0,04% в 2011 году. Выявлено наличие обратной корреляционной связи средней силы между заболеваемостью лиц до 17 лет и охватом этой когорты прививками против краснухи ($r = -0,63$; $p < 0,01$). В целом охват населения прививками против краснухи в Алтайском крае увеличился с 0,1±0,006% в 2000 году до 88,1±0,002% в 2011 году. В исследуемый период с 2000 по 2011 годы меры в области вакцинации населения оказали существенное влияние на снижение общей заболеваемости краснухой в крае, что подтверждается наличием обратной корреляционной связи средней силы между заболеваемостью населения края краснухой и охватом вакцинацией ($r = -0,50$; $p < 0,01$).

Таким образом, на фоне снижения заболеваемости краснухой в Алтайском крае в период с 2000 по 2011 годы средний многолетний показатель заболеваемости статистически значимо превышает аналогичный показатель по РФ в 1,5 раза и составляет 163,7±0,2 на 100 тысяч населения ($t = 50,9$; $p < 0,0001$). Для современной эпидситуации по заболеваемости краснухой в Алтайском крае характерно отсутствие цикличности в период с 2007 по 2011 годы, что связано с реализацией в регионе национального проекта «Здоровье» в части сегмента «Дополнительная иммунизация населения». Наиболее высокие показатели заболеваемости характерны для 9 городов и 23 административных районов края, расположенных вблизи городов краевого значения. Снижение заболеваемости краснухой населения Алтайского края в период с 2000 по 2011 годы было обусловлено увеличением охвата вакцинацией против краснухи до 88,1±0,002% в 2011 году всего населения края ($r = -0,50$; $p < 0,01$) и, в частности, детей и подростков до 98,8±0,04% в 2011 году ($r = -0,63$; $p < 0,01$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алёшкин В.А. Научное и методическое обеспечение эпидемиологического надзора за управляемыми детскими капельными инфекциями (корью, краснухой, дифтерией) // Медицинский альманах. — 2009. — №2. — С. 102-104.

2. Антипова А.Ю. Вирус краснухи и его тератогенное действие. Патогенез, клиника, диагностика, профилактика синдрома врожденной краснухи. Сообщение 1. Вирус краснухи: молекулярно-биологические свойства

// Инфекция и иммунитет. — 2011. — №1. — С. 23-28.

3. Кожевина Г.И., Краснов А.В., Воронина Е.Н., Шестопалова А.С. Менингоэнцефалиты как осложнение краснушной инфекции // *Мать и дитя* в Кузбассе. — 2008. — №1. — С. 39-41.

4. Куц Н.С., Герасимова А.Г., Цвиркун О.В., Тихонова Н.Т. Состояние заболеваемости краснухой в Российской Федерации на современном этапе // *Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие*. — 2011. — Т. 6. №3. — С. 82-85.

5. Пудилова Э.В. Механизмы передачи вируса краснухи и его влияние на эмбрион человека // *Успехи современного естествознания*. — 2011. — №8. — С. 130.

6. Сафьянова Т.В., Лукьяненко Н.В. Особенности развития эпидемического процесса краснухи в Алтайском крае в

допрививочный период и в период введения иммунизации // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2011. — №6. — С. 13-17.

7. Семеряков В.В., Фельдблюм И.Ф., Михеева И.В., Лаврентьева И.Н. Предпосылки и условия элиминации краснухи в России // *Инфекция и иммунитет*. — 2012. — Т. 2, № 1-2. — С. 519-520.

8. Шавхалов Р.Н. Профилактика инфекционных заболеваний в рамках национального проекта «Здоровье» // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. — 2009. — №6. — С. 14-17.

9. Burgess M.A., Forrest J.M. Congenital rubella and diabetes mellitus // *Diabetologia*. — 2009. — Vol. 52, №2. — P. 369-370.

Информация об авторах: Широкоступ Сергей Васильевич — соискатель; Халяпин Евгений Борисович — соискатель; Сафьянова Татьяна Викторовна — к.м.н., доцент кафедры, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. АГМУ, кафедра эпидемиологии. Тел.: (3852) 689670. E-mail: shirokostup@yandex.ru.

© САВЧЕНКОВ М.Ф., АСТАФЬЕВ В.А., ПОПКОВА С.М., РАКОВА Е.Б., АНГАНОВА Е.В., СТЕПАНЕНКО Л.А. — 2013
УДК 616-084+614.3/4 (571.5)

АКТУАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЫ В СИБИРИ

Михаил Федосович Савченков^{1,2}, Виктор Александрович Астафьев^{2,3}, София Марковна Попкова²,
Елена Борисовна Ракова², Елена Витальевна Анганова^{2,3}, Лилия Александровна Степаненко²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей гигиены, зав. — д.м.н., проф., акад. РАМН М.Ф. Савченков; ²Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, директор — член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Л.И. Колесникова; лаборатория эпидемиологической и социально-значимых инфекций, зав. — к.б.н. О.Б. Огарков, лаборатория микробиологии, зав. — д.б.н. С.М. Попкова; ³Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра эпидемиологии и микробиологии, зав. — д.м.н., проф. Е.Д. Савилов)

Резюме. В статье обобщены результаты исследований в области эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний в Сибири, выделены приоритетные направления профилактической работы в восточных регионах России в условиях загрязнения окружающей среды.

Ключевые слова: здоровье населения, загрязнение окружающей среды, качество воды, микробиология человека, профилактика.

THE ACTUAL DIRECTIONS OF PREVENTIVE IN SIBERIA

M.F. Savchenkov^{1,2}, V.A. Astafiev^{2,3}, S.M. Popkova², E.B. Rakova², E.V. Anganova^{2,3}, L.A. Stepanenko²
(¹Irkutsk State Medical University; ²Scientific Centre of the Problems of Family Health and Human Reproduction Siberian Branch Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk; ³Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. The results of studies epidemiology of infectious and non-infectious diseases in Siberia are summarized in the article. The priority areas of prevention are identified in the eastern regions of Russia in conditions pollution of environment.

Key words: health of the population, pollution of environment, the quality of water, micro ecology of human, prevention.

В настоящее время определены приоритеты и направления развития экономики России. Делается акцент на восточные территории (Сибирь, Дальний Восток). В связи с этим представляется особенно важной работа по сохранению потенциала здоровья населения данных регионов, его высокой трудовой и профессиональной активности.

Спектр направлений профилактической работы достаточно широк, и особое место в качестве первого стратегического направления профилактики занимает борьба с инфекционными болезнями. В настоящее время доля инфекционной патологии среди заболевших человека, по разным данным, варьирует от 35 до 70%. Имеет место проблема вновь возникающих (ВИЧ-инфекция, гепатит «С», иксодовый клещевой боррелиоз, «грипп птиц», «атипичная пневмония», «свиной грипп» и др.) и «возвращающихся» инфекций. По нашему мнению, стратегия борьбы с инфекционными заболеваниями в настоящее время — это усиление профилактической работы. Изменения социальных и общественно-политических условий жизни требуют коррекции подходов к профилактике инфекционных заболеваний. Например, в группе так называемых «управляемых» инфекций, на первый взгляд, положение благополучное:

отработаны схемы профилактики, определены контингенты, подлежащие вакцинации, утверждены «прививочные календари». Однако и в этой группе инфекций есть свои «острые углы»: календари прививок не учитывают конкретных социальных и природно-климатических условий проживания прививаемого контингента, наличия в зоне проживания интенсивного загрязнения окружающей среды. Все это обуславливает снижение эффективности вакцинопрофилактики у населения, проживающего на этих территориях. В результате проведенных нами исследований была выдвинута гипотеза о снижении иммунологической и эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики у лиц, подверженных влиянию техногенных экотоксикантов [11]. Установлено, что у школьников, проживающих в условиях экологического неблагополучия, наблюдается ослабление иммунного ответа практически ко всем «управляемым» инфекциям (дифтерия, столбняк, коклюш, полиомиелит, корь, краснуха), что проявляется как в снижении уровня специфического ответа, так и в меньшей его продолжительности [14].

Одной из важнейших современных эпидемиологических особенностей природно-очаговых инфекций является беспрецедентный рост их заболеваемости

и, расширение ареала, в том числе за счет северных территорий, ранее считавшихся относительно благополучными. Новым моментом эпидемиологии клещевых инфекций является изменение контингента заболевших: 70-80% заболевших лиц — это городские жители, посещавшие леса с различными целями. Не менее значимым является и наличие сочетанных очагов трансмиссивных клещевых инфекций, что ведет к возникновению у людей микст-форм этих инфекций, а также затрудняет их диагностику и профилактику [3,6]. Это свидетельствует о том, что современная ситуация по природно-очаговым клещевым инфекциям характеризуется новыми чертами, требующими научного анализа в целях разработки адекватной стратегии профилактики данных заболеваний.

Для восточных регионов РФ также актуальным является профилактика инфекций, передающихся водным путем: шигеллезы, острые кишечные инфекции установленной и неустановленной этиологии (ОКИУЭ и ОКИНУЭ), вирусный гепатит А (ВГА). В этой связи нами было изучено качество вод основных источников водоснабжения Сибири: реки Ангара, Лена, Селенга, озеро Байкал. Установлено, что воды реки Ангары в её устье и в Иркутском водохранилище по химическому составу соответствуют классу «условно-чистая», в черте г. Иркутска — «умеренно-загрязненная», у г. Ангарска качество вод изменяется от «условно-чистых» до «умеренно-загрязненных» и даже «загрязненных» классов. Воды Селенги по комплексу гидрохимических показателей относятся к классу «умеренно-загрязненных». Качество вод реки Лены на различных участках варьирует от «условно-чистых» до «умеренно-загрязненных». Загрязнение водоисточников происходит за счет сточных вод от предприятий промышленности и жилищно-коммунальных хозяйств, при этом значительная доля этих отходов сбрасывается без очистки. Нами показано, что в водоисточниках, загрязненных промышленно-бытовыми сточными водами, происходят структурные изменения микробных ценозов, уменьшается доля аутохтонных штаммов бактерий, существенно увеличивается количество факультативных грамотрицательных микроорганизмов, относящихся к общим колиформным бактериям и являющихся возбудителями острых кишечных инфекций; изменяется их видовое разнообразие, появляется опасность не только микробного, но и вирусного загрязнения воды [1,2,10].

Состояние водоисточников не может не отразиться на заболеваемости инфекциями, имеющими водный путь передачи. Как свидетельствуют полученные данные, уровень заболеваемости указанными инфекциями на территориях Сибирского и Дальневосточного административных округов, как правило, существенно превышает аналогичные показатели по европейским регионам России (табл. 1).

Таблица 1

Показатели заболеваемости инфекциями с фекально-оральным механизмом передачи на различных территориях России ($10^4/10000$)

Нозоформа	Территория России				Значимость тенденции Р
	Европейская		Азиатская		
	М	±m	М	±m	
Шигеллезы	58,6	8,9	97,4	14,6	p<0,01
в т.ч. Флекснера	22,2	3,4	47,3	7,2	p<0,01
ОКИУЭ	83,0	10,3	110,6	13,5	p<0,01
ОКИНУЭ	286,0	37,2	373,7	48,5	p<0,01
Сумма ОКИ	449,8	49,8	629,0	73,5	p<0,01
ВГА	42,3	6,32	59,5	9,4	p<0,01

Для оценки территориального движения инфекционной заболеваемости проведено изучение её распре-

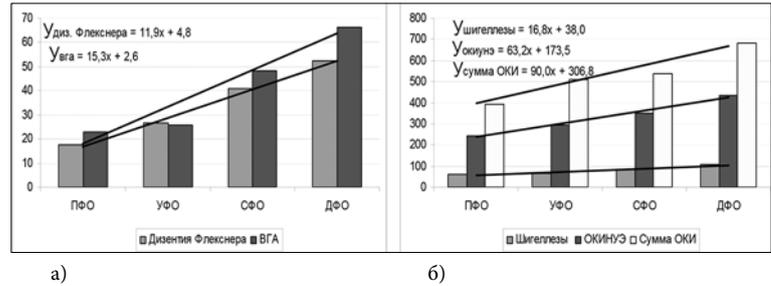


Рис. 1. Движение заболеваемости в направлении Запад-Восток (от ПФО до ДФО) (а-дизентерия Флекснера и ВГА; б) — шигеллезы, ОКИНУЭ и сумма ОКИ)

деления с выделением линий тенденций в направлении с Запада на Восток. По всем формам анализируемой инфекционной патологии установлена единая тенденция — рост заболеваемости в направлении Запад — Восток. Выявленная особенно отчетливо проявляется при сравнении указанных количественных показателей, рассчитанных от Приволжского федерального административного округа (рис. 1а и 1б).

Таким образом, восточные регионы Российской Федерации являются территориями риска в отношении возникновения и распространения инфекционных заболеваний с фекально-оральным механизмом передачи. Уровни заболеваемости данной группы инфекционной патологии в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах значительно превышают аналогичные показатели, регистрируемые в европейской части страны. Выявленные высокие темпы прироста заболеваемости шигеллезом Флекснера в совокупности со значительным приростом этого вида инфекционной патологии в структуре бактериологически подтвержденной дизентерии может свидетельствовать о выраженном нарастании интенсивности действия водного пути передачи в восточных регионах страны по сравнению с западными. Вышеизложенное определяет актуальность профилактики инфекций, передающихся водным путем, на восточных территориях России.

Все большее внимание профилактическая медицина уделяет и проблемам микробиологии человека в самом широком научном и практическом плане [12]. Проблема диагностики и профилактики заболеваний, связанных с воздействием неблагоприятных экологических факторов, относится к числу приоритетных в профилактической медицине. Гигиеническая донозологическая диагностика призвана изучать и устанавливать донозологические состояния организма человека в связи с воздействием факторов окружающей среды. Города Сибири являются не только лидерами по удельному объёму выброса вредных примесей в атмосферу, но и характеризуются высоким потенциалом загрязнения, что определяется их географическим расположением, способствуя формированию высокой степени концентрации загрязняющих веществ в воздухе. Часть ингредиентов, поступающих в воздух, подвержены эффекту суммации; они способны накапливаться в почве и воде, а затем опосредованно оказывать неблагоприятное воздействие организм человека. Вместе с тем, недостаточно внимания уделяется вопросу их влияния на микрофлору человека, прогнозированию воздействия атмосферных поллютантов и отдельных их компонентов на микробиоту кишечника и, наконец, выяснению вероятного механизма этого воздействия [16]. Наши исследования показали, что в городах Иркутской области прослеживается связь между уровнем и спецификой атмосферных загрязнений и выявленными отклонениями микробиологии кишечника [8]. Выявлено существование характерных вариантов микробиоценозов у детей в зависимости от топодема проживания (Иркутск, Ангарск, Шелехов). Эти варианты представляют собой приспособительно-адаптационные реакции на воздействие факторов внешней среды и отличаются друг от друга микро-

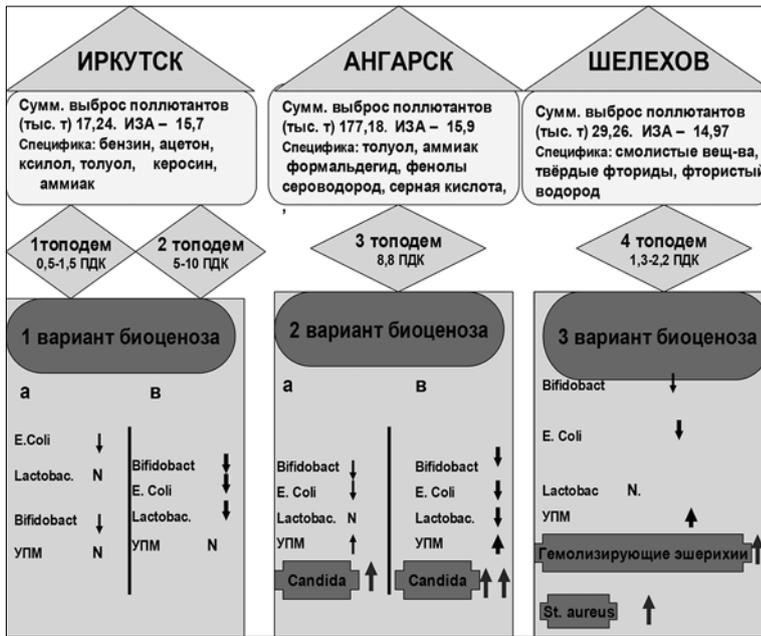


Рис. 2. Характеристика вариантов сочетания интестинальных микробных це- нотипов (микробиоценозов) у детей на фоне техногенного прессинга в городах Иркутской области.

Примечание: ПДК-по бенз(а)пирену; N — норма; ↓ — снижение; ↑ — увеличе- ние; [] — «индикаторные виды».

экологической структурой и наличием в ряде случаев индикаторных видов условно-патогенных микроорга- низмов (в Ангарске — патогенные грибы рода *Candida*; в Шелехове — гемолизирующие эшерихии и золоти- стый стафилококк) (рис. 2).

Наряду с существованием характеристических микроэкологических особенностей кишечной микро- биоты детей в зависимости от топодема проживания, существуют общие закономерности формирования микробиоценозов кишечника на территории Восточ- но-Сибирского региона. Это снижение концентраций основных индигенных микроорганизмов (бифидо- бактерий, лактобацилл, нормальных эшерихий) и из- менение формы количественного ранжирования от- носительно нормативных показателей. Все эти данные свидетельствуют о дисбиотических процессах, кото- рые при изменении равновесия существующей адап- тационной системы, в первую очередь, в условиях уве- личения техногенной нагрузки, могут привести к болез- ни, поскольку изменения резидентной микрофлоры кишечника связаны с целым списком заболеваний: от аллергий и аутоиммунных заболеваний до ожирения и рака, а также способствует росту инфекционных бо- лезней кишечника и других органов и систем человека.

В настоящее время в соответствии с паспортом спе- циальности «эпидемиология» предусматривается также изучение неинфекционных заболеваний. В этой связи на территории Восточной Сибири было проведено пол- номасштабное изучение гигиенических аспектов йод- ного дефицита. Установлен природный дефицит йода в питьевой воде, почве, местных продуктах питания. Об- наружена высокая частота эндемического зоба у детей, подростков и взрослого населения; медиана йодурии свидетельствовала о наличии эндемии средней тяжести [13]. Указанные работы послужили дополнительным ос- нованием для возобновления прерванной на 11-летний период массовой йодпрофилактики населения. В насто- ящее время в связи с насыщением рынка йодированны- ми продуктами ситуация значительно [9]. Однако, пол- ного решения проблемы ликвидации йоддефицитных заболеваний это, вероятно, не принесет. В отличие от начала и середины XX века, наряду с дефицитом йода, на первые роли в процессах формирования заболевае- мости щитовидной железы начинают выходить факто- ры, связанные с нарушением экологических условий су-

ществования человека, что особенно важно в отношении населения территорий с развитой промышленностью.

Широко известна предложенная Всемир- ной организацией здравоохранения (ВОЗ) структура потенциала здоровья населения: 50% занимает здоровый образ жизни, 20% — влияние неблагоприятных факторов окружа- ющей среды, 20% — наследственные факторы и только 10% отводится деятельности систе- мы здравоохранения. Эта парадигма нашла такое широкое распространение и так часто цитируется, что воспринимается как аксиома вне пределов критики. Нам, однако, пред- ставляется, что эти утверждения экспертов ВОЗ не так однозначны, имеется много ва- риантов, региональных или национальных особенностей, а доля перечисленных выше факторов может быть совсем другой. Рас- смотрим наше предположение на некоторых примерах.

Известно, что уровень онкологической заболеваемости в мире постепенно увели- чивается. Однако, в структуре данных заболе- ваний выявляется особенность — частота регистрации рака желудка в цивилизован- ных странах неуклонно снижается, что свя- зывают с качеством и характером питания. На этом фоне резко выделяется Монголия, где частота диагностирования рака желудка ежегодно увеличивается. Это явление связы- вают с целым рядом факторов, в т.ч. с многократным использованием для приготовления пищи перегретого жира, накапливающего в условиях высокой температу- ры канцерогенные соединения [15]. Здесь мы сталкива- емся с несоблюдением правил безопасности пищевых продуктов, санитарных требований и низким уровнем санитарного контроля, т.е. на первый план выходит тезис санитарно-эпидемиологического благополу- чия. Второй пример — очень сложная ситуация в мире складывается по проблеме сахарного диабета, который среди неинфекционных заболеваний вышел на первое место. Зачастую сложившуюся ситуацию эндокриноло- ги обозначают как эпидемию. Безусловно, в механизмах развития указанной патологии лежит многопричин- ность, перечень факторов риска ее развития достаточно обширен. Однако и среди них есть показатели, отража- ющие санитарно-эпидемиологическое благополучие на- селения (гиподинамия, курение, стрессовые факторы, нерациональное питание).

О взаимосвязи санитарно-эпидемиологического благополучия и антропогенного загрязнения окру- жающей среды накоплена обширная информация. Установлена более высокая встречаемость патологии желудочно-кишечного тракта у детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах [4]. Рас- пространенность железодефицитных анемий у детей в загрязненном районе выше в 2,5 раза. У матерей с же- лезодефицитной анемией из экологически неблагопри- ятных районов значительно чаще отмечается патологи- ческое течение беременности и родов. Аналогичная ин- формация была получена и со стороны других органов и систем [7].

Данная закономерность распространяется на раз- личные нозологические формы в т.ч. и на такие свое- образные, протекающие по своим законам, как хрони- ческая сердечная недостаточность больных ревмати- ческими пороками сердца. И, тем не менее, выявлены сильные корреляционные связи между загрязнением окружающей среды и частотой обострения хрониче- ской сердечной недостаточности [5].

Таким образом, восточные регионы России харак- теризуются развитой промышленностью и, в соответ- ствии с этим, интенсивным загрязнением окружающей среды, что не может не отразиться на уровне заболева-

емости населения различными нозологическими формами (инфекционной и неинфекционной этиологии), а также на иммунологической и эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики и состоянии микробиоценозов у лиц, подверженных влиянию техногенных экотоксиантов. На основании указанных исследований можно сделать вывод о важности работы по снижению загрязнения окружающей среды как одного из направлений профилактики в рамках обеспечения

санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Учитывая антропогенную нагрузку на водоемы, несомненно актуальным направлением является профилактика инфекций, передающихся водным путем. Следует также отметить, что здоровый образ жизни является составной частью обсуждаемой проблемы. По нашему мнению, именно на этих стратегических направлениях должна быть сконцентрирована профилактическая работа в восточных регионах России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анганова Е.В. Условно-патогенные энтеробактерии: доминирующие популяции, биологические свойства, медико-экологическая значимость: Автореф. дисс... д-ра биол. наук. — Иркутск, 2012. — 45с.
2. Астафьев В.А. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями и биологическое загрязнение окружающей среды в Сибири: Автореф... докт. мед. наук. — Иркутск, 2007. — 38с.
3. Данчинова Г.А., Ляпунов А.В., Хаснашинов М.А., Чапоргина Е.А. Эколого-географическая характеристика обращаемости людей, пострадавших от укусов клещей в Иркутской области и за ее пределами // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2012. — Т. 111. №4. — С. 64-67.
4. Дифенбах Т.И. Заболевания органов пищеварения у детей, проживающих в районах с различной экологической нагрузкой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 1999. — 24 с.
5. Калягин А.Н. Эколого-гигиенические факторы риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности при ревматических пороках сердца: Автореф. дисс...канд мед. наук. — Иркутск, 2004. — 26 с.
6. Козлова И.В., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Джиоев Ю.П. и др. Видовое и генетическое разнообразие возбудителей клещевых инфекций на территории Восточной Сибири // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — №2. Ч. 2. — С. 75-82.
7. Петрова А.Г. Влияние эколого-гигиенической обстановки на распространенность и патогенетические особенности течения хронического пиелонефрита у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2002. — 24 с.
8. Ракова Е.Б. Современная структура кишечного микробиоценоза у детского населения Иркутской области: Автореф. дисс... канд. биол. наук. — Иркутск, 2010. — 22 с.
9. Решетник Л.А., Михалева О.Г. Оптимизация йодного дефицита населения Восточной Сибири путем «немой» профилактики // Микроэлементы в медицине. — 2012. — Т. 13. №2. — С. 19-24.
10. Савилов Е.Д., Мамонтова Л.М., Анганова Е.В., Астафьев В.А. Условно-патогенные микроорганизмы в водных экосистемах Восточной Сибири и их роль в оценке качества вод // Бюллетень СО РАМН. — 2008. — №1. — С. 47-51.
11. Савилов Е.Д., Анганова Е.В., Ильина С.В. и др. Проявление инфекционной патологии в условиях техногенного загрязнения окружающей среды: Учеб. пособие. — Иркутск: РИО ИГИУВа, 2010. — 52 с.
12. Савченков М.Ф., Попкова С.М. Микробная экология человека в условиях Сибири. — Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2012. — 212с.
13. Савченков М.Ф., Селятицкая В.Г., Колесников С.И. и др. Йод и здоровье населения Сибири. — Новосибирск: Наука, 2002. — 287 с.
14. Степаненко Л.А., Ильина С.В., Савилов Е.Д. Особенности состояния специфического иммунитета к управляемым инфекциям у детей (на примере кори и полиомиелита) в условиях воздействия техногенной нагрузки // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2007. — № 3S. — С. 66-68.
15. Цэгмэд С. Распространенность, факторы риска и профилактика рака желудка у населения Монголии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2012. — 22 с.
16. Beamish L.A., Osornio-Vargas A. R., Wine E. Air pollution: An environmental factor contributing to intestinal disease. // Journal of Crohn's and Colitis. — 2011. — Vol. 5. — №4. — P. 279-286.

Информация об авторах: Савченков Михаил Федосович — заведующая кафедрой, д.м.н., профессор, академик РАМН, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, (3952) 243825; Астафьев Виктор Александрович — в.н.с., д.м.н., профессор, e-mail: astaw48@mail.ru; Попкова София Марковна — заведующий лабораторией, д.б.н., e-mail: smpopkov@gmail.ru; Ракова Елена Борисовна — н.с., к.б.н., e-mail: lenova_@ mail.ru; Анганова Елена Витальевна — доцент кафедры, с.н.с., д.б.н., e-mail: eva.irk@mail.ru; Степаненко Лилия Александровна — н.с., к.м.н., e-mail: steplia@mail.ru

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© ЗЫКОВА И.Д., ЕФРЕМОВ А.А., НАРЧУГАНОВ А.Н. — 2013
УДК 615.322:547.913

КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ЭФИРНОГО МАСЛА КОРНЕЙ ПАСТЕРНАКА ЛЕСНОГО ПО ДАННЫМ ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

Александр Алексеевич Ефремов, Ирина Дементьевна Зыкова, Антон Николаевич Нарчуганов
(Сибирский федеральный университет, Красноярск, ректор — акад. РАН, д.б.н. Е.А. Ваганов,
кафедра химии, зав. — д.х.н., проф. А.Г. Аншиц)

Резюме. Методом исчерпывающей гидропародистилляции получено эфирное масло корней пастернака лесного. Выход масла составил 0,27% от массы исходного сырья. С использованием хромато-масс-спектрометрии определен компонентный состав полученного масла, а также его физико-химические характеристики: плотность и показатель преломления.

Ключевые слова: пастернак лесной, эфирное масло, хромато-масс-спектрометрия.

COMPONENT COMPOSITION OF ESSENTIAL OIL FROM THE ROOTS OF *PASTINACA SYLVESTRIS* ON THE DATA OF GC-MS

A.A. Efremov, I.D. Zykova, A.N. Narchuganov
(Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia)

Summary. The method of exhaustive water end steam distillation was used for isolation of essential oil from roots of *Pastinaca sylvestris*, growing in the vicinity of Krasnoyarsk. The oil yield was 0.27% of weight of the feedstock. The component composition of the oil obtained has been investigated with the use of chromatomassspectrometry, as well as its physical and chemical characteristics- density and refractive index have also been defined.

Key words: *Pastinaca sylvestris*, roots, essential oil, component composition, method GC-MS.

Пастернак (*Pastinaca*) — двулетнее травянистое корнеплодное растение семейства зонтичных известен еще с VIII века как лекарственное растение, помогающее при “упадке сил и духа”, простуде, различных воспалениях, плохом аппетите [1-4]. Современной научной и народной медициной подтверждено наличие у растения лечебно-диетических свойств, с ярко выраженным капилляроукрепляющим, белеутоляющим, тонизирующим, отхаркивающим действием [4-5]. В медицине используют всю надземную часть пастернака — листья, плоды (семена), а также корни.

Наиболее известны пастернак посевной — *Pastinaca sativa* L. и пастернак лесной (дикий) — *Pastinaca sylvestris* Mill. Если пастернак посевной используется в основном как корнеплодное растение, то пастернак лесной имеет гораздо меньший корень, и в силу этого используются в основном его семена.

В России растение распространено в европейской части, в Западной и Восточной Сибири, на Алтае, в Башкортостане. Произрастает на лесных опушках, среди кустарников, вдоль дорог, у жилищ и по краям полей. Цветет в Сибири в июле-августе, плоды созревают в сентябре. Из-за приятного запаха пастернак издавна используется как пряность, так как практически все части растения содержат эфирное масло.

Ранее нами был исследован компонентный состав эфирного масла семян *Pastinaca sylvestris*. В данной работе приводятся данные по компонентному составу эфирного масла корней пастернака лесного, полученного методом исчерпывающей гидропародистилляции.

Цель работы: получение эфирного масла из корней *P. sylvestris*, произрастающего в окрестностях г. Красноярска, и изучение его компонентного состава с использованием метода хромато-масс-спектрометрии.

Материалы и методы

Корни пастернака лесного заготавливали в сентябре 2012 г. в окрестностях г. Красноярска. Корни тщательно промывали водой от земли, разрезали на части и высушивали при комнатной температуре до воздушно-сухого состояния.

Эфирное масло получали методом исчерпывающей гидропародистилляции с использованием цельнометаллической установки, описанной в [6] с насадкой

Клевенджерера. Одноразовая загрузка корней составляла не менее 600-700 г. Перед загрузкой корни измельчали с получением фракции корней размером 0,4-0,7 см. Полученное эфирное масло количественно собирали и сушили над безводным Na_2SO_4 . Компонентный состав определяли методом хромато-масс-спектрометрии на газовом хроматографе Agilent Technologies 7890 A с квадрупольным масс-спектрометром Agilent Technologies 5975 C в качестве детектора. Применяли 30 м кварцевую колонку HP-5 (сополимер 5%-дифенил-95%-диметилсилоксана) с внутренним диаметром 0,25 мм и толщиной пленки неподвижной фазы 0,25 μm . Газ-носитель — гелий с постоянным потоком 1 мл/мин, температура колонки: 50°C (2 мин) — 50-240°C (4°C/мин) — 240-280°C (20°C/мин) — 280°C (5 мин). Температура испарителя 280°C. Температура интерфейса между хроматографом и масс-селективным детектором составляла 280°C. В хроматограф вводили 1 мкл гексанового раствора масла. Масс-спектры регистрировались при ионизации электронным ударом с энергией ионизирующих электронов 70 эВ. Количественное содержание компонентов эфирных масел вычислялось по площадям пиков без использования корректирующих коэффициентов. Качественный анализ проводили путем сравнения линейных индексов удерживания (рассчитанных по программе AMDIS для каждого компонента) и полных масс-спектров компонентов с соответствующими данными компонентов эталонных масел с данными библиотеки масс-спектрометрических данных Wiley 275 (275000 масс-спектров) и данными специализированной библиотеки [7-9]. При полном совпадении масс-спектров и линейных индексов удерживания компонента масла с имеющимися данными для индивидуальных соединений, идентификация считалась полной.

Показатель преломления и плотность полученного эфирного масла определяли с использованием высокоточных приборов Mettler Toledo RE 40D Refractometer и Mettler Toledo DE 40 Density Meter с четырьмя значащими цифрами после запятой.

Результаты и обсуждение

Процесс получения эфирного масла из корней пастернака лесного в условиях гидропародистилляции

Таблица 1

Компонентный состав эфирного масла
корней пастернака лесного

№ п/п	Время удерживания	Линейный индекс удерживания	Компонент	Содержание, % от цельного масла
1	7,57	977	β-пинен	0,26
2	9,29	1026	лимонен	0,55
3	9,48	1032	бензиловый спирт	0,22
4	9,67	1037	β-транс-оцимен	0,32
5	11,41	1088	терпинолен	7,77
6	14,78	1184	мета-цимен-8-ол	0,56
7	15,78	1212	n-октил ацетат	0,35
8	18,27	1285	борнилацетат	0,34
9	21,74	1391	n-октил бутаноат	1,15
10	23,85	1458	(E)-β-фарнезен	0,42
11	23,91	1462	муурола-4,11-диен	0,30
12	24,17	1468	4-деканолдид	0,23
13	25,42	1509	β-бизаболен	0,46
14	26,13	1523	муристицин	68,71
15	26,21	1535	(E)-γ-бизаболен	0,37
16	26,50	1545	α-калакорен	0,26
17	26,91	1559	элемицин	0,44
18	27,42	1576	γ-азарон	0,39
19	27,65	1583	n-октанолгексаноат	0,21
20	28,63	1619	не идентифицирован	0,42
21	28,84	1625	(Z)-азарон	4,97
22	28,96	1630	дигидроизо-каламендиол	0,31
23	30,50	1684	(E)-азарон	5,69
24	37,66	1962	ди-n-бутил фталат	1,13
25	39,42	2035	(Z)-фалькаринол	3,11
26	40,92	2097	5-додицилдигидро-2(3Н)-фуранон	1,09
ИТОГО:				100,00
Идентифицировано:				99,58

растянут во времени и экспериментально определено, что полное выделение компонентов масла заканчивается за 12-14 часов. Эфирное масло скапливалось в насадке Клевенджера не сверху, а внизу, видимо из-за большей плотности. Количественно выделенное масло имело темно-желтый цвет, плотность его составила 1,1404 г/см³, а показатель преломления — 1,5206. Выход масла в условиях эксперимента по итогам трех отгонов составил 0,27±0,03% от воздушно сухого сырья.

В электронных спектрах спиртового раствора эфирного масла корней пастернака в УФ- и видимой области спектра присутствуют интенсивные полосы поглощения при 314 и 253 нм (рис. 1), обусловленные монотерпеновыми компонентами масла [10].

Хромато-масс-спектрометрический анализ компонентов эфирного масла корней пастернака показал наличие в нем не менее 26 веществ с концентрацией более 0,2% от цельного масла, среди которых 25 идентифицированы, а вещество с линейным индексом удерживания

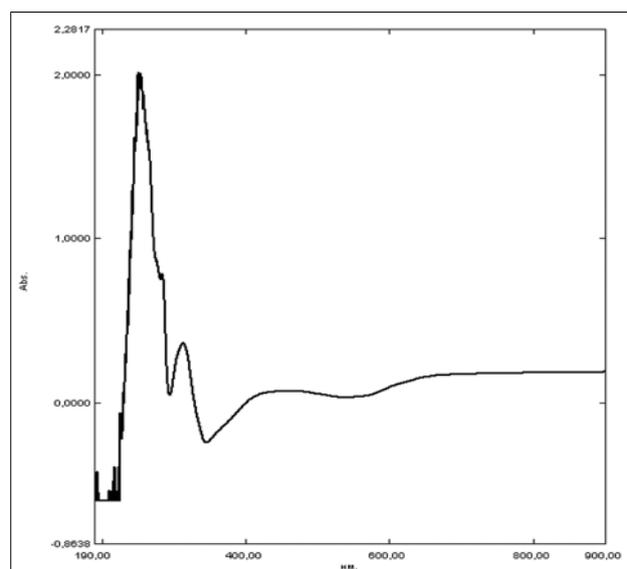


Рис. 1. Спиртовой экстракт эфирного масла корня пастернака лесного: 314 и 253 нм.

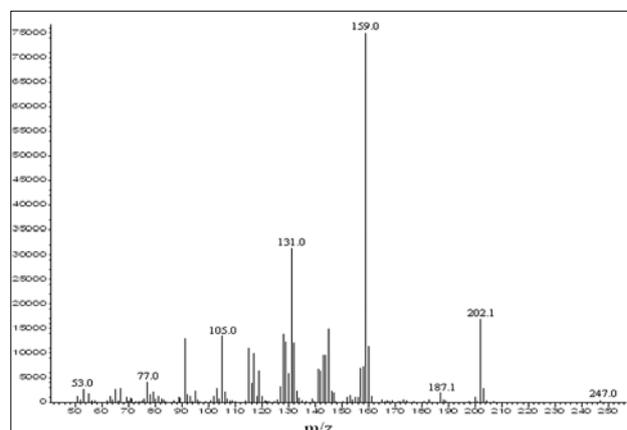


Рис. 2. Масс-спектр компонента с линейным индексом удерживания 1619.

1619 концентрацией 0,42% не найдено в банке данных и масс-спектр его приведен на рис. 2.

Анализируя состав эфирного масла корней пастернака лесного (табл.1), можно отметить следующие особенности:

— основным компонентом масла является муристицин брутто формулы C₁₁H₁₂O₃, причем его концентрация достигает 68,7% от цельного масла;

— в составе масла присутствуют все три изомера азарона — C₁₂H₁₆O₃, масс-спектры которых практически не различаются, однако заметно различаются их линейные индексы удерживания, составляющие 1576, 1625 и 1684 для γ-азарона, (Z)-азарона и (E)-азарона соответственно. Суммарное содержание трех изомеров азарона составляет более 11% от цельного масла;

— в заметных количествах присутствует (Z)-фалькаринол — C₁₇H₂₄O, представитель ацетиленовых углеводородов, редко встречающийся в составе эфирных масел дикорастущих растений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галушко А.И. Флора Северного Кавказа. Определитель, т. 2. — Ростов: Изд-во Ростовского ун-та, 1980. — 272 с.
2. Миняев Н.А. Определитель высших растений Северо-Запада европейской части РСФСР. — Л.: Изд-во Ленинградского ун-та. 1981. — С. 271-272.
3. Флора Сибири / Под ред. Г.А. Пешковой. — Новосибирск: Наука, 1996. — 192 с.
4. Черепанов С.К. Сосудистые растения России и сопредельных государств. — СПб.: Мир и семья, 1995. — 990 с.

5. Флора Центральной Сибири / Под ред. Л.И. Малышева. — Новосибирск: Наука, 1979. — 690 с.
6. Щипицына О.С., Ефремов А.А. Компонентный состав эфирного масла различных вегетативных частей дудника лекарственного сибирского региона // Химия растительного сырья. — 2010. — № 4. — С. 115-119.
7. Ткачев А.В. Исследование летучих веществ растений. — Новосибирск, 2008. — 969 с.

8. Ткачев А.В. Библиотека хромато-масс-спектрометрических данных летучих веществ растительного происхождения. — Новосибирск, 2006. — с.
9. Adams R.P. Identification of Essential Oil Components by

Gas Chromatography/Mass Spectroscopy. 4th Edition, Illinois, USA, 2007. — 804 P.

10. Томчук Р.И., Томчук Г.Н. Древесная зелень и ее использование. — М.: Лесн. пром-сть, 1966. — 261 с.

Информация об авторах: Зыкова Ирина Дементьевна — к.т.н., 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; Нарчуганов Антон Николаевич — аспирант.

© ЖДАНОВА Г.О., ВЯТЧИНА О.Ф., БЫБИН В.А., СТОМ Д.И., ФЕДОСЕЕВА Г.М. — 2013
УДК 615.017:616.079; 615.2/3

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ *SACCHAROMYCES CEREVISIAE* ДЛЯ ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Галина Олеговна Жданова¹, Ольга Федоровна Вятчина¹, Виктор Александрович Быбин^{1,2},
Дэвард Иосифович Стом^{1,3}, Галина Михайловна Федосеева⁴

(¹Иркутский государственный университет, ректор — д.ф.-м.н, проф. А.В. Аргучинцев;

²Иркутский государственный технический университет, ректор — д.т.н., проф. А.М. Головных;

³Байкальский музей Иркутского научного центра СО РАН, директор — к.г.н. В.А. Фиалков;

⁴Иркутский государственный медицинский университет, ректор д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. Определена биологическая активность ряда лекарственных средств растительного происхождения и противогрибковых препаратов с использованием *Saccharomyces cerevisiae*. Тест-реакция основана на способности дрожжей верхового брожения образовывать пену на поверхности сбразиваемой жидкости (вода с добавлением 2 % глюкозы). О биоактивности фармацевтических средств судили по их влиянию на скорость пенообразования в дрожжевой суспензии с глюкозой. Показана возможность использования предложенной тест-реакции для оценки биологической активности ряда лекарственных средств растительного происхождения и противогрибковых препаратов.

Ключевые слова: биологическая активность, биотестирование, дрожжи, *Saccharomyces cerevisiae*, пенообразование, фитопрепараты, противогрибковые препараты.

THE USE OF *SACCHAROMYCES CEREVISIAE* FOR ESTIMATION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF MEDICATIONS

G.O. Zhdanova¹, O.F. Vyatchina¹, V.A. Bybin^{1,2}, D.I. Stom^{1,3}, G.M. Fedoseeva⁴
(¹Irkutsk State University; ²Irkutsk State Technical University; ³Baikalian Museum at the Irkutsk Scientific Center of the S D of the RAS; ⁴Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The biological activity of some herbal medicines and antifungal preparations is defined by the method with use of *Saccharomyces cerevisiae*. The test-reaction is based on capacity of top fermentation yeast to form foam on a surface of fermentable liquids (water with addition of glucose 2%). The bioactivity of medications was estimated by their influence on speed of foaming in yeast slurry with glucose. The possibility of using the proposed test reaction to evaluate the biological activity of a number of herbal medicines and antifungal drugs has been shown.

Key words: biological activity, bioassay, yeasts, *Saccharomyces cerevisiae*, foaming, herbal medicinal products, antifungal preparations.

В связи с тем, что для производства многокомпонентных животных и растительных препаратов используется сырьё биологического происхождения, количество и качество физиологически активных агентов, входящих в его состав, сильно зависят от действия различных факторов биотической и абиотической природы, в частности от различий в условиях обитания организмов, погоды, условий питания, возраста, времени хранения и т.п. Поэтому крайне важно иметь простые и дешёвые методы экспрессной оценки их активности. Наличие таких методов позволило бы преодолеть основной момент, сдерживающий применение в официальной медицине самых различных комплексных многокомпонентных животных и растительных препаратов, — трудности при дозировке их активного начала. Эти приемы могут быть также использованы для контроля условий производства, хранения и эффективного применения ВП. К сожалению, на сегодня подобных способов очень мало [4, 5]. Недостатками существующих методов оценки активности являются длительность получения ответа, дороговизна, потребность в соответственно оборудованных лабораториях.

Ранее нами для биотестирования сред была разработана методика, в которой в качестве тест-отклика

использовали определение скорости подъема пены в суспензии дрожжей *S. cerevisiae* [1]. В данной работе была проведена проверка возможности использования предложенной тест-реакции для оценки биоактивности ряда лекарственных средств растительного происхождения и противогрибковых препаратов.

Материалы и методы

Оценивали биологическую активность следующих фитопрепаратов: ромашка аптечная (*Chamomilla recutitae*, L., 1753), курильский чай (лапчатка кустарниковая (*Potentilla fruticosa*, L., 1753)), каркаде (*Hibiscus sabdariffa*, L., 1753), тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolii*, L., 1753), чистотел большой (*Chelidonium Major*, L., 1753), шалфей лекарственный (*Salviae officinalis*, L., 1753), грушанка круглолистная (*Pyrola rotundifolia*, L., 1753), сenna остролистная (*Cassia acutifolia*, L., 1753), эдельвейс скупенный (*Leontopodium conglobatum*, (Turcz.) Hand.-Mazz.), кошачья лапка двудомная (*Antennaria dioica*, L., 1753), боровая матка (ортилия однобокая — *Orthilia secunda*, L., 1753), чай «Принцесса Нури» (*Camellia sinensis*, L., 1753), сбор «Ермак» (листья бадана, брусники, грушанки и смородины,

цветки лабазника, кора осины и трава зверобоя), сбор «Анастасия» (ортилия однобокая, грушанка круглолистная и курильский чай), отвар корня и настойка на 70 %-ом этаноле левзеи сафлоровидной (*Rhaponticum carthamoides*, (Willd.)), настойка на 40 %-ом этаноле элеутерококка колючего (*Eleutherococcus senticosus*, (Rupr. et Maxim.)), трутовик скошенный – *Inonotus obliquus* (Pil., 1942) [2]. Кроме того, в работе использовали также противогрибковые препараты: нистатин (19-микозаминилнистатиномид; 1 таблетка содержит нистатина 500 000 ЕД, ОАО «Биосинтез», Россия, г. Пенза), амфотерицин (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий, содержание амфотерицина — 50 мг, производитель ОАО «Биосинтез», Россия, г. Пенза). Также тестировали получаемый из панцирей ракообразных и обладающий микробицидными свойствами хитозан (ЗАО «Эвалар»).

Тест-объектом являлись дрожжи *S. cerevisiae* (препарат сухеных пекарских дрожжей «Саф-Момент», «Саф-Нева»).

Для получения отвара лекарственных трав измельченное растительное сырье заливали кипящей водой (1 г сырья на 20 мл воды), настаивали при температуре +24 °С в течение 30 мин и фильтровали через стерильную марлю. Затем из полученного экстракта готовили разведения 1:10, 1:20, 1:40, 1:80. В 20 мл анализируемой пробы вносили 1,36 г сухеных дрожжей, суспендировали, добавляли 0,4 г глюкозы, разливали по 3 мл в мерные пробирки и инкубировали в течение 15 мин при 30 °С. По истечении этого времени определяли объем образовавшейся пены и вычисляли скорость ее подъема по формуле:

$$v = \frac{V}{t}, (1)$$

где v — скорость подъема пены (мл/мин), V — объем пены, мл, t — время, мин.

Снижение скорости подъема пены рассматривали как ингибирующий, а повышение как — стимулирующий эффект.

Антибиотика нистатин, амфотерицин, препарат хитозана растирали в ступке до получения гомогенной массы и готовили растворы с концентрацией 0,1; 0,3 и 0,5 мг/мл. Затем в полученные растворы добавляли дрожжи и глюкозу (1,36 г дрожжей и 0,4 г глюкозы на 20 мл раствора) и проводили тестирование по выше указанной схеме.

Контролем служила суспензия дрожжей, приготовленная на основе водопроводной дехлорированной путем отстаивания воды. Эксперименты проводили в 5-и независимых опытах с 3 параллельными измерениями.

Фунгицидную активность нистатина, амфотерицина, хитозана по отношению к *S. cerevisiae* оценивали при помощи метода лунок [3].

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет программ Microsoft Excel. Статистическая значимость различия результатов определяли с помощью критерия Стьюдента при вероятности безошибочного прогноза $P \geq 0,95$.

Результаты и обсуждение

Отвар эдельвейса скученного (*Leontopodium conglobatum*) в разведении 1:20 существенно повышал интенсивность пенообразования в суспензии *S. cerevisiae*. Аналогичный эффект оказывал водный экстракт (1:20 и 1:40) корня левзеи сафлоровидной (*Rhaponticum carthamoides*). Отвары кошачьей лапки двудомной (*Antennaria dioica*) в разведениях 1:20 и 1:40 также стимулировали физиологическую активность дрожжей (рис. 1, 2).

При оценке биологической активности других фитосборов отмечали выраженное антимикробное действие используемых разведений отваров по отношению

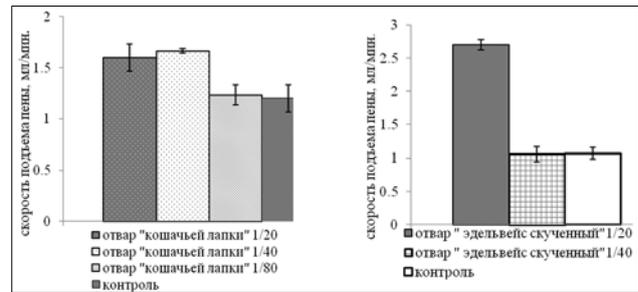


Рис. 1. Воздействие отваров эдельвейса скученного (*Leontopodium conglobatum*) и кошачьей лапки двудомной (*Antennaria dioica*) на скорость подъема пены в суспензии *S. cerevisiae*.

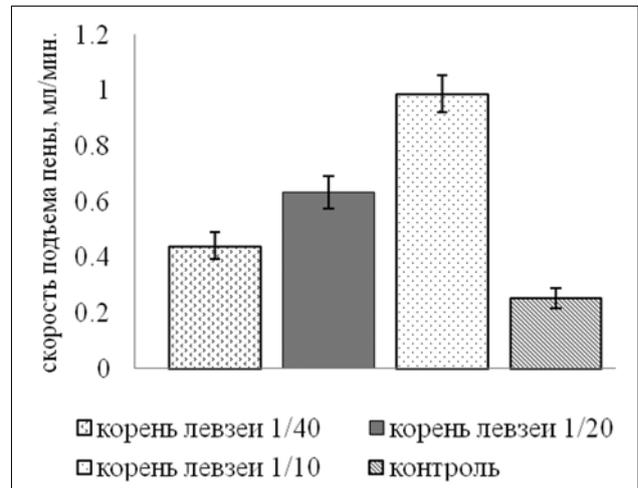


Рис. 2. Воздействие отваров корня левзеи сафлоровидной (*Rhaponticum carthamoides*) на скорость подъема пены в суспензии *S. cerevisiae*.

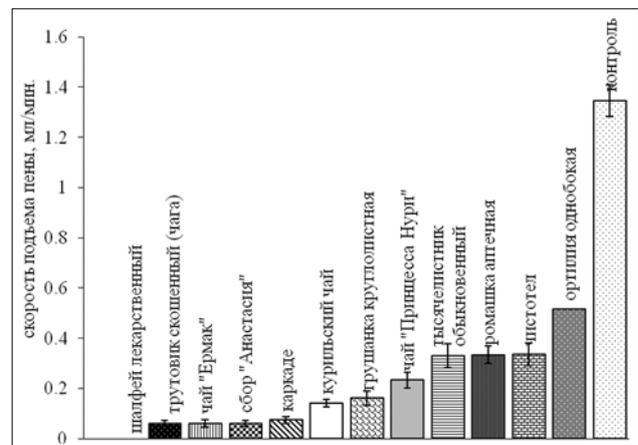


Рис. 3. Воздействие отваров лекарственных трав на скорость подъема пены в суспензии *S. cerevisiae*.

к *S. cerevisiae*. Курильский чай, тысячелистник обыкновенный, чистотел, грушанка круглолистная, ромашка аптечная при концентрации по массе в водных экстрактах 1:20 снижали интенсивность пенообразования в дрожевой суспензии на 75-89% относительно контроля, ортилия однобокая (боровая матка) — на 62%. Наиболее сильное воздействие на *S. cerevisiae* оказывал шалфей, при указанной концентрации процесс пенообразования не развивался (рис. 3).

Сильный угнетающий эффект (на 95% по отношению к контролю) на активность дрожжей оказывал водный экстракт чаги, сбор «Анастасия», чай «Ермак» и «Каркаде». Чай «Принцесса Нури» подавлял интенсивность пенообразования на 83% по сравнению с контролем, что говорит о его сильном антимикробном действии (рис. 3).

Дрожжи *S. cerevisiae* оказались пригодными для оценки биологической активности противогрибковых препаратов. Антибиотики нистатин и амфотерицин, а также хитозан подавляли пенообразование в суспензии дрожжей с глюкозой, обладали фунгицидным действием (рис. 4, 5, табл.1).

Таблица 1

Влияние нистатина и амфотерицина на рост *Saccharomyces cerevisiae*

Антибиотик	Концентрация, мг/мл	Зона подавления роста, мм
Нистатин	0,5	28,0±1,0
Амфотерицин	0,1	20,0±3,0
	0,3	19,7±1,67

Хорошая воспроизводимость результатов, техническая простота исполнения, доступность и дешевизна тест-объекта и самого процесса определения позволяют рекомендовать предложенный биотест для оценки биологической активности фитопрепаратов и противогрибковых антибиотиков.

Авторы выражают признательность Н.М. Будневу и Н.И. Граниной за ценные советы и поддержку исследований в данном направлении.

Работа частично проводилась при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (Соглашения: ГК № 14.В37.21.0785 от 24.08.12, ГК №11.519.11.5016 от 28.10.11) и Программы стратегического развития.

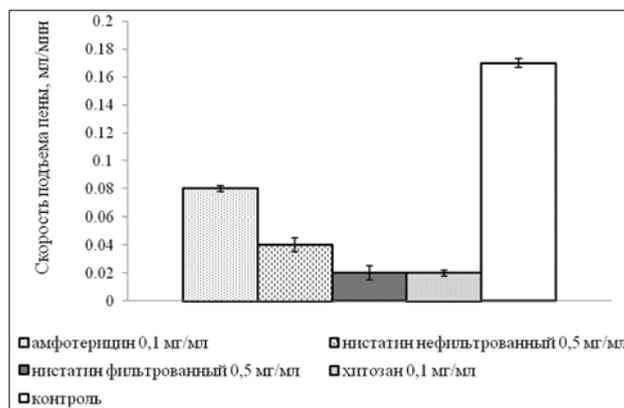


Рис. 4. Влияние антибиотиков на скорость подъема пены в суспензии *S. cerevisiae*.

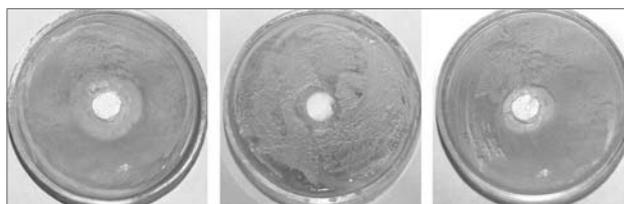


Рис. 5. Определение чувствительности *Saccharomyces cerevisiae* к антибиотикам (А — нистатин 0,5 мг/мл; Б — амфотерицин 0,1 мг/мл; В — амфотерицин 0,3 мг/мл).

ЛИТЕРАТУРА

1. Вятчина О.Ф., Жданова Г.О., Стом Д.И. Экспрессный приём биологического анализа качества вод с помощью сахарометров // Естественные науки. Журнал фундаментальных и прикладных исследований. — 2009. — № 3 (28). — С. 86-88.
2. Государственная фармакопея СССР: Справочник. — XI издание (ГФ XI), вып. 2. «Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье». — М.: Медицина, 1990. — 400 с.
3. Нетрусов А.И. и др. Практикум по микробиологии:

- Учеб. пособие для студ. вузов. / Под ред. А. И. Нетрусова. — М.: Академия, 2005. — 608 с.
4. Способ оценки активности вермипрепарата / В. А. Быбин, А.Э. Балаян, Д.И. Стом и др. // Патент РФ № 2413219; Заявл. 05.11.2008; Приоритет 05.11.2008; Опубл. 27.02.2011, Бюл. № 6.
 5. Тимофеев Н.П. Фитоэкдистероиды: Фармакологическое использование и

Информация об авторах: Жданова Галина Олеговна — младший научный сотрудник, 664003, г. Иркутск, ул. Ленина 3, тел. (3952) 343437, e-mail: zhdanova86@yandex.ru; Вятчина Ольга Федоровна — к.б.н., доцент кафедры, 664003, г. Иркутск, ул. Сухэ-Батора, 5, e-mail: olgairk3@rambler.ru; Быбин Виктор Александрович — к.б.н., научный сотрудник, e-mail: godolin@mail.ru; Стом Дэвард Иосифович — д.б.н., ведущий научный сотрудник, 664020, г. Иркутск, ул. Бульвар Гагарина, 20, e-mail: stomd@mail.ru; Федосеева Галина Михайловна — д.ф.н., профессор кафедры, 664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 10, e-mail: rosforest@mail.ru.

© ЕРУУЛТ Ч., НАРАНХАЖИД М., ЧОЙЖАМЦ Г., ПУРЭВДОРЖ И. — 2013
УДК: 615.322.276.036.8:616.24-002.5-08

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ *DASIPHORA FRUTICOSA* РАСТУЩЕГО В МОНГОЛИИ

Ч.Еруулт, М. Наранхажид, Г.Чойжамц, И. Пурэвдорж

(Монгольский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. Ц. Лхагвасурэн, Биомедицинский институт, директор — к.м.н., проф. Г.Батбаатар, кафедра фармакологии, зав. — к.м.н., проф. Г.Чойжамц)

Резюме. Мало что известно о ДНК *matK* последовательностей и филогенетического анализа пятилистника кустарникова (*Dasiphora fruticosa*), произрастающей в Монголии. Для исследования молекулярно-генетического анализа *Dasiphora fruticosa* и филогенетические отношения родов мы использовали часть последовательности ДНК хлоропластов. *matK*-гены 92 изолятов были амплифицированы, 48 изолятов были секвенированы для изучения филогенетических. ПЦР-анализ выполнен с полученными последовательностями *matK*-гена показал > 98% сходства с Д. кустарниковая. Прямое секвенирование выбранных ампликонов определили четыре разных типа последовательности для каждого локуса, присутствующий в четырех различных комбинаций. Нуклеотидные последовательности данных, были получены из следующих инвентарными номерами М1 гаплотипов (AB793589), М2 гаплотипов (AB793590), М3 гаплотипов (AB793591), М4 гаплотипов (AB793592).

Ключевые слова: пятилистник кустарниковый, *Dasiphora fruticosa*, гаплотип, секвенс, фруктоза, полимеразная цепная реакция, матураза К, Монголия.

MOLECULAR ANALYSIS OF *POTENTILLA FRUTICOSA* ISOLATED IN MONGOLIACh. Yeruult, G. Chojiamts, M. Narankhajid, I. Purevdorj
(Health Sciences University of Mongolia)

Summary. Little is known about the *matK* DNA sequences and phylogenetic analysis of *Dasiphora fruticosa* isolated in Mongolia. To investigate the molecular genetic analysis of *D. fruticosa* and the phylogenetic relationships of associated genera we used part of the chloroplast DNA sequences. The *matK* genes of the 92 isolates were amplified, 48 isolates were sequenced for phylogenetic study. A BLAST search performed with the obtained *matK* gene sequences showed >98% similarity with *D. fruticosa*. Direct sequencing of selected amplicons defined four distinct sequence types for each locus, presented in four different combinations. Nucleotide sequence data were obtained from the following accession numbers M1 haplotype (AB793589), M2 haplotype (AB793590), M3 haplotype (AB793591), M4 haplotype (AB793592).

Key words: *Dasiphora fruticosa*, Mongolia, phylogenetic analysis, *matK* gene, haplotype.

Пятилистник кустарниковый (*Dasiphora fruticosa*) представляет большой интерес как растение с высоким запасом сырья и возможностями для производственной переработки, растёт он в степных, лесных и горных районах, встречается в 11 географических территориях Монголии, таких как Хувсгүл, Хэнтий, Хангай, Монгольский-Дагуур, Хянган, Ховд, Монгольский-Алтай, Средний Халх, Западная-Монголия, массивы Горных Хребтов и Гови-Алтай [1-4].

Есть сведения, что в Монгольской традиционной медицине настои из листьев и цветов пятилистника кустарникового применяли при крованистом стуле для остановки кровотечений, для повышения аппетита, улучшения пищеварения а также при некоторых эмоциональных расстройствах психики [5, 7, 10], данное растение широко применяется и в российской медицинской практике [4,6,8,9,11,12].

Исследования по выявлению биологических и генетических качеств у урождённых растений, которые приспособлены к климатическим условиям Монголии является теоритической основой для технологии производства эффективных специфических препаратов профилактики и диагностики. За последние годы были проведены немало геномных исследований лекарственных растений растущих в Монголии, но исследования пятилистника кустарникового растущего в Монголии находится на начальных стадиях, поэтому исследования для установления генотипа с филогенетическим результатом пока не проведены.

Для пятилистника кустарникового растущего в Монголии, пока не проведены высоко чувствительные молекулярно-биологические исследования видовой специфичности хлоропластного генома путём установления нуклеотидной последовательности. Проведение данного молекулярно-биологического исследования даёт возможность объяснить молекулярные механизмы эволюции и генетическую специфичность и видовую принадлежность данного вида.

В рамках данного исследования мы поставили цели (I) установить нуклеотидную последовательность гена *matK* пятилистника кустарникового растущего в Монголии и сравнить полученные данные с нуклеотидной последовательностью гена *matK* пятилистников кустарникового растущего в других районах Земли, (II) установить различия по гаплотипам и нуклеотипам генам *matK* пятилистников кустарникового растущих в разных климатических поясах Монголии, (III) построить филогенетическое древо и видовую принадлежность пятилистника кустарникового растущего в Монголии на основании нуклеотидной последовательности гена *matK*.

Материалы и методы

В исследовании были собраны пятилистник кустарниковый (*Dasiphora fruticosa*) растущий в Монголии из различных климатических поясов и из различных высот выше уровня моря. По 4-8 образцов от каждого пояса и всего было собрано 92 образцов. Все образцы

были собраны в середине Июля и высушены в прохладном месте.

Полимеразная цепная реакция

Образцы пятилистника кустарникового были измельчены и смешаны с жидким азотом и при помощи "DNeasy Plant Mini™ genomic extraction kit; — Qiagen, CA" под руководством производителя был получен и очищен ДНК из образцов. Для увеличения количества нуклеотидов гена *matK* были использованы следующие праймеры, которых разработал Ooi и соавт. (1995) (табл. 1) [13].

В состав одного 25 мкл мастер субстанции ЦПП (PCR master mix Promega corporation USA) входит: осно-

Таблица 1

Праймеры которые были использованы при ЦПП для увеличения количества гена *matK*

Ген	Праймер	Последовательность праймера	Локализация	Размер продукта (bp)
<i>matK</i>	<i>matK</i> -AF <i>matK</i> -8R	CTA TAT CCA CTT ATC TTT CAG GAG T AAA GTT CTA GCA CAA GAA AGT CGA	804-828 2080-2057	1200

ва мтДНК (1:1000 разведение) 5.0 мкл, 10X *Ex Taq* буфер (Promega, German) 2.5 мкл, dNTP смесь (2.5 mM каждая), (Promega, German) 2.0 мкл, 5' наводящий праймер 1.0 мкл, 3' остающий праймер 1.0 мкл, *Taq* ДНХ полимеразы (Promega, German) 0.5 мкл, ddH₂O 13.0 мкл.

Техника определения нуклеотидных последовательностей

Для определения нуклеотидных последовательностей гена *matK*, пятилистника кустарникового были использованы праймеры разработанные Ooi и соавт. (1995). Состав: наводящий праймер цепи *matK*-AF CTA TAT CCA CTT ATC TTT CAG GAG T остающий праймер цепи *matK*-8R AAA GTT CTA GCA CAA GAA AGT CGA.

Для определения нуклеотидной последовательности сразу от полученного продукта после ЦПП, при помощи ABI PRISM Big Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction kit (Amersham Biosciences Piscataway, NJ, USA), состав 10 мкл мастер субстанции на одного образца приготвили следующим образом. Состав: 4.0 мкл ДНК основа (1:1000 разведение), 1.0 мкл 5x буффер (BigDye version 3.1, TAKARA BIO INC., Japan), 4.0 мкл BigDye (BigDye version 3.1, TAKARA BIO INC., Japan), праймер 1.0 мкл (=1.0 pmoles).

Для установления нуклеотидной последовательности гена *matK*, мастер субстанция была помещена в машину ЦПП (Gene Amp® PCR System 9700 thermocycler, PE Applied Biosystem, USA) и увеличена последующим методом. Обработка данных нуклеотидных последовательностей гена *matK*, увеличенных методом ЦПП, была выполнена при помощи GENETYX-Mac software (version 7, Tokyo, Japan). Дальнейшее разработка нуклеотидной последовательности гена *matK* была сделана с помощью AlignPlus software (version 4.1) и программы MEGA 5.0 [8-9].

Результаты и обсуждение

В исследовании были проведены на 92 пробах, из цветков и листьев были выделены ДНК пятилистника кустарникового. После очищения ДНК была проведе-

Таблица 2

Гаплотипы установленные на основе нуклеотидной последовательности гена *matK*

Название Гаплотипа	Страна	Локализация изменённого нуклеотида											
		3	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	7
		7	1	2	4	7	9	1	5	7	8	8	3
<i>D. fruticosa</i> B11 (AB458585)	Тибет	С	Г	А	С	С	С	Г	А	С	С	А	Г
<i>D. fruticosa</i> M1 (AB793589)	Монголия	Т	А	С	Т	Т	Г	С	Г	Т	А	С	Т
<i>D. fruticosa</i> M2 (AB793590)	Монголия	Т	.	.	.	Т	Г	С	Г	Т	А	С	Т
<i>D. fruticosa</i> M3 (AB793591)	Монголия	Т	.	.	.	Т	Г	С	Г	Т	.	.	Т
<i>D. fruticosa</i> M4 (AB793592)	Монголия	Т	А	.	.	Т	Г	С	Г	Т	.	.	Т

на ЦРП для увеличения количества нуклеотидных генов *matK* хлоропластида с использованием праймеров *matK*-AF, *matK*-8F. Гелевым электрофорезом проверили результаты ЦРП и были получены 1200 пар продукта ЦРП-зы с базальной длиной.

Все 92 проба были собраны из Сухэ-Батор, Булган, Дундговь, Дорнод, Туве, Увс, Архангай, Сэлэнгэ, Завхан, Баян-Улгий, Увурхангай, Говь-Алтай, Баянхонгор, Хэнтий, Хувсгуел аймаков/регионов. После увелечения количества ДНК путём ЦРП, в 48 пробах (собранных из СХХбаатар, Булган, Дундгови, Тув, Сэлэнгэ, Завхан, Хувсгуел аймаков/регионов) были получены 1200 пар продукта ЦРП-зы с основной длиной.

С помощью полученного ~489 пар с основной длиной продукта нуклеотидного гена *matK* хлоропластида, мы установили нуклеотидную последовательность пятилистника кустарникового, растущего в Монголии. Полученные данные мы сравнили с 23-мя гаплотипами гена *matK*, который зарегистрирован в Genbank-е как *D. fruticosa* L, Тибетская высокогорная, Китай. При сравнении установлено 4 гаплотипа. Полученные в результате исследований, 4 гаплотипа: *D. fruticosa* M1, *D. fruticosa* M2, *D. fruticosa* M3, *D. fruticosa* M4 мы сравнили с гаплотипами *D. fruticosa* B11 (AB458585; Тибет, Китай), в результате чего нами установлено, что в 12 нуклеотидах произошла точечная мутация (табл. 2).

Гаплотипы M1, M2, M3, M4 мы зарегистрировали в Genbank-е под регистрационным номерами AB793589, AB793590, AB793591, AB793592.

В генетической последовательности гена *matK* хлоропластида *D. fruticosa* L., растущего в Монголии, гаплотипы расположились в следующем порядке M1 37.5% (18/48), M2 31.3% (15/48), M3 18.7% (9/48), M4 12.5% (6/48). *D. fruticosa* L. При исследовании географической распространённости гаплотипов гена *matK* хлоропластида, нами было установлено, что гаплотип M1 распространён в Булган, Сэлэнгэ, Туве аймаках/регионах; M2 гаплотип в Завхан, Тув, Сухэ-Батор аймаках/регионах; M3 гаплотип в Сухэ-Батор, Дундговь аймаках/регионах; M4 гаплотип в Хувсгуел аймаке/регионе (рис. 1).

Гаплотип M1 распространён на 42.8% территории охватывающее исследование, это лесные, степные пояса Булган, Сэлэнгэ, Тув аймаков; гаплотип M2 распространён на 42.8% территории охватывающее исследование, это пояса расположенные Завхан, Туве, Сухэ-Батор аймаках. По сравнению с остальными гаплотипами, гаплотипы M1, M2 более широко распространены. Мы предположили, что это связано с тем что пояса таёжных гор Хэнтий, горно-степные районы Хангай, горно степные районы Монгольского Дагуур, степи Хянган являются благоприятными условиями для роста *D. fruticosa*, растущего в Монголии. Галотип M3 распространён на 28.5% территории, это степные, засушливо степные пояса Сухэ-Батор, Дундговь аймаков. Отсюда следует, что распространённость гаплотипа гена *matK* *D. fruticosa*, растущего в Монголии, зависит климатических условий данной местности.

При сравнении широты, долготы и высоты выше над уровнем моря мест сбора проб, пятилистника кустарникового, различия гаплотипа и нуклеотида больше в районах расположенных на средней высоте выше над

уровнем моря. И чем выше или ниже над уровня моря расположена местность, тем меньше встречается различия гаплотипа и нуклеотида. (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, если популяция пятилистника кустарникового встречается на средней высоте выше над уровнем моря, то дифференциация гаплотипа и нуклеотида более высокая по сравнению с остальными популяциями. Это связано с тем что на средней высоте выше над уровнем моря простираются различные климатические пояса как лесные, лесостепные, степные и пустыни Монголии. Также, гаплотип M1 встречается на высоте около 1113 (пробы были собраны на высоте 1040 м, 1900 м, 1430 м) выше над уровнем моря, гаплотип M2 встречается на высоте 2165 (2900 м, 1430 м) выше над уровнем моря, гаплотип M3 встречается на высоте 1200 метрт, гаплотип M4 на высоте 1540 метров выше над уровнем моря.

После исключения сомнительных данных (alignment), по методу Parsimony, путём сравнения наших данных с 23 гаплотипами нуклеотидного гена *matK* *D. fruticosa* выбранного нами из Genbank-а, мы составили филогенетическое древо, пятилистника кустарникового, растущего в Монголии (рис. 2).

По исследованиям установления нуклеотидной последовательности гена *matK* хлоропластов, по сравнительному анализу нуклеотидной информации гена *matK*, по исследованиям филогенетического древа доказывает, что популяция пятилистника кустарникового (*D. fruticosa*), растущего в Монголии в генетическом



Рис. 1. Расположение и распространение гаплотипов нуклеотидной последовательности гена *matK* (n = 48), пятилистника кустарникового (*Dasiphora fruticosa*), растущего в Монголии.

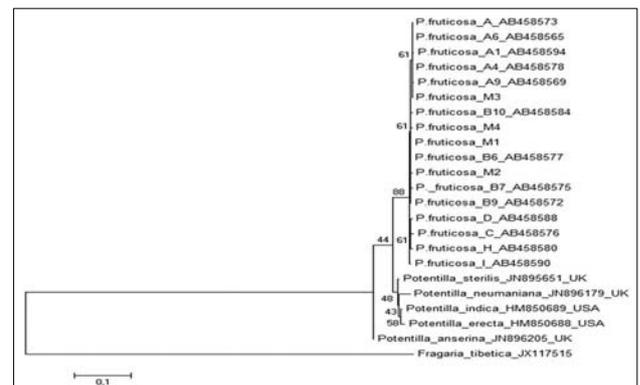


Рис. 2. Филогенетическое древо, вида *D. fruticosa*, растущего в Монголии, составленное на основе последовательности ДНК гена *matK*. (Maximum Likelihood метод).

Нуклеотидная и гаплотипная дифференциация *D. fruticosa*

Регионы	Широта	Долгота	Высота выше уровня моря (метр)	Количество проб	Нуклеотидная дифференциация	Гаплотипная дифференциация
<i>D. fruticosa</i> (Завхан)	47°30'	97°30'	2900	7	0.356±0.00039	0.00041±0.00049
<i>D. fruticosa</i> (Булган)	48°06'	103°17'	1900	8	0.667±0.00063	0.00133±0.00111
<i>D. fruticosa</i> (Дундгови)	46°09'	106°03'	1668	6	0.533±0.00059	0.00062±0.00060
<i>D. fruticosa</i> (Хувсгул)	51°04'	99°24'	1540	6	0.600±0.00022	0.00078±0.00073
<i>D. fruticosa</i> (Тув)	48°08'	108°27'	1430	6	0.622±0.00039	0.00103±0.00089
<i>D. fruticosa</i> (СХХбаатар)	45°48'	115°18'	1200	7	0.000±0.00000	0.000±0.00000
<i>D. fruticosa</i> (Сэлэнгэ)	49°40'	107°24'	1040	8	0.000±0.00000	0.000±0.00000

плане не монофильная, а полифильная группа.

Выводы нашего исследования популяции *D. fruticosa* L., растущего в Монголии, путём увеличения числа гена *matK* хлоропластида с помощью ЦПП, совпадает с выводами Оои и соавт. (1995) [7], Shaw и соавт. (2009) [10], Shimono и соавт. (2010) [11], Sojok и соавт. (2008) [12], Taberlet и соавт. (1991) [13], которые доказали, что использование праймера гена *matK* и выявление нуклеотидной последовательности является результативным методом для исследования филогенетического древа.

Было отмечено, что различия в гаплотипе нуклеотидов в популяции *D. Fruticosa*, растущего в Тибете, Китай напрямую зависит от высоты местности [11,14]. В то время как наши исследования показали, что у *D. Fruticosa*, растущего в Монголии, гаплотипные и нуклеотидные различия встречаются сравнительно реже по сравнению с *D. Fruticosa*, растущего в Тибете, Китай. Также гаплотип M1 распространён на высоте 1113 (пробы были собраны на высоте 1040 м, 1900 м, 1430 м) выше над уровнем моря, в лесных, лесо-степных степных поясах, гаплотип M2 распространён на высоте 2165 (2900 м, 1430 м) выше над уровнем моря, в степных, засушливых степных поясах, гаплотип M3 распространён на высоте 1200 метр, в пустыно-степных поясах, гаплотип M4 распространён на высоте 1540 метр, в таёжных высокогорьях и тайгах горы Хувсгул. Гаплотипы более широко распространены на территории Монголии, из-за того что 50% от всего территории являются для них благоприятными для роста, это лесные, степные и засушливо степные зоны. Это также объясняется тем что в исследовании были охвачены территории которые имеют благоприятные климатические условия роста для *Dasiphora fruticosa*, растущего в Монголии, такие как таёжные горы Хувсгул,

таёжные горы Хэнтий, лесостепные горы Хангай, лесостепные горы Монгольского Дагуур, леса и степи Хянган [1-3, 5, 7]. Мы предполагаем что различия в гаплотипе *Dasiphora fruticosa*, растущего в Монголии, связано с геоморфологией, климатом, географическими поясами Монголии. Но для уточнения этих данных требуется более широко масштабные научные исследования поясов и зон Монголии.

Данное научное исследование генома *matK* хлоропласта, является первым генетическим исследованием *D. fruticosa* L., растущего в Монголии.

При сравнении нуклеотидных последовательностей гена *matK* *D. fruticosa* L., растущего в Монголии, со стандартной нуклеотидной последовательностью, установлено всего 12 межнуклеотидных изменений, это даёт основание считать *D. fruticosa* L., растущая в Монголии, ДНК баркод специфичная. Результаты нашего исследования совпадают с результатами предыдущих исследователей [15-18], что ген *matK* определяет специфическую ДНК баркод растения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грубов В.И. Конспект флоры Монгольской Народной Республики. — Ленинград: Изд-во АН СССР, 1955. — 169 с.
2. Грубов В.И. Определитель сосудистых растений Монголии. — Ленинград, 1982. — 142 с.
3. Губанов И.А. Конспект флоры внешней Монголии (сосудистые растения). — М., 1996. — 131 с.
4. Зарбуев А.Н., Гончикова С.Ч. Эффективность применения сухого экстракта пятилистника кустарникового в комплексном лечении больных туберкулезом. // Медицинский вестник Башкортостана. — 2011. — Т. 6. №4. — С. 90-93.
5. Лигаа У. Монголын уламжлалт эмнэлэгт эмийн ургамлыг хэрэглэх арга ба жор. — УБ, 1996. — С. 138-139.
6. Николаев С.М., Ажунова Т.А., Убаишев И.О. и др. Доклиническое токсикологическое изучение экстракта пятилистника кустарникового. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2002. — Т. 35. №6. — С. 67-69.
7. Санчир Ч. Батхуу Ж. Комацу К. Фушима Х. Болдсайхан Б. Монгол орны ашигт ургамлын зурагт лавлах. — УБ, 2003. — 210.
8. Федосеев А.П., Федосеева Г.М., Минович В.М. и др. Перспективы внедрения в медицинскую практику некоторых видов лекарственных растений Прибайкалья // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2001. — Т. 27. №3. — С. 70-75.
9. Хобракова В.Б., Николаев С.М., Цыдендамбаев П.Б. Экстракт пятилистника кустарникового — перспективный регулятор иммунологических реакций организма. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2012. — Т. 114. №7. — С. 100-103.
10. Хайдав Ц. Алтанчимэг Б. Варламова Т.С. Лекарственные растения в монгольской медицине. — Улан-Батор, 1985. — 122 с.
11. Чекина Н.А., Чукаев С.А., Хобракова В.Б. Фармако-

логическая эффективность пятилистника кустарникового в профилактике и лечении сахарного диабета. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. — 2010. — №3. — С. 379-382.

12. Юмтарова З.А. Экстракт пятилистника кустарникового в комплексной терапии воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2006. — Т. 64. №6. — С. 78-82.

13. Ooi K., Endo Y., Yokoyama J., Murakami N. Useful primer designs to amplify DNA fragments of the plastid gene *matK* from angiosperm plants. // Journal of Japanese Botany. — 1995. — Vol. 70. — P. 328-331.

14. Tamura K., Nei M., Kumar S. Prospects for inferring very large phylogenies by using the neighbor-joining method. // Proceedings of the National Academy of Sciences (USA). — 2004. — Vol. 101. — P. 11030-11035.

15. Tamura K., Peterson D., Peterson N., et al. MEGA5: Molecular Evolutionary Genetics Analysis using Maximum Likelihood, Evolutionary Distance, and Maximum Parsimony Methods. // Mol Biol Evol. — 2011. — Vol. 28. — P. 2731-2739.

16. Shaw J., Lickey E., Beck J.T., et al. The tortoise and the hare II: relative utility of 21 noncoding chloroplast DNA sequences for phylogenetic analysis. // Am. J. Bot. — 2005. — Vol. 92(1). — P. 142-166.

17. Shimono A., Ueno S., Gu S., et al. Range shifts of *Potentilla fruticosa* on the Qinghai-Tibetan Plateau during glacial and interglacial periods revealed by chloroplast DNA sequence variation. // J. Heredity. — 2010. — Vol. 104. — P. 534-542.

18. Sojok J. Notes on *Potentilla* XXI. A new division of the tribe Potentilleae (Rosaceae) and notes on generic delimitations. // Bot. Ja. Syst. — 2008. — Vol. 127 (3). — P. 349-358.

19. Taberlet P., Gielly L., Pautou G., Bouvet J. Universal primers

for amplification of three non-coding regions of chloroplast DNA. // Plant Mol. Biol. — 1991. — Vol. 17(5). — P. 1105-1109.

20. Li C., Ayako Shimono, Haihua Shen, Yanhong Tang. Phylogeography of *Potentilla fruticosa*, an alpine shrub on the Qinghai-Tibetan Plateau. // Journal of Plant Ecology. — 2012. — Vol. 3 (1). — P. 9-15.

21. Njuguna W., Liston A., Cronn R., et al. Insights into phylogeny, sex function and age of *Fragaria* based on whole chloroplast genome sequencing. // Mol Phylogenet Evol. — 2012. — S1055-7903(12)00352-1.

22. Kress W.J., Wurdack K.J., Elizabeth A.Z., et al. Use of DNA barcodes to identify flowering plants. // Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS). — 2005. — Vol. 102 (23). — P. 8369-8374.

23. Sass C., Damon P. Little, Dennis Wm. Stevenson, Chelsea

D. Specht. (2007) DNA Barcoding in the Cycadales: Testing the Potential of Proposed Barcoding Markers for Species Identification of Cycads. PLoS ONE www.plosone.org 1 November /Issue 11/ e1154-1163.

24. Selvaraj D., Rajeev Kumar Sarma, Ramalingam Sathishkumar 2008. Phylogenetic analysis of chloroplast matK gene from Zingiberaceae for plant DNA barcoding. Bioinformation; 3(1): 24-27.

25. Lahaye R., van der Bank M., Bogarin D., et al. DNA barcoding the floras of biodiversity hotspots. // Proc Natl Acad Sci USA. — 2008. — Vol. 105. — P. 2923-2928.

26. Cue Noud P., Savolainen V., Chatrou L.W., et al. Molecular phylogenetics of caryophyllales based on nuclear 18S rDNA and plastid *rbcL*, *Atpb*, and *matK* dna sequences. // American Journal of Botany. — 2002. — Vol. 89 (1). — P. 132-144.

Информация об авторах: Ч. Еруулт — старший преподаватель кафедры фармакологий, e-mail: eruultch@yahoo.com, Улаанбаатар, улица Чойдог-4, Монгольский государственный медицинский университет, биомедицинский институт, кафедра фармакологии; М. Наранхажид — старший преподаватель, к.биол.н., e-mail: narankhajid@gmail.com; Г.Чойжамц — заведующий кафедрой фармакологии, профессор, к.м.н., e-mail: choijamtsg@yahoo.com; И.Пурэвдорж — заведующий кафедрой молекулярной биологии и генетики, профессор, к.биол.н., e-mail: purevdorj@yahoo.com

© ГОРЯЧКИНА Е.Г., БУИНОВ М.В., ФЕДОСЕЕВА Г.М. — 2013
УДК 615:322

ТОВАРОВЕДЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЫРЬЯ ЗОЛОТАРНИКА ДАУРСКОГО

Елена Геннадьевна Горячкина, Максим Владимирович Буинов, 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 представлены результаты изучения показателей подлинности и доброкачественности, послуживших основой составления проекта нормативной документации на сырьё золотарника даурского. Установлены требования, определяющие основные морфологические и анатомо-диагностические признаки сырья «Трава золотарника даурского» в цельном, измельчённом и порошкованном видах. Приведены оригинальные фотографии микропризнаков сырья. Указаны качественные реакции на основную группу действующих веществ, а также описана методика их количественной оценки. Числовые показатели определяют требования, обеспечивающие чистоту и безопасность данного вида сырья.

Ключевые слова: золотарник даурский, проект нормативной документации.

MERCHANDISING INDICATORS OF RAW MATERIALS OF A *SOLIDAGO DAURICA*

E.G. Goryachkina, M.V. Buinov, G.M. Fedoseeva
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. In work results of studying of indicators of authenticity and the high quality which has formed a basis of drawing up the draft of standard documentation on raw materials of a *Solidago daurica* are presented. The requirements defining the main morphological and anatomo-diagnostic signs of raw materials «A grass of a *Solidago daurica*» in whole, crushed and powdered forms. Shows original photos microanatomical and diagnostic features of raw materials. Specified quality response to a core group of active substances, as well as describe the methodology of quantitative evaluation. The figures define requirements to ensure the purity and safety of this type of stuff.

Key words: *Solidago daurica*, the project of standard documentation.

Разработка нормативной документации (НД) — важный этап внедрения лекарственного растительного сырья в официальную медицину. Практическую основу НД составляют предварительные фармакогностические исследования: ресурсоведческие, морфологические, анатомические, химические, а также фармакологические [2, 3].

Требования гармонизации способствуют значительным изменениям НД [1, 4]. Фармацевтический рынок в современных условиях развивается не только в направлении расширения ассортимента используемых растений, но и в направлении новых технологических форм с большей степенью измельченности (порошкованного сырья), новых упаковочных материалов (полимерных, фильтр-пакеты), массам фасовки (более мелких).

Все эти нововведения учитываются при разработке проектов фармакопейных статей на перспективные виды лекарственных растений.

Цель работы: Составить проект нормативной доку-

ментации на сырьё золотарника даурского для внедрения в практическую медицину.

Материалы и методы

Объектом исследования послужили золотарник даурский — *Solidago daurica* Kitag. представитель семейства астровых (или сложноцветных) *Asteraceae* (*Compositae*). В качестве лекарственного растительного сырья предлагается использовать надземную часть — траву, содержащую наибольшее количество действующих веществ (ДВ), заготовленную в фазу бутонизации и начала цветения. В траве, собранной в период массового цветения, во время сушки биохимические процессы затихают постепенно, что способствует образованию и созреванию плодов. Плоды, имеющие буроватые хохолки (образующиеся в больших количествах) снижают качество сырья, затрудняют дозирование и уменьшают количество ДВ в навеске.

Морфологические и микродиагностические признаки установлены с помощью общепринятых методик, описанных нормативной документации на лекарственное растительное сырьё. Методы качественного и количественного анализа ДВ предложены на основании предварительного изучения групп биологически активных веществ, динамики накопления по органам и фазам развития растения. Числовые показатели установлены по результатам товароведческих исследований шести полупромышленных партий сырья [5].

Результаты и обсуждение

На основании проведённой нами работы предлагается следующий проект фармакопейной статьи.

Золотарника даурского трава *Solidago dauricae herba*

Собранная в фазы бутонизации и начала цветения и высушенная надземная часть дикорастущего и культивируемого многолетнего травянистого растения золотарника даурского — сем. астровых (сложноцветных) — *Asteraceae (Compositae)*

Внешние признаки. Цельное сырьё. Смесь олиственных стеблей, листьев цельных и частично измельчённых, соцветий цельных или частично осыпавшихся, недоразвитых плодов и хохолков. Стебли цилиндрические зелёные, в нижней части голые, в верхней коротковолосистые. Листья двух типов — прикорневой розетки листья на длинных черешках, стеблевые листья — на коротких черешках, длиной от 5-13 см, шириной от 2-5 см, продолговатые, яйцевидные или ланцетные, заостренные, встречаются широкояйцевидные (округлые) с закруглённой верхушкой, по краю пильчато-зубчатые, коротко-опушённые, часто опушение встречается по жилкам или практически отсутствует. Жилкование перисто-нервное. Цвет листьев — зелёный. Корзинки — 5-8 мм в диаметре, отдельные или в кистевидных, либо узкометельчатых соцветиях, язычковые краевые цветки жёлтые, золотисто-жёлтые, внутренние трубчатые-жёлтые, обёртка 2-3(4) рядная, листочки зелёные, наружные 1,5-2 мм длиной линейно-ланцетные, внутренние 5,5-7мм, по краям шероховатые, на верхушке короткоприострённые или притуплённые. Плод — семянка, узкая палочковидная, в нижней половине или полностью голая.

Измельчённое сырьё. Кусочки листьев, стеблей, отдельных корзинок или цветков язычковых и трубчатых, проходящие сквозь сито с диаметром отверстий 7 мм. Цвет зелёный, беловато-зелёный с жёлтыми (золотисто-жёлтыми) вкраплениями.

Порошкованное сырьё. Порошок зелёного или серовато-зелёного цвета с вкраплениями белого, жёлтого (золотисто-жёлтого) цвета, проходящие сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм.

Запах слабый, вкус горьковатый.

Микроскопия. При рассмотрении листа с поверхности виден эпидермис верхней и нижней стороны многоугольный, практически прямостенный со складчатостью кутикулы. Устьица окружены 4-5 клетками (аномоцитный тип), погружённые, преобладают с нижней стороны. В большей степени клетки эпидермиса имеют четковидные утолщения. Волоски преобладают на нижней стороне листа. Встречаются волоски двух типов: простые 2-5 клеточные, толстостенные, слабо коленчато-согнутые, у основания таких волосков лежат несколько клеток эпидермиса, приподнимающиеся над поверхностью листа (педестал), поверхность таких волосков крупно шетинистая или слегка зазубренная, со складчатостью кутикулы; простые 2-5 клеточные, с тонкими оболочками, конечная клетка узкая, извилистая.

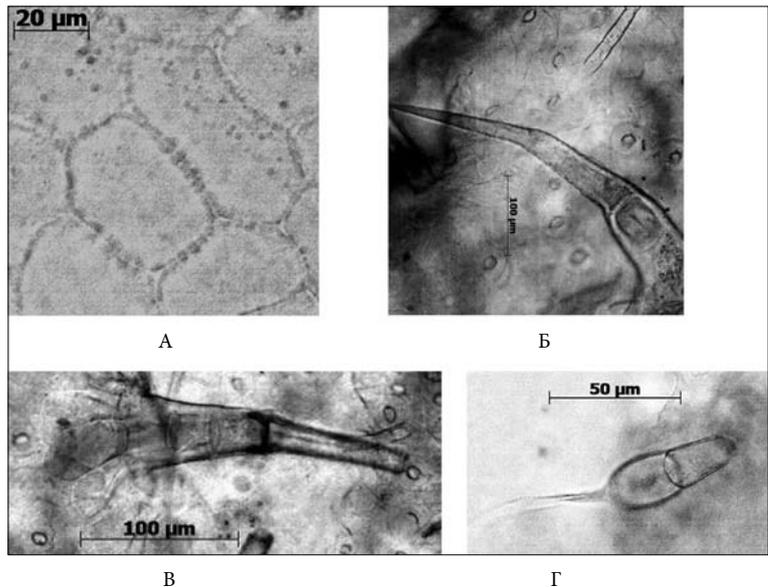


Рис. 1. Микродиагностические признаки травы золотарника даурского:

А — четковидные утолщения эпидермиса; Б — толстостенный и тонкостенный многоклеточный волоски; В — педестал толстостенного волоска; Г — тонкостенный трёхклеточный волосок.

При микроскопии порошка обнаруживаются остатки эпидермиса с ровными стенками или с четковидными утолщениями, устьица отдельные или с окружающими клетками или, обрывки проводящих сосудов со спиралевидным утолщением, частично цельные или изломанные толстостенные и тонкостенные волоски.

Качественные реакции. Измельчённое сырьё в количестве 1,5 г кипятят в течение 15 минут с 15 мл спирта этилового 60%. После охлаждения извлечение процеживают через вату и проводят реакции.

1. К 5 мл полученного извлечения прибавляют 0,1 г порошка магнезия и 1 мл кислоты хлороводородной концентрированной; при нагревании над пламенем спиртовки постепенно появляется красное (или розоватое) окрашивание (флавоноиды).

2. К 5 мл полученного извлечения прибавляют 3 мл алюминия III хлорида спиртового 2% и наблюдают желто-зелёное окрашивание (флавоноиды).

3. К 5 мл полученного извлечения прибавляют железа III хлорида 2%. Извлечение приобретает черно-зелёный цвет (дубильные вещества).

Количественное определение. Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм. Около 1,0 г (точная навеска) помещают в колбу со шлифом вместимостью 150 мл, прибавляют 100 мл спирта этилового 70%, содержащего 3% кислоты хлороводородной концентрированной. Колбу присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане в течение 30 минут, периодически встряхивая для удаления частиц сырья со стенок. После чего колбу с содержимым охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу на 100 мл. Объем фильтрата доводят до метки спиртом этиловым 70% (раствор А).

В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2 мл раствора А и 2 мл алюминия III хлорида в спирте этиловом 95%, доводят объем полученного раствора спиртом этиловым 95% до метки. Через 30 мин измеряют оптическую плотность раствора на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 430 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют раствор, состоящий из 2 мл извлечения, 1 капли кислоты уксусной разведённой и доведённый спиртом этиловым 95% до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл.

Содержание суммы агликонов флавоноидов (Х%) в пересчете на кверцетин-стандарт в абсолютно сухом сырьё вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot m \cdot (100 - W)}$$
, где

D — оптическая плотность испытуемого раствора;

D₀ — оптическая плотность ГСО кверцетина;

764,6 — удельный показатель поглощения комплекса алюминия III хлорида при 430 нм;

m — масса сырья, г;

m₀ — масса ГСО кверцетина;

W — потеря в массе при высушивании сырья, %.

Примечание 1. Приготовление раствора кверцетина стандартного образца: около 0,0125 (т.н.) ГСО кверцетина (ТУ 64-4-127-96 НПО ВИЛАР) в пересчете на сухое вещество растворяли в спирте этиловом 95% в мерной колбе вместимостью 25 мл при нагревании на водяной бане до полного растворения. Затем раствор охлаждают и доводят его объем до метки спиртом этиловым 95 % при перемешивании.

Примечание. Приготовление спиртового раствора алюминия III хлорида 5% в спирте этиловом 95%: 5 г алюминия III хлорида (ГОСТ 3759-75, х.ч., ч.д.а.) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 50 мл спирта этилового 95% и довели объем раствора до метки спиртом той же концентрации.

Числовые показатели. Цельное сырьё. Сумма флавоноидов в пересчёте на кверцетин-стандарт не менее 3,0%; влажность не более 11%; золы общей не более 3%; золы, не растворимой в кислоте хлороводородной 10%, не более 2%, отдельных корзинок и высыпающихся цветочных корзинок не более 7%; пожелтевших и по-

буревших стеблей и листьев не более 5%, органической примеси (в том числе семян с хохолком) не более 2%; минеральной примеси не более 1%.

Измельчённое сырьё. Сумма флавоноидов в пересчёте на кверцетин-стандарт не менее 3,0%; влажность не более 11%; золы общей не более 3%; золы, не растворимой в кислоте хлороводородной 10%, не более 2%, частиц сырья, не проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм, не более 10%, частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 0,5 мм, не более 10%, органической примеси (в том числе семян с хохолком) не более 2%; минеральной примеси не более 1%.

Порошкованное сырьё. Сумма флавоноидов в пересчёте на кверцетин-стандарт не менее 3,0%; влажность не более 11%; золы общей не более 3%; золы, не растворимой в кислоте хлороводородной 10 %, не более 2%, частиц сырья, не проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм, не более 7%, частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 0,5 мм, не более 10%, органической примеси (в том числе остатков семян с хохолком) не более 2%; минеральной примеси не более 1%.

Упаковка. Цельное сырьё упаковывают в тюки из ткани не более 25 кг нетто и мешки тканевые либо льноджуто-кенафные не более 10 кг.

Измельчённое сырьё фасуют по 50 г в пачки картонные.

Порошкованное сырьё расфасовывают в фильтрпакеты по 1,5 г.

Срок годности 2 года.

Мочегонное средство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баландина И.А. Совершенствование принципов и методов фармакопейного анализа в системе стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных средств на его основе: Автореф. дисс. ... д-ра фарм. Наук. — М., 2004. — 40 с.

2. Горячкина Е.Г., Буинов М.В., Федосеева Г.М. Изучение состава полифенольных соединений золотарника даурского в сравнении с золотарниками канадским и обыкновенным // Вестник Бурятского государственного университета. — 2012. — Спец. С. — С. 84-88.

3. Горячкина Е.Г., Буинов М.В., Цыренжапов А.В. Золотарник даурский — перспективы использования в медицине // Материалы III-й итоговой конференции молодых ученых Иркутского государственного медицинского университета. — Иркутск: ИГМУ, 2011. — С. 10.

4. Государственная фармакопея: вопросы соответствия времени // Российские аптеки, 2008. — № 23. — С. 14-16.

5. ОФС 42-00013-03 «Правила приёмки лекарственного растительного сырья и методы отбора проб».

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; Буинов Максим Владимирович — аспирант; Федосеева Галина Михайловна — профессор, д.ф.н.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© АХМЕДОВ В.А., СЕЗИНА И.А., КУЗОВКИН А.Н., КЕРУЧЕНКО А.Л. — 2013
УДК 616.24-006.6

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА КАК ПРОЯВЛЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ ПОЧКИ

Вадим Адильевич Ахмедов¹, Инесса Анатольевна Сезина²,
Александр Николаевич Кузовкин², Александр Леонидович Керученко²
(¹Омская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.И. Новиков;
²Медико-санитарная часть № 9 города Омска, гл. врач — к.м.н. Ю.В. Шаповалов)

Резюме. В статье приводится случай генерализованного метастатического поражения миокарда, в сочетании с метастазами в легкие, листки плевры, листки брюшины, левую почку, правый надпочечник, сердце, диафрагму из первичного злокачественного новообразования правой почки в виде светлоклеточного гипернефроидного рака.

Ключевые слова: гипернефроидный рак почки, метастаз в сердце.

A RARE CASE OF METASTATIC HEART INVOLVEMENT AS MANIFESTATION OF KIDNEY CANCER

V.A. Akhmedov¹, I.A. Sezina², A.N. Kuzovkin², A.L. Keruchenko²
(¹Omsk State Medical Academy; ²Medical Sanitary unit 9 of the city of Omsk, Russia)

Summary. In the paper is presented a clinical case of generalized metastatic involvement of heart in combination with lungs, pleura, abdominal cavity, diaphragm, left kidney from primary malignant tumor of the right kidney in the form of clear-cell hypernephroid cancer.

Key words: hypernephroid cancer, metastasis in heart.

Метастазы различных опухолей в сердце встречаются значительно чаще, чем первичные его опухоли и составляют от 6% до 20% случаев аутопсий по поводу злокачественных новообразований [1]. Данные случаи являются чаще всего случайной находкой.

Подавляющее большинство вторичных опухолей различных отделов сердца относится к карциномам, реже встречаются саркомы [5]. Метастазы злокачественных новообразований проявляются в виде одиночных или множественных мелких плотных белых узелков, иногда встречается и диффузная инфильтрация [3]. В редких случаях возможно формирование эмболии частицами опухоли разветвлений коронарных артерий или их сдавление с развитием инфаркта.

В большинстве случаев первичные опухоли могут локализовываться в бронхах, однако встречаются метастазы опухоли пищевода, средостения, печени, щитовидной железы, шеи, матки и других органов [2].

Метастазы опухоли сердца и прорастание в него в подавляющем большинстве случаев протекают бессимптомно из-за быстрого прогрессирования первичной опухоли и обнаруживаются только на аутопсии [4], являясь редкими клинико-анатомическими наблюдениями, иллюстрацией чему может служить следующее наблюдение.

Пациент С.В.Ю., 54 лет, пенсионер, наблюдался в Поликлинике № 7 города Омска и в Омском областном онкологическом диспансере с диагнозом злокачественное новообразование почки ст. 4, кл. гр. 4. Метастазы в паранефральную клетчатку, легкие. Кахексия. Интоксикация с мая 2012 года, находясь на симптоматической терапии. 16.11.2012 при явлениях прогрессирующей легочно-сердечной недостаточности была констатирована смерть.

При проведении аутопсии было выявлено:

Наружный осмотр: Труп мужчины пожилого возраста, нормостенического телосложения, пониженного питания. Кожный покров чистый, бледный, с незначительным цианозом носогубного треугольника и кистей рук.

Грудная полость: Органы сформированы правильно. Листки плевры справа гладкие, блестящие. Слева листки плевры с множественными гроздевидными белесоватыми образованиями эластической консистенции, занимающие около 70 % плевры. Во всех отделах уме-

ренное количество спаек. В плевральной полости слева 400 мл желтоватой мутноватой жидкости, справа — 500 мл. Сердце визуально увеличено. Листки перикарда гладкие, блестящие, в области верхушки определяется белесоватое образование размером 1,0 x 0,5 x 0,6 см эластической консистенции, в полости следы прозрачной желтоватой жидкости. Диафрагма с множественными белесоватыми полями, занимающими более 60 %.

Брюшная полость: Органы сформированы правильно. Листки брюшины блестящие с множественными белесоватыми гроздевидными образованиями эластической консистенции, занимающие более 50 % брюшины. Петли кишечника лежат свободно, тощая кишка спаиваясь, подвздошная и толстая умеренно раздуты. В полости следы прозрачной желтоватой жидкости. Печень на 4 см выступает из-под реберной дуги.

Органы дыхания: Слизистая гортани, трахеи и крупных бронхов красноватая, гладкая, в просвете умеренное количество светлой слизи. Стенки бронхов неравномерно утолщены, уплотнены, на разрезе белесоватые, просвет с неравномерными сужениями и расширениями (деформирован). Легкие плотно-эластической консистенции, темно-красного цвета. На разрезе паренхима легких серо-красного цвета, мелкосетчатого вида, с черной тяжистостью с множественными полями белесоватого цвета с четкой границей, занимающие более 70 % паренхимы легких. Лимфоузлы средостения и бронхопульмональные плотные, диаметром до 3,2 см, на разрезе серого цвета.

Сердечно-сосудистая система: Интима аорты желтоватая с множественными желтоватыми полосами и изъязвившимися бляшками с шероховатыми темно-красными наложениями, в брюшном отделе и в области бифуркации при разрезании слышен характерный хруст. Площадь поражения 60%. Венечные артерии извиты, проходимы, просвет их сужен желтоватыми бляшками на 70%. Почечные, мезентеральные артерии уплотнены, просвет их сужен за счет желтоватых бляшек на 40%. Сердце массой 450 г, толщина левого желудочка 1,8 см, правого 0,4 см. В стенки левого предсердия определяется белесоватый узел, эластической консистенции, диаметром 1,0 см. Отмечается гипертрофия сосочковых мышц. Полости сердца расширены, содержат сгустки темно-красного цвета, а также опре-

деляется образование не тонкой ножке выступающее в полость левого желудочка растущее с передней стенки. Данное образование размером 1,5 x 1,0 x 0,8 см, поверхность несколько бугристая, на разрезе белесоватое, эластической консистенции. Пристеночный эндокард полупрозрачный, клапаны сердца шероховатые, неравномерно уплотнены, подвижны. Интима основного ствола легочной артерии сероватая, гладкая, просвет ее свободен. Миокард на разрезе красновато-коричневый, волокнистый, неравномерного кровенаполнения, с большим количеством белесоватых и желтоватых прожилок.

Мочевыделительная система: Масса правой почки 180 г., представлена в виде пестрого конгломерата дряблой консистенции размером 8 x 4 x 3 см, плотно спаянный с паранефральной клетчаткой. На разрезе серо-желтоватого цвета с множественными полями темно-красного цвета, отечна. Окружающая жировая клетчатка отечна, уплотнена, с полями красного цвета. Масса левой почки 130 г. На разрезе корковое вещество красноватое с неравномерным кровенаполнением с множеством белесоватых очагов диаметром до 1,5 см. Толщина коркового слоя до 0,5 см. Мозговое вещество красноватое, пирамиды серого цвета. Граница между корковым и мозговым веществом четкая. Слизистая лоханок и мочеточников тускловата, полнокровна. Слизистая мочевого пузыря серовато-красноватая, складчатая.

Надпочечники: Листовидной формы, 3 x 4 x 1 см справа, в мозговом веществе белесоватый очаг диаметром 0,8 см, и 3 x 4 x 1 см слева. Корковый слой желтого цвета, мозговой коричневого цвета. Граница между мозговым и корковым веществом четкая.

Результаты гистологического исследования:

Сердце: Полнокровие сосудов, стаз эритроцитов, лимфоциты. Гипертрофия, фрагментация и разволокнение кардиомиоцитов. Определяются кардиомиоциты с некробиотическими и некротическими изменениями, с отечным бледным ядром с неравномерным распределением хроматина. Умеренный склероз, отек стромы, слабая лимфогистеогитарная инфильтрация. Определяются метастазы светлоклеточного гипернефроидного рака во всех слоях сердца (рис. 1).

Легкие: Сосуды расширены, полнокровны. Выраженный периваскулярный и перибронхиальный склероз. В просвете альвеол эозинофильное содержимое, лимфоциты, гемосидерофаги, слущенный эпителий. В паренхиме отложения гемосидерина. Участки дистелектазов и ателектазов. Метастазы светлоклеточного гипернефроидного рака. Листки плевры слева с метастазами опухолевой ткани.

Парабронхиальные лимфоузлы: Выраженный склероз, увеличение количества и полнокровие сосудов капиллярного типа, отложение пылевого пигмента.

Печень: Центральные вены расширены, полнокровны. По периферии диспепсические кровоизлияния, отложения гемосидерина. Гепатоциты с признаками выраженной белковой и умеренной жировой дистрофии, репаративными признаками. Слабый перипортальный и периваскулярный склероз со слабой лимфогистеогитарной инфильтрацией.

Диафрагма: Метастазы светлоклеточного гипернефроидного рака.

Селезенка: Склероз и гиалиноз сосудов. Капилляры

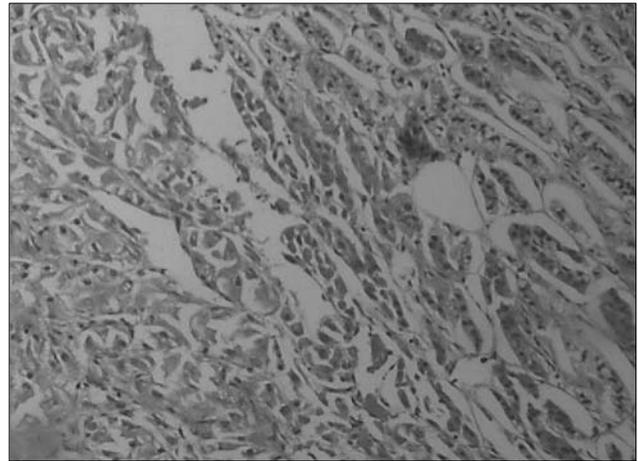


Рис. 1. Метастаз светлоклеточного гипернефроидного рака в миокард.

резко расширены, полнокровны. Отек паренхимы. Паренхима пропитана эритроцитами, отложения гемосидерина.

Правая почка: определяются поля с папиллярными структурами, со светлыми клетками, с гиперхромным некрупным ядром расположенным в центре. Участки некрозов, кровоизлияния. Прорастание опухолевой ткани в паранефральную клетчатку.

Левая почки: Сосуды полнокровны, стенки их склерозированы. Сосудистые клубочки отечны, полнокровны, отдельные — склерозированы. Эпителий канальцев с признаками дистрофии и некробиоза. Умеренная диффузная лимфоцитарная инфильтрация. Отек и склероз паренхимы. Определяются метастазы светлоклеточного гипернефроидного рака.

Правый надпочечник: Метастаз светлоклеточного гипернефроидного рака.

Патологоанатомический диагноз: Основное заболевание: С 64 Злокачественное новообразование правой почки (гистологически — светлоклеточный гипернефроидный рак), с прорастанием в паранефральную клетчатку, с метастазами в легкие, листки плевры, листки брюшины, левую почку, правый надпочечник, сердце, диафрагму. Вторичные изменения опухоли (некрозы, кровоизлияния).

Осложнения: Отек головного мозга. Отек легких. Какехсия: бурая атрофия миокарда, подкожножировой клетчатки. Застойное полнокровие внутренних органов: «мускатная печень», цианотичная селезенка. Двусторонний гидроторакс).

Сопутствующие: Атеросклероз аорты и магистральных артерий стадия IV, степень 4, степень стеноза 2. Гипертоническая болезнь: масса сердца 450 г., толщина стенки левого желудочка 1,8 см, Нефроагио-артериолосклероз. Хроническая обструктивная болезнь легких: хронический деформирующий бронхит, внеобострения.

Таким образом, представленное наблюдение демонстрирует редкий случай метастаза почки в сердечную мышцу, что явилось случайной клинико-анатомической находкой при проведении аутопсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cheruvu B., Cheruvu P., Boyars M. An unusual case of metastasis to the left side of the heart: a case report // J. Med. Case. Rep. — 2011. — №5. — P. 23.
2. Kavanagh M.M., Janjanin S., Prgommet D. Cardiac metastases and a sudden death as a complication of advanced stage of head and neck squamous cell carcinoma // Coll. Antropol. — 2012. — №36. — P.19-21.
3. Ngow H.A., Wan Khairina W.M. Cardiac metastasis: a rare involvement of primitive neuroectodermal tumour of the

lung // Pathol. Oncol. Res. — 2011. — Vol. 17, №3. — P. 771-774.
4. Son J.W., Hong G.R. Unusual left ventricular endocardial metastasis from primary lung cancer // J. Cardiovasc. Ultrasound. — 2012. — Vol. 20, №3. — P.157-160.
5. Tastekin E., Usta U., Ege T., et al. Cardiac metastasis of hepatocellular carcinoma in a young non-cirrhotic patient, to the left ventricle // Ann. Hepatol. — 2012. — Vol. 11, № 3. — P. 392-394.

Информация об авторах: Ахмедов Вадим Адильевич — д.м.н., профессор кафедры, e-mail: v_akhmedov@mail.ru; Сезина Инесса Анатольевна — врач-патологоанатом, 644099, г. Омск, ул. 5-я кордная, 73, МУЗ МСЧ № 9, патологоанатомическое отделение; Кузовкин Александр Николаевич — заведующий отделением; Керученко Александр Леонидович — заведующий отделением.

© ОНОПКО В.Ф., АРГУНОВ А.В., ЧЕМЕЗОВ А.П. — 2013
УДК 616.643-002:616.9

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У МУЖЧИН ПРИ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЕ

Виктор Фёдорович Онопко¹, Алексей Васильевич Аргунов², Александр Петрович Чемезов¹
(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, ²Иркутский областной кожно-венерологический диспансер, гл. врач — Н.А. Долженицина)

Резюме. Представлены результаты исследования микрофлоры 406 мужчин с различными воспалительными заболеваниями мочеполовых органов. Определена чувствительность выделенных микроорганизмов к антибиотикам различных групп. Полученные данные имеют практическое значение для правильного выбора противомикробных препаратов, разработки профилактики и лечения мужчин с воспалительными заболеваниями уrogenитального тракта.

Ключевые слова: условно-патогенная микрофлора, уrogenитальный тракт, антибиотики, чувствительность, устойчивость.

THE FEATURES OF THE COURSE OF INFLAMMATORY UROGENITAL TRACT DISEASES IN MEN WITH OPPORTUNISTIC MICROFLORA

V.F. Onopko¹, A.V. Argunov², A.P. Chemezov¹
(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk Regional Dermatovenerologic Dispensary, Russia)

Summary. The results of investigation of microflora in 406 men with different inflammatory diseases of urogenital organs have been presented. The sensitivity of isolated microorganisms to antibiotics of different groups has been defined. The data obtained has practical value for the right choice of antimicrobial preparations, prevention and treatment of men with inflammatory diseases of urogenital tract.

Key words: opportunistic microflora, urogenital tract, antibiotics, sensitivity, resistance.

Воспалительные заболевания занимают ведущее место в структуре патологии уrogenитального тракта мужчин, причем в качестве этиологического фактора могут выступать как специфические патогены, так и, при определенных условиях, представители условно-патогенной микрофлоры (УПМ) [3,5, 9,10,11]. Кроме того, УПМ может осложнять течение основного заболевания, вызванного специфическим патогеном уrogenитального тракта [8]. Причинами активации УПМ и последующего развития воспалительного процесса могут являться как применение антибактериальных препаратов, нарушающих микробиоценоз слизистой, снижение иммунитета, так и изменение гормонального статуса и ряд других факторов [1, 2, 4, 6].

Цель нашего исследования: изучить микрофлору уrogenитального тракта у мужчин с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов и определить чувствительность выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Материалы и методы

В исследовании использованы данные микробиологического обследования 406 мужчин в возрасте от 17 до 61 года с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов, находившихся на обследовании и лечении в ОКВД г. Иркутск в 2012 г. Всем пациентам было проведено полное обследование по выявлению инфекций передающихся половым путем: забор материала из уретры на микроскопию, ПЦР диагностика. Кроме этого производился забор биологического материала из уретры, который, был обработан на аппарате «Микротакс» — современной системе идентификации микроорганизмов и определения их чувствительности к антибиотикам, основанной на различных типах диагностических планшет. После идентификации бактерий, основанной на тестировании различных биохимических реакций, в автоматическом режиме производилось считывание результатов и компьютерная обработка с

помощью программного обеспечения [7]. В результате обработки данных 207 (51%) мужчинам был выставлен диагноз: неспецифический уретрит, из которых 105 (51%) пациентов ранее перенесли ИППП, а 102 (49%) не имели данной инфекции.

Все участники исследования подписывали форму добровольного информированного согласия на участие в нём.

Результаты и обсуждения

В результате проведенного исследования было выделено 327 штамма условно-патогенных микроорганизмов. Наиболее часто у больных с воспалительными заболеваниями гениталий выделяли микроорганизмы, которые были идентифицированы как стафилококки — 243 штамма (74%). Большинство стафилококков было определено как коагулазоотрицательные: *S. epidermidis* (38,7%), *S. saprophyticus* (2,5%), *S. haemolyticus* (39,5%). *S. aureus* определялся в 3,3% случаев выделения стафилококков, а доля других видов стафилококков (*S. intermedius*, *S. simulans*, *S. hominis*, *S. hyicus*, *S. xylosus*, *S. warneri*, *S. gallinarum*, *S. chromogenes*, *S. capitis*) составила 16%.

Вторыми по частоте выделялись микроорганизмы семейства Enterococcaceae (8,87%), среди которых преобладал *Enterococcus faecalis* (93,1% всех выделенных энтерококков), *Enterococcus durans* составил всего лишь 6,9%.

Среди грамотрицательных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (6,42%), выделенных от больных, наибольший удельный вес приходился на *Escherichia coli* (52,3% среди всех выделенных энтеробактерий). Бактерии родов *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella* выделялись в значительно меньшем количестве случаев (19,1%, 4,8%, 14,3%, 9,5% соответственно), что согласуется с данными М.А. Гомберг (2006) [1]. Микроорганизмы родов *Candida* (5,2%), *Streptococcus spp.* (5%), *Pseudomonas* (0,31%), как и М.А. Гомберг (2006), Г.А. Дмитриев (2003) выявляли редко [1, 3].

При количественной оценке обсемененности мочеполовых органов УПМ видно, что более чем в половине случаев (79,5%) штаммы выделялись в количестве равном или менее 10^4 колониеобразующих единиц (КОЕ) на миллилитр.

Кроме того, у 53 (25,6%) мужчин отмечались ассоциации различных штаммов микроорганизмов. Так, бактерии рода *Staphylococcus* наиболее часто сочетались микроорганизмами родов *Streptococcus* и представителями семейства *Enterobacteriaceae*. Последние данные указывают на преобладание в ассоциациях эпидермального стафилококка, что подтверждают данные Г.И. Маврова и соавт. (2004) [9].

Микробные ассоциации, включающие 2 и 3 микроорганизма, были определены в 40 и 13 случаях (19,32% и 6,28%) соответственно. Наибольший удельный вес в первой группе приходился на стафилококк — стрептококк (67,5%), а также стафилококк — энтеробактерии (22,5%), во второй на стафилококк — энтеробактерии — дрожжеподобные грибы (69,2%).

Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, выделенных от больных воспалительными заболеваниями мочеполовых органов дало следующие результаты: относительно высокая чувствительность стафилококков определялась к цефалоспорином (78,9%) и фторхинолонам (75,5%). Более половины выделенных штаммов стафилококка проявляли устойчивость к антибиотикам пенициллинового ряда и макролидам. Более трети штаммов были устойчивы к тетрациклинам, что согласуется с данными Г.А. Дмитриева (2003) [3].

Штаммы стрептококков наибольшую чувствительность проявляли к цефалоспорином II-III поколения (78,3%) и фторхинолонам (офлоксацин, левофлоксацин) (69,8%). До 58,4% стрептококков были чувствительны к препаратам пенициллинового ряда. Наиболее выраженную устойчивость стрептококков определяли к аминогликозидам, тетрациклинам, макролидам (71,8%, 78,4%, 69,2% соответственно).

Микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* от 85,1 до 92,3% случаев обладали низкой чувствительностью к тетрациклинам, макролидам и линкозамидам. В то же время 57,2% штаммов проявляли чувствительность к цефалоспорином. Наибольшая чувствительность определялась к препаратам группы фторхинолонов III поколения (71,1%), что соответствует данным В.В. Соколова и соавт. (2011 г.) [10]. Большинство энтерококков были чувствительны к ванкомицину, амоксициллину, имипенему.

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают необходимость проведения постоянного мониторинга УПМ, выделяемых из урогенитального тракта мужчин, имеющих воспалительные заболевания мочеполовых органов; определения их количественной оценки и чувствительности к антибактериальным препаратам с использованием наиболее широкого их спектра. Это является основой для назначения рациональных схем лечения и разработки антибактериальной профилактики заболеваний, позволяет снизить резистентность микрофлоры к антибиотикам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гомберг М.А., Соловьев А.М., Ковалык В.П. Негонококковые уретриты у мужчин: этиология и обоснование этиотропной терапии // Леч. врач. — 2006. — №7. — С. 23-25.
2. Горбунов А.П., Скидан Н.И. Клиническое течение негонококковых уретритов, ассоциированных с условно-патогенной микрофлорой у мужчин // Соврем. пробл. дерматовенерол., иммунол. и лечеб. косметол. — 2009. — №1. — С. 32-39.
3. Дмитриев Г.А. Лабораторная диагностика бактериальных урогенитальных инфекций — М.: Мед. Книга; Н.Новгород: Из-во НГМА, 2003. — 336 с.
4. Ильин И.И. Негонококковые уретриты у мужчин. — 4-е изд. — М.: Медицинская книга, 2005. — 296 с.
5. Липова Е.В., Болдырева М.Н., Олисов О.А. и др. Лабораторная диагностика урогенитальных заболеваний, обусловленных условно-патогенной микрофлорой // Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики: I Московский форум. — М., 2011. — С. 62-63.
6. Локшин К.Г. Негонококковые уретриты у мужчин // Трудный пациент. — 2009. — №3. — С. 29-32.
7. Микротакс — система идентификации микроорганизмов и определения их чувствительности к антибиотикам: Руководство пользователя. — М.: Sy-Lab, 2011. — 68 с.
8. Чуринов А.Е. Урогенитальные инфекции и фертильность мужчин // VI Российский конгресс «Мужское здоровье» с международным участием. — М., 2010. — С. 223-224.
9. Мавров Г.И., Никитенко И.Н., Чинов Г.П. Особенности микрофлоры урогенитального тракта при воспалительных заболеваниях мочеполовых органов // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. — 2004. — №2. — С. 64-68.
10. Соколов В.В., Джораева С.К., Кочетова Н.В. и др. Особенности состава микрофлоры урогенитального тракта у пациентов с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов // Дерматология та венерология. — 2011. — № 1(51). — С. 37-41.
11. Naber K.G., Schaeffer A.J., Hejns C., et al. (ed.) Urogenital infections. European Association of Urology, 2010.

Информация об авторах: Оношко Виктор Фёдорович, д.м.н., доцент кафедры общей хирургии с курсом урологии Иркутского государственного медицинского университета.

Тел. 89834460405. E-mail: urology@irk.ru. Аргунов Алексей Васильевич, врач дерматовенеролог, уролог Иркутского областного кожно-венерологического диспансера Чemezov Александр Петрович, врач-уролог областного перинатального центра отделения вспомогательных репродуктивных технологий.

© ПОНОМАРЕНКО Е.Н., САВВАТЕЕВА В.Г., ВАСИЛЬЕВА Е.И., НАУМОВА Е.С. — 2013
УДК 616-053.2

ДИНАМИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ПРИ ДЕТСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ У ДЕТЕЙ В ПРОЦЕССЕ РЕАБИЛИТАЦИИ В УСЛОВИЯХ ЗАКРЫТЫХ ДЕТСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Елена Николаевна Пономаренко, Валентина Григорьевна Савватеева,
Елена Ивановна Васильева, Евгения Станиславовна Наумова
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра педиатрии №2, зав. — к.м.н., доц. Е.И. Васильева)

Резюме. К числу актуальных медицинских и социальных проблем относится проблема детского церебрального паралича (ДЦП). Неврологические симптомы и эффективность реабилитационных мероприятий при детском церебральном параличе были изучены у 43 детей домов ребенка г. Иркутска. Осложнения беременности и родов были основной причиной болезни. Улучшение симптомов было получено у 22 детей (51%) при атактической форме ДЦП. Излечение достигнуто у 3 детей. В статье изложены принципы восстановительного лечения в условиях закрытых детских учреждений.

Ключевые слова: дети, детский церебральный паралич, лечение.

DYNAMICS OF NEUROLOGICAL SYMPTOMS IN THE FACE OF THERAPEUTIC MEASURES IN CEREBRAL PALSY

E.N. Ponomarenko, V.G. Savvateeva, E.I. Vasilyeva, E.S. Naumova
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The problem of cerebral palsy (CP) belongs to number of actual medical and social problems. Neurological symptoms and effectiveness of rehabilitation in cerebral palsy were studied in 43 children's homes Irkutsk. The main cause of the disease were complications of pregnancy and childbirth. Improvement of symptoms were obtained in 22 children (51%) with atactic form of cerebral palsy. Cure was achieved in 3 children. This article covers the main principles of restorative treatment in a closed children's institutions.

Key words: children, cerebral palsy, treatment.

Актуальность исследования обоснована распространенностью детского церебрального паралича (ДЦП), серьезностью прогноза. В структуре детской инвалидности в России поражения нервной системы у детей составляют 60%. [2]. Частота встречаемости ДЦП в большинстве стран мира от 0,76 до 5,8 на 1000 [2,3,12]. В России распространенность ДЦП — 2,2-3,3 на 1000 [10]. Это тяжелое инвалидизирующее заболевание, причем у 20-35% больных степень ограничения жизнедеятельности настолько значительна, что они не передвигаются, зачастую оказываются необучаемыми, в перспективе нетрудоспособными [5]. ДЦП представляет собой мультифакториальное поражение нервной системы, возникающее на ранних стадиях ее развития, при котором нарушения моторного развития сочетаются с когнитивными, сенсорными, поведенческими, ортопедическими, соматическими и другими патологическими расстройствами [3,12]. Морфологически церебральные параличи характеризуются разнообразными по характеру, степени тяжести и локализации структурными изменениями центральной нервной системы. Особенности этих нарушений зависят, главным образом, от времени действия патогенных факторов и, в меньшей степени, — от специфических свойств последних, а также от сроков интенсивности и длительности лечебных мероприятий. У большинства детей, страдающих ДЦП, наблюдаются нарушения функции внутренних органов и систем. Соматические заболевания выявляются у 93-95% детей, страдающих ДЦП [12]. Часто у таких детей наблюдаются застойные явления в лёгких, что является причиной для развития воспалительных заболеваний органов дыхания. Все это приводит к хронической гипоксии, оказывающей отрицательное влияние на развитие двигательных, речевых и психических функций. Часто спастические формы ДЦП сочетаются с выраженным расширением желудка. Возникающие нарушения питания ведут к задержке физического развития, снижению массы тела, замедлению роста [12]. Система лечения должна включать в себя медикаментозное лечение, физические методы реабилитации, психолого-педагогическое сопровождение. Максимальная результативность лечения возможна при раннем его начале, индивидуальном, комплексном подходе в использовании средств и методов коррекции, этапности, непрерывности и одновременности лечебно-восстановительных мероприятий [6,7].

Цель исследования: изучить динамику неврологической симптоматики в зависимости от формы ДЦП и проводимой терапии.

Материалы и методы

Наблюдали 43 ребенка, страдающих ДЦП, воспитывающихся в домах ребенка г. Иркутска (№1, №2, №3). При наблюдении детей использовали оценку динамики неврологических симптомов, показатели нейровизуализации, электроэнцефалографии. Программы реабилитации включали: медикаментозное лечение, физиотерапию, массаж, ЛФК, бальнеопроцедуры, психолого-педагогическое сопровождение. Возраст детей от 1 до 5 лет, из них девочек 25 (58%). Группа сравнения 21 ребенок от 1 до 5 лет, сформированная по методу «случай-контроль».

Отмечено, что в основной группе 51% детей родились недоношенными, при сроке гестации от 25 до 36 нед, в то время как в группе сравнения недоношенных было 5% детей ($p < 0,01$). В основной группе детей в связи с не-

доношенностью диагностировано внутрижелудочковое кровоизлияние у 14%, токсико-метаболическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) в 40% случаев (алкоголь, никотин, наркотики), пороки развития ЦНС (пороки развития мозжечка, мозолистого тела, голопроэнцефалия, кисты, мальформация Арнольда-Киари II, мальформация Денди-Уокера и др.) определены у 11 (26%), в то время, как в группе сравнения пороки развития не выявлены, как и хромосомные нарушения (синдром Дауна, фронтоназальная дисплазия), которые имели место у 3 (7%) детей основной группы. Также в основной группе, имела место верифицированная внутриутробная инфекция (герпетическая инфекция, цитомегаловирусная инфекция, сифилис) — у 6 (14%) детей, трое детей из двойни (7%), 1 ребенок перенес нагальную асфиксию с комой 2 ст. (2,3%), 1 случай верифицированного ишемического инсульта на 5 день жизни (2,3%). Анализируя причины, приводящие к ДЦП, в большинстве случаев выделить одну причину не представляется возможным, так как отмечается сочетание нескольких неблагоприятных факторов, как в периоде беременности, так и в родах.

У наблюдаемых детей по классификации МКБ 10 [11], были выделены следующие формы ДЦП:

- Спастический церебральный паралич G80.0 — 7 детей (16,2%);
- Спастическая диплегия G80.1 — 4 ребенка (9%);
- Спастическая гемиплегия G80.2 — 3 ребенка (7%);
- Атактический церебральный паралич G80.4 — 21 ребенок (49%);
- Другие виды детского церебрального паралича (или смешанная форма) G80.8 — 6 детей (14%);
- Вялая параплегия G81.0 — 2 ребенка (5%).

При этом отмечается, что при диагнозе атактический церебральный паралич, выделяется по тяжести двигательных нарушений 2 категории детей: 16 детей с атактическими нарушениями, 5 детей с грубым двигательным дефицитом по типу астазии — абазии.

Всем детям проводилась медикаментозная терапия: ноотропная (пирацетам, аминофенилмасляная кислота, препараты гопантеновой кислоты), нейрометаболическая (церебролизин), вазоактивная (винпоцетин, циннаризин) курсами длительностью 30-90 дней 2-3 раза в год, по показаниям назначались дегидратирующие (ацетазоламид) и миорелаксирующие (толперизон, баклофен) препараты, противосудорожная терапия (препараты вальпроевой кислоты в виде монотерапии, либо в схемах комбинированной антиэпилептической терапии). Физиотерапевтические процедуры: амплипульс стимулирующий и расслабляющий, электрофорез с никотиновой кислотой, эуфиллином.

Физические методы реабилитации:

- массаж всем детям;
- ЛФК с применением детских спортивных тренажеров типа «беговая дорожка», «велотренажер». Для детей с более грубым двигательным дефектом в реабилитации применялись вертикализаторы, опоры для сидения и ползания, ходунки различных видов. С 2012 г. в доме ребенка №1 приобретен и активно используется аппарат Гросса для формирования и развития статодинамических навыков у детей с ДЦП. Использование данного аппарата позволило формировать у детей правильный двигательный стереотип и выработать координацию и опорность [4], что позволило 3 детям начать ходить.

— бальнеопроцедуры в виде гидромассажных ванн и занятий в бассейне, как в групповом, так и в индивидуальном порядке, использовались с учетом психического и двигательного дефицита ребенка.

— психолого-педагогическое сопровождение в виде занятий с психологом, воспитателем, дефектологом, педагогом Монтессори в индивидуальном порядке. Также проводились занятия в сенсорной комнате, музыкальные занятия.

Результаты и обсуждение

На фоне проводимой терапии у 22 (51%) детей с такими формами ДЦП как атактический церебральный паралич, спастическая диплегия и спастическая гемиплегия отмечалась положительная динамика в двигательной сфере. К 2-3 годам дети обучались навыку самостоятельной ходьбы, частично овладевали навыками самообслуживания, появилась потребность в общении, формировалась речь. Из них у 3 (14%) детей на 4 году жизни диагноз ДЦП снят в связи с купированием двигательных дефектов. Двое детей (9%) с сохраняющимися легкими двигательными расстройствами устроены в семью под опеку, трое детей (14%) возвращены в биологическую семью. В процессе динамического наблюдения у 7 детей уменьшилась степень двигательных нарушений с выраженной до умеренной и легкой. Дети стали способны сидеть, вставать, перемещаться в пространстве. У всех детей этой группы сохранялась задержка психоречевого развития различной степени выраженности, при этом было отмечено, что темпы формирования моторных навыков преобладали над формированием психо-речевых навыков; с активизацией двигательной активности ускорялся темп формирования психических и речевых навыков. Отмечено, что формирование навыков самообслуживания развивалось быстрее, чем коммуникативные навыки, что может быть связано со спецификой закрытого детского учреждения.

У 21 (49%) ребенка с такими формами паралича

как спастический паралич, смешанная форма и вялая параплегия, сохранялись выраженные двигательные и психические нарушения, из них 14 детей имеют низкий реабилитационный потенциал, тяжелое состояние разной степени компенсации, постоянно нуждаются в постороннем уходе. При нейровизуализации (нейросонографии, мультиспиральной компьютерной томографии) у этих детей отмечались врожденные пороки развития ЦНС, из них 2 детям проведено вентрикуло-перитонеальное шунтирование. Только трое детей к 2 годам научились держать голову. Дети этой группы имели тяжелую сопутствующую патологию в виде бронхолегочной дисплазии — 1 ребенок, некорригированного порока сердца (тетрада Фалло, дефект межпредсердной перегородки больших размеров, стеноз легочной артерии) — трое детей, выраженные нарушения зрительных функций — двое детей. Именно в этой группе были дети с эпилептическим синдромом с неустойчивой ремиссией на фоне антиконвульсантов — 6 детей, что не позволяло проводить активную физическую реабилитацию и ограничивало в выборе медикаментозной терапии.

Таким образом, одной из основных причин формирования ДЦП, является недоношенность (51%). В структуре ДЦП преобладает атактический церебральный паралич. Комплекс мероприятий по реабилитации детей с ДЦП способствовал формированию двигательных навыков у 51% детей. Из 43 детей с различными формами ДЦП, воспитывающихся в домах ребенка, в процессе реабилитации 22 ребенка имеют положительную динамику, как в двигательном, так и в психическом развитии, причем у 14% детей диагноз ДЦП был снят. 21 ребенок не имеет изменений в двигательном и психическом статусе. Несмотря на проводимые реабилитационные мероприятия, все дети имеют нарушения психического и речевого развития, у 23 детей по достижении 3-х летнего возраста диагностирована умственная отсталость, из них у 12 тяжелой и глубокой степени, что явилось причиной определения у этих детей инвалидности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астрахан Д.Х., Головина Ж.Н. Коррекция двигательных нарушений у дошкольников с детским церебральным параличом: методические рекомендации. — Иркутск, 2002. — 32с.
2. Балева Л.С., Кобринский Б.А., Лаврентьева М.А. и др. Проблемы реабилитации детей — инвалидов в Российской Федерации (по данным федерального регистра). // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2011. — №4(6) — С. 5-12.
3. Бадалян Л.О., Журба Л.Т., Всевожская Н.М. Руководство по неврологии раннего детского возраста. — Киев: Здоровье, 1980. — 528с.
4. Гросс Н.А. Современные комплексные методики физической реабилитации детей с нарушением опорно-двигательного аппарата. — М.: Советский спорт, 2005. — 235 с.
5. Евсеева С.П., Курдыбайло С.Ф. Физическая реабилитация инвалидов с поражением опорно-двигательной системы. — М.: Советский спорт, 2010. — 488 с.
6. Кожевникова В. Т. Современные технологии в комплексной физической реабилитации больных детским церебральным параличом. — М., 2005. — 239с.
7. Левченко И. Ю., Павловская Н.Т. Психолого-педагогическая реабилитация больных детским церебральным параличом в условиях стационара. // Коррекционная педагогика. — 2006. — №2. — С.5-12.
8. Лазуренко С.Б. Организация коррекционно — педагогической помощи в домах ребенка при сочетанной перинатальной патологии у детей раннего возраста. // Российский педиатрический журнал. — 2011. — №4(6) — С. 59-64.
9. Немкова С.А., Намазова-Баранова Л.С., Маслова О.И. Детский церебральный паралич: диагностика и коррекция когнитивных нарушений: Учебно-методическое пособие. — М.: Союз педиатров России, 2012. — 45 с.
10. Немкова С.А., Маслова О.И., Каркашадзе Г.А. и др. Когнитивные нарушения у детей с церебральным параличом (структура, диагностика, лечение). // Педиатрическая фармакология. — 2012. — Т. 9. №3. — С. 77-84.
11. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. — СПб.: Аддис, 1994. — 300с.
12. Осокин В.В., Астрахан Д.Х., Головина Ж.Н. Детский церебральный паралич. Медицинская коррекция и психолого-педагогическое сопровождение: Монография. — Иркутск: Изд-во ИГУ, 2010. — 307с.
13. Arnould C., Penta M., Thonnard J.L. Hand impairments and their relationship with manual ability in children with cerebral palsy. // Journal of Rehabilitation Medicine. — 2007. Vol. 39 №9. — P.708-714.
14. Mert G.G., Incecik F., Altunbasak S., et al. Factors affecting epilepsy development and epilepsy prognosis in cerebral palsy. // *Pediatr. Neurol.* — 2011. — Vol. 45. №2. — P.89-94.
15. Laufer Y., Weiss P.L. Virtual reality in the assessment and treatment of children with motor impairment: a Systematic review. // *Journal of Physical Therapy Education.* — 2011. — Vol. 25, №1. — P. 59-71.
16. Snider L., Majnemer A., Darsaklis V. Virtual reality as a therapeutic modality for children with cerebral palsy. // *Dev Neurorehabil.* — 2010. — №13. — P. 120-128.
17. Zelnik N., Konopnicki M., Bennett — Back O. et al. Risk factors for epilepsy in children with cerebral palsy. // *Eur.J.Paediatr. Neurol.* — 2010. — Vol. 14. №1. — P. 67-72.

Информация об авторах: Пономаренко Елена Николаевна — аспирант, тел. (3952) 316563, e-mail: elenpen75@yandex.ru; Савватеева Валентина Григорьевна — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, 664047, Иркутск, ул. Депутатская, 22, тел. (3952) 366050, e-mail: savvateeva_vg@mail.ru; Васильева Елена Ивановна — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой, тел. (3952) 234312; Наумова Евгения Станиславовна — врач невролог, тел. (3952) 367359, e-mail: evgeshka71@yandex.ru

НОВЫЙ СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО СТЕРНОМЕДИАСТИНИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИМПЛАНТАТА ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА*Мария Витальевна Шведова¹, Георгий Цыренович Дамбаев¹, Александр Николаевич Вусик¹, Виктор Эдуардович Гюнтер², Наталья Михайловна Просекина¹, Всеволод Мильевич Гуляев³, Алексей Михайлович Попов¹**(¹Сибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф., акад. РАМН В.В. Новицкий, кафедра госпитальной хирургии, зав. — д.м.н., проф., член-корр. РАМН Г.Ц. Дамбаев; ²Томский государственный университет, ректор — д-р физ.-мат. наук, проф. Г.В. Майер, НИИ Медицинских материалов и имплантатов с памятью формы НИ ТГУ при СФТИ, директор — д.ф.-м.н., проф. В.Э. Гюнтер; ³НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск, директор — д.м.н., проф., акад. РАМН Р.С. Карпов)*

Резюме. Статья содержит результаты первого клинического опыта применения оригинального способа хирургического лечения стерномедиастинитов. Актуальность исследования определяется высокой частотой развития (до 4%) стерномедиастинитов после срединной стернотомии. Недостатки известных способов восстановления грудины связаны с использованием дорогостоящих имплантатов и частыми осложнениями в области хирургического вмешательства при их использовании. Предлагаемый авторами настоящего исследования способ основан на использовании трубчатого плетеного имплантата из никелида титана, позволяющего надежно фиксировать фрагменты грудины. Для выполнения операции предложены оригинальные хирургически инструменты. Результаты лечения оценивались с использованием спиральной компьютерной томографии, остеосцинтиграфии, спирографии, УЗИ грудины и переднего средостения, традиционных лабораторных, рентгенологических и клинических тестов. Оценены результаты лечения 12 пациентов в сроки до 6 месяцев. Успешный результат операции достигнут у 92% пациентов. Эффективность вмешательства подтверждена по всему спектру использованных клинических и инструментальных критериев. Авторы заключают, что метод демонстрирует благоприятные клинические перспективы.

Ключевые слова: стерномедиастинит, никелид титана.

NEW METHOD OF SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC STERNO-MEDIASTITIS BY USING THE TITANIUM NICKELIDE IMPLANTS*M. V. Shvedova¹, G. Ts. Dambaev¹, A. N. Vusik¹, V. E. Gunter², N. M. Prosekina¹, V. M. Gulyaev³, A. M. Popov¹*
(¹Siberian State Medical University, Tomsk; ²Tomsk State University; ³Research institute of cardiology of the Siberian office of the Russian academy of medical sciences, Tomsk, Russia)

Summary. The article presents results of the first clinical application of the original approach to treatment of postoperative sternal dehiscence associated with sternal osteomyelitis and anterior mediastinitis. The studies of surgical treatment modalities in sterno-mediastinitis remain in great demand due to high incidence rates (up to 4%) of this complication after median sternotomy. Limitations of the known approaches to resynthesis of sternal dehiscence include the use of the expensive implants and a high rate of local surgical complications after the treatment. The authors proposed a new approach based on the use of a tubular braided titanium nickelide implant designed for secure fixation of the sternum. Specially designed surgical instruments were proposed for the surgery. Clinical outcomes were evaluated by using the ultrasonography of sternum and anterior mediastinum, helical computed tomography, bone scintigraphy, spirometry, and traditional laboratory, radiographic, and clinical tests. Successful surgical results were achieved in 92% of patients. Efficacy of the surgical intervention was confirmed by data of the whole range of the clinical and instrumental examinations. The authors concluded that the new method demonstrated the promising clinical prospects.

Key words: sterna dehiscence, sterna osteomyelitis, mediastinitis, titanium nickelide.

В последние 20 лет благодаря достижениям современной антибактериальной терапии, успехам реаниматологии и анестезиологии смертность от острого медиастинита значительно снизилась. Однако число больных с осложнениями после срединной стернотомии остается достаточно высоким (0,75-4,0%), потребность в их лечении по-прежнему высока, результаты лечения далеки от удовлетворительных [13].

Несостоятельность шва грудины, сопровождаемая инфекцией и диастазом грудины, классифицируется как стерномедиастинит. Данное осложнение возникает с частотой от 0,6 до 4% [8, 12]. Воспалительный процесс, имея тенденцию к хроническому течению, распространяется на мягкие ткани, грудную кость, реберные хрящи и ребра [6].

Смертность от развившегося послеоперационного стерномедиастинита достигает 25% [13]. В связи с этим усовершенствование способов лечения стерномедиастинита является актуальной задачей современной хирургии.

Известны открытый и закрытый методы хирургического лечения послеоперационного стерномедиастинита.

Открытый метод [9] заключается в санации с последующим открытым ведением раны грудной стенки путем тампонирования ее мазевыми тампонами или марлевыми повязками, обработанными в растворах антисептиков и антибиотиков. Закрывание раны грудной стенки осуществляется поэтапно по мере ее очищения. Преимуществом данного метода является хорошее дренирование раны. Однако, при открытом методе лечения требуется длительное пребывание больных в стационаре, возможны угрожающие жизни кровотечения из обнаженных сосудов [7]. Важно также то, что нарушение целостности каркаса грудной клетки, при открытом методе лечения стерномедиастинитов в ранние сроки нарушает дыхательную функцию [11].

Закрытый метод лечения послеоперационного стерномедиастинита предусматривает одномоментное закрытие раны

грудной стенки после удаления гноя, некротизированных тканей и дренирования. Преимущество закрытого метода в том, что хирургическое лечение проводится в один этап и отсутствует существенное влияние на дыхательную функцию. Снижается также риск реинфицирования раны [12]. Недостатками закрытого метода являются трудности при определении границ воспалительного процесса и не всегда адекватное дренирование средостения [7]. Преимущества закрытого метода очевидны. Большинство авторов указывают на сокращение времени пребывания больных в стационаре при применении закрытого метода ведения больных со стерномедиастинитом по сравнению с открытым способом.

Известен ряд способов восстановления целостности каркаса грудины при стерномедиастинитах [2], включающих следующие этапы: первичная хирургическая обработка раны с резекцией пораженных участков; консервативное лечение раны; пластика дефекта грудной клетки. Известны методы пластического закрытия при стерномедиастинитах с использованием перемещенных лоскутов собственных тканей на фиксированной сосудистой ножке [1, 11, 10]. Например, можно использовать сальник в сочетании с миопластикой. Однако через некоторое время может возникнуть необходимость в ликвидации грыжевого выпячивания грудной стенки [3].

На этапе пластики используют различные шовные и скрепляющие материалы. Например, распространен шов грудины стальной проволокой или полиэфирным материалом.

Однако, ввиду значительных механических усилий, сопровождающих движения грудной клетки, шовный материал часто прорезает ткани, что приводит к новым осложнениям [5]. Указанные недостатки отражаются на качестве лечения и надежности сопоставления краев грудины.

Появление новых сетчатых биоматериалов на основе никелида титана, разработанных на базе НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы в г. Томске позво-



Рис. 1. Специальный изогнутый трокар: стилет и гильза.

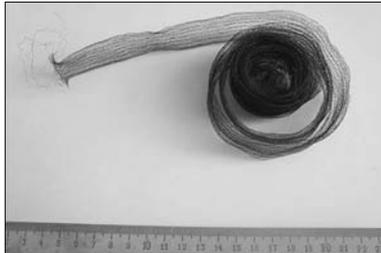


Рис. 2. Трубочатый имплантат для фиксации грудины.

организм устройства на основе никелида титана деформируются в соответствии с закономерностями эластичного поведения тканей организма, обеспечивая при этом гармоничное функционирование всей системы «ткань эксплантата — организм человека» [4]. Таким образом, более надежными являются способы восстановления целостности каркаса грудины, предусматривающие использование фиксирующих элементов с развитой поверхностью, не имеющих тенденции к прорезыванию тканей, поскольку распределение усилий по развитой поверхности снижает локальные напряжения.

Нами предложен новый метод восстановления целостности каркаса грудины при стерномедиастинитах с использованием имплантата из никелида титана.

Цель исследования: разработать и изучить в клиническом аспекте новый способ хирургического лечения послеоперационного стерномедиастинита с использованием наноструктурного сетчатого имплантата из никелида титана.

Материалы и методы

Разработан и применен на практике способ хирургического лечения хронического стерномедиастинита с использованием имплантата из никелида титана (заявка на патент РФ №2012113609 «Способ восстановления целостности каркаса грудины при стерномедиастинитах», приоритет от 06.04.2012, положительное решение от 27.03.2013).

Совместно с НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы на кафедре госпитальной хирургии СибГМУ был разработан специальный изогнутый трокар (рис. 1) и трубочатый плетеный имплантат из никелида титана (рис. 2) для выполнения операций по восстановлению целостности каркаса грудины при хронических послеоперационных стерномедиастинитах. Прочность трубочатого имплантата, в зависимости от диаметра нитей из никелида титана (90-110 мкм), составляет от 175 до 250 Н. Эластичность имплантата (обратимая деформация) составляет 8-10%.

В ходе разработанной нами операции одновременно решаются две задачи — лечение остеомиелита грудины (стерномедиастинита) и восстановление целостности каркаса грудины.

Способ выполняется следующим образом: под общим обезболиванием производят разрез кожи и подкожной клетчатки по средней линии перед-

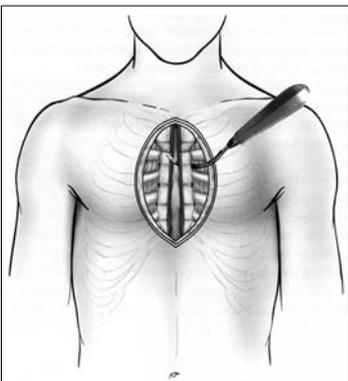


Рис. 3. Формирование канала во втором межреберье с использованием специального изогнутого троакара.

ней стенки грудной клетки от яремной вырезки грудины до мечевидного отростка грудины.

Выделяют из окружающих тканевых фрагменты грудины (ее правую и левую половины). Производят санацию каждой половины грудины с удалением остеомиелитически измененных ее очагов. После этого приступают к восстановлению целостности каркаса грудины, которое достигается путем сближения и фиксации друг к другу половин грудины с имплантированием фиксирующих элементов в виде 3-х отрезков трубочатого шнура, сплетенного из никелид-титановой нити. Последовательно в трех межреберных промежутках (во втором, третьем и четвертом межреберьях), симметрично по отношению к средней линии, обе половины грудины «охватываются» трубочатыми имплантатами (шнурами) из никелида титана. Для этого, сначала во втором межреберье с одной стороны, с использованием специального изогнутого троакара, формируется канал путем вкалывания троакара спереди назад, по наружному краю грудины, проведения троакара позади грудины в поперечном по отношению к ее продольной оси направлении и выкалывания троакара в операционную рану по задней поверхности грудины (рис. 3). Из троакара извлекается стилет. Трубочатый шнур из никелид-титановой нити, длиной 20-25 см, одним концом фиксируется лигатурой к полихлорвиниловому проводнику длиной 15-20 см, после чего проводник вводится в наружное отверстие канала гильзы троакара, проталкивается через канал гильзы троакара и вытягивается через отверстие гильзы троакара со стороны операционной раны. Путем протягивания за проводник через гильзу троакара протягивается шнур из никелида титана. Гильза троакара снимается с имплантата.

Следующим этапом имплантат из никелида титана проводится через то же межреберье вокруг второй половины грудины с контралатеральной стороны (рис. 4). Для этого, с использованием вышеуказанного специального троакара, формируется канал путем вкалывания троакара спереди назад, по наружному краю грудины, проведения троакара позади грудины в поперечном по отношению к ее продольной оси направлении и выкалывания троакара в операционную рану по задней поверхности грудины. Из троакара извлекается стилет. В отверстие гильзы троакара со стороны операционной раны вводится полихлорвиниловый проводник, ранее фиксированный к концу шнура из никелида титана, после чего проводник проталкивается через канал гильзы троакара и вытягивается через отверстие гильзы троакара со стороны межреберья. Путем протягивания за проводник через гильзу троакара протягивается шнур из никелида титана. Гильза троакара снимается с имплантата. Полихлорвиниловый проводник отсекается от шнура (рис. 5). Аналогичным образом имплантат из никелида титана проводится вокруг обеих половинок грудины в третьем и четвертом межреберьях. Осуществляется боковая компрессия грудно-реберного каркаса грудной клетки до плотного соприкосновения правой и левой половин грудины, после чего поочередно связываются между собой концы каждого шнура с формированием однорядного трехрядного узла (рис. 6). Стягивающее усилие при связывании определяется индивидуально, в соответствии с состоянием тканей.

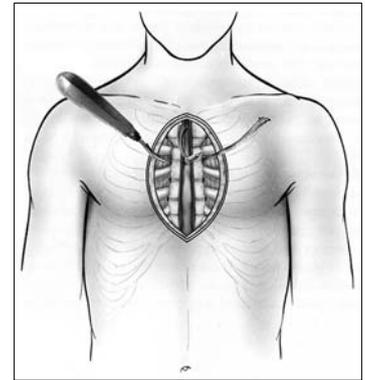


Рис. 4. Трубочатый имплантат проведен с левой стороны во втором межреберье, с помощью специального изогнутого троакара формируется канал во втором межреберье с контралатеральной стороны.

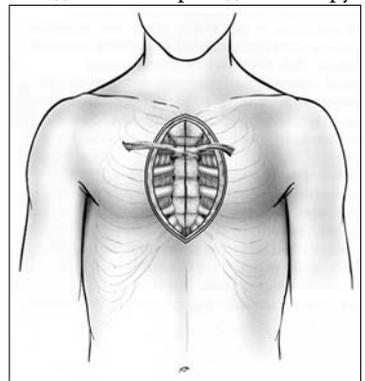


Рис. 5. Трубочатый имплантат проведен во втором межреберье, фрагменты грудины сопоставлены.

Операционная рана дренируется трубчатым дренажем, введенным через отдельный прокол в нижней трети. Рана послойно ушивается.

По предложенной методике в клинике госпитальной хирургии им. Савиных в период с 2011 по 2012 г. было прооперировано 12 больных хроническим послеоперационным стерномедиастинитом давностью от 3 месяцев до 6 лет. Все пациенты после аортокоронарного шунтирования и маммарокоронарного шунтирования. 7 пациентов после предшествующего хирургического лечения стерномедиастинита. Свищевая форма остеомиелита грудины наблюдалась у 4 больных. Нестабильность грудины наблюдалась у всех больных.

Оценка состояния больных в предоперационном и послеоперационном периоде производилась с учетом данных спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, УЗИ грудины, скинтиграфии грудины с ^{99m}Tc -технетрилом, спирографии, рутинных клинических, лабораторных и инструментальных методик.

Результаты и обсуждение

Все оперативные вмешательства прошли в соответствии с ранее намеченным планом, у всех больных удалось при помощи трубчатого имплантата свести и зафиксировать фрагменты грудины. Имело место 1 интраоперационное осложнение в виде кровотечения из поврежденной *a. thoracica interna*, остановленное дополнительным прошиванием.

Заживление раны первичным натяжением наблюдалось в 11 случаях, вторичным натяжением в 1 случае, несостоятельность шва имплантата наблюдалась в 1 случае. Осложнений, связанных с имплантатом (разрыв, миграция, прорезывание грудины, выраженный болевой синдром), отмечено не было.

Стабильность грудины при сроках наблюдения до 6 месяцев послеоперационного периода восстановлена в 11 случаях из 12. У семи больных, которым была проведена контрольная спирография, был обнаружен средний прирост ЖЕЛ на 22%.

Излечение стерномедиастинита достигнуто в 11 из 12 случаев при наблюдении в срок до 6 месяцев по данным контрольных УЗИ грудины и переднего средостения, скинтиграфии и спиральной компьютерной томографии. Шести больным в сроки до полугодия была выполнена контрольная спиральная компьютерная томография: у 1 больного были обнаружены признаки вялотекущего остеомиелита грудины с сохранением целостности ее каркаса, у остальных больных признаков остеомиелита обнаружено не было. При выполнении рентгенологического исследования данных за патологический процесс передней стенки грудной клетки и переднего средостения не выявлено ни в одном случае.

Повышение качества лечения и надежности сопоставления краев грудины при данном методе достигается за счет интраоперационного обеспечения адекватных размеров фиксирующих элементов и развиваемых ими стягивающих усилий, наличия биомеханической и биохимической совместимости имплантата с окружающими тканями, благодаря чему происходит прорастание соединительной ткани сквозь сетчатую структуру имплантата с образованием единого с имплантаци-

онным материалом костно-тканевого регенерата, что гарантирует его надежное удержание в тканях, предотвращает смещение имплантата относительно дефекта грудины, исключает рецидивы. Учитывая, что свойства имплантата и комплекса «имплантат — грудина» не противоречат биомеханике дыхательных экскурсий грудной клетки, использованный метод создает благоприятные условия для регенерации тканей и стабилизации каркаса грудины в стандартные сроки.

Таким образом, разработанные приспособления адекватны поставленной задаче, они позволяют технически сравнительно просто выполнить фиксацию фрагментов грудины, операция проходит относительно малотравматично, но требует соблюдения ряда технических моментов. В ближайшем послеоперационном периоде после выполнения операции по предложенной методике не выявлено специфических осложнений, связанных с использованием имплантата. У большинства больных (92%) операция по предложенной методике позволяет добиться как восстановления целостности каркаса грудины, так и купирования стерномедиастинита.

Предлагаемый способ восстановления целостности каркаса грудины относительно прост и надежен. Практическая значимость способа состоит в том, что он позволяет решить актуальную проблему радикального лечения хронических послеоперационных стерномедиастинитов. Исследования показали, что имплантаты нового поколения из инертного, сверхэластичного металла — никелида титана выгодно отличаются от традиционно используемых материалов и должны находить более широкое применение в хирургии грудной клетки. Использование наноструктурного тканного материала из никелида титана показало, что образованный соединительно-тканый регенерат во время деформации грудины не фрагментируется, что в свою очередь не приводит к рецидивам и осложнениям.

Первый клинический опыт хирургического лечения хронического стерномедиастинита с использованием имплантата из никелида титана свидетельствует о хороших ближайших результатах, надежной фиксации фрагментов грудины с восстановлением целостности ее каркаса у большинства больных и диктует целесообразность проведения дальнейших клинических исследований для более детальной оценки ближайших и отдаленных результатов с учетом данных УЗИ грудины и переднего средостения, скинтиграфии, спирографии и спиральной компьютерной томографии.

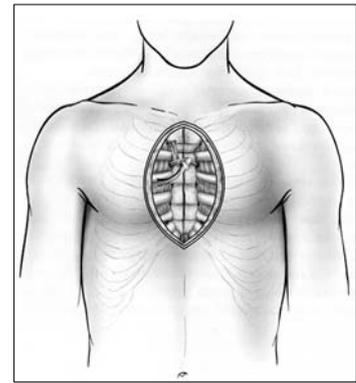


Рис. 6. Этап формирования трехрядного узла на передней поверхности грудины.

ЛИТЕРАТУРА

- Вишневский А.А., Головтеев В.В., Перепечин В.И. Хирургическое лечение хронического остеомиелита грудины и ребер // Хирургия. — 1999. — №9. — С. 55-57.
- Вишневский А.А., Печетов А.А. Реостеосинтез грудины с применением фиксаторов с эффектом памяти формы после срединной стернотомии в условиях хронического стерномедиастинита // Инфекции в хирургии. — 2009. — №2. — С. 5-9.
- Вишневский А.А., Рудаков С.С., Миланов Н.О. и др. Хирургия грудной стенки: Руководство. — М.: Видар-М, 2005. — 312 с.
- Материалы с памятью формы и новые технологии в медицине / Под ред. В.Э. Гюнтера. — Томск: Изд-во МИЦ, 2010. — 360 с.
- Печетов А.А. Методы соединения грудины различными материалами после срединной стернотомии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010. — С. 25-26.
- Сафроний С.В. Диагностика и лечение послеоперационного остеомиелита грудины: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990. — 44 с.
- Cohen M., Yaniv Y., Weiss J., et al. Median sternotomy wound

- complication: the effect of reconstruction on lung function // Ann. Plast. Surg. — 1997. — Vol. 39. — P. 36-43.
- Dogan O.F. The use of suture anchor for sternal nonunion as a new approach // Heart. Surg. Forum. — 2005. — Vol. 8(5). — P. 64-69.
- Molina J.E. Primary closure for infected dehiscence of the sternum // Ann. Thorac. Surg. — 1993. — Vol. 55. — P. 459-463.
- Ottino C, Paulus R.P., Pansini Q, et al. Major sternal wound infection after open — heart surgery: multivariable analysis of risk factors in 2579. Consecutive operative procedures // Ann. Thorac. Surg. — 1987. — Vol. 44, №2. — P. 173-174.
- Paurolo P.C., Arnold P.O. Management of Infected Median Sternotomy Wounds // Ann. Thorac. Surg. — 1986. — Vol. 42. №1. — P. 1-2.
- Robicsek F. Complication of midline sternotomy // Thoracic surgery. — 2002. — Vol. 51. — P. 1351-1392.
- Song D.H., et al. Primary sternal plating in high-risk patients mediastinitis // Eur. J. Cardiothorac Surg. — 2004. — Vol. 26(2). — P. 367-372.

Информация об авторах: Шведова Мария Витальевна — ординатор; Дамбаев Георгий Цыренович — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, член-корр. РАМН; Вусик Александр Николаевич — заведующий клиникой, д.м.н., профессор, тел. (3822) 417577, e-mail: vusik@mail.tomsknet.ru; Гюнтер Виктор Эдуардович — директор НИИ, д-р физ. наук, профессор; Просекина Наталия Михайловна — к.м.н., ассистент кафедры; Гуляев Всеволод Мильевич — врач-рентгенолог, к.м.н.; Попов Алексей Михайлович — к.м.н., ассистент кафедры.

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ОКЛАДНИКОВ В.И., БЫКОВ Ю.Н., ВАСИЛЬЕВ Ю.Н. - 2013
УДК: 616.8-07

НОВЫЕ СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ ПАТОЛОГИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, ОПИСАННЫЕ СОТРУДНИКАМИ КАФЕДРЫ НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ИРКУТСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Владислав Иванович Окладников, Юрий Николаевич Быков, Юрий Николаевич Васильев
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра нервных болезней, зав. — д.м.н., проф. Ю.Н. Быков)

Резюме. В статье описаны симптомы и синдромы патологии нервной системы человека, описанные сотрудниками кафедры нервных болезней, за 90 лет ее деятельности.

Ключевые слова: методы исследования нервной системы человека, симптомы патологии нервной системы, синдромы патологии нервной системы.

NEW SYMPTOMS AND SYNDROMES OF NERVOUS SYSTEM PATHOLOGY DESCRIBED BY THE EMPLOYEES OF NEUROLOGY DEPARTMENT OF IRKUTSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

V.I. Okladnikov, Y.N. Bykov, Y.N. Vasiliev
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The paper describes the neurological pathology symptoms and syndromes, described by the employees of ISMU Neurological Department during the 90 years of its activity.

Key words: methods of investigation of human nervous system, symptoms of nervous system pathology, syndromes of nervous system pathology.

Методика исследования нервной системы описана в классических и новейших руководствах по клинической неврологии [1, 13]. Однако в процессе работы неврологи постоянно находят новые, не описанные ранее симптомы и синдромы патологии нервной системы. За 90 лет клинической деятельности сотрудники кафедры нервных болезней ИГМУ описали новые признаки патологии, не известные или мало известные врачам терапевтам и неврологам. Важнейшие из них представлены в настоящей работе.

Профессор X.Г. Ходос в разные годы описал следующие симптомы.

«Сенсibilизированный рефлекс Россолимо». Врач нажимает пальцем на гребень большеберцовой кости и одновременно ударяет неврологическим молоточком по подушечкам 2-4 пальцев стопы. Симптом проявляется сгибанием пальцев. Этот рефлекс дополняет известный рефлекс Россолимо, он является патологическим и отражает недостаточность пирамидного пути.

«Мелкие передние камеры глаз» — симптом патологии вегетативной нервной системы. Описан автором как дисгенетический признак.

«Блефароклонус» — приближение неврологического молоточка к глазам пациента вызывает клонические сокращения круговых мышц и смыкание век. Симптом отражает дисфункцию экстрапирамидной системы, описан при эпидемическом энцефалите.

«Нарушение ритма месячных» нередко является симптомом рассеянного склероза у женщин.

«Симптом игнорирования основного нарушения» описан при истерии. Так, пациент с истерическим параличом ног предьявляет второстепенные жалобы соматического характера, не упоминая о параличе.

Доцент Э.А. Монжиевский, исследуя пациентов с сирингомиелией, описал новый симптом нарушения дермографизма — «симптом блошинных укусов» — своеобразный пятнистый дермографизм, обусловленный расстройством деятельности симпатических центров в спинном мозге.

Профессор Ю.Н. Быков развил «методику аудиовизуальной стимуляции». Исследования показали новые возможности диагностики и реинтеграции деятельности головного мозга у пациентов с последствиями сосудистой патологии головного мозга и психо вегета-

тивными нарушениями. Клинические и психо-диагностические данные говорят об улучшении личностных характеристик и качества жизни пациентов под влиянием аудиовизуальной стимуляции [2,5].

Доцент Ю.Н. Васильев описал «патологическую язычно-подбородочную синкинезию» при рассеянном склерозе. Симптом заключается в клоническом сокращении мышц подбородка при высовывании языка, он относится к группе патологических рефлексов орального авто-матизма и связан с поражением подкорковой области головного мозга [3].

Исследуя «личностные особенности в механизмах патогенеза панического расстройства» ассистент Ю.И. Секунда определила дисбаланс вегетативных реакций, связанных с типом личности. Преобладание ваго-тонуса установлено у интровертов, и симпатикотонуса — у экстравертов [6].

Профессор В.И. Окладников, исследуя рефлексы орального автоматизма у больных эпилепсией, выявил новый патологический «корнео-ментальный симптом». Рефлекс вызывается раздражением роговицы глаза и проявляется сокращением мышц на подбородке. Рефлекторная дуга рефлекса включает чувствительную порцию тройничного нерва и двигательные волокна лицевого нерва, рефлекс замыкается в стволе головного мозга и отражает дефицитарность кортико-нуклеарной иннервации.

Дисфункцию ствола головного мозга отражает также «симптом оптико-окуломоторной блокады». Симптом исследуется с помощью узкого фонарика. Пациенту предлагают смотреть на незажженную лампочку, фонарь приближают к переносице пациента, происходит конвергенция глаз, затем включают свет. Освещение глаз блокирует конвергенцию, глазные яблоки возвращаются в исходное положение. Симптом связан с недостаточностью функции мелкоклеточного ядра глазодвигательного нерва. Нередко выявляется при сосудистой патологии головного мозга, а также при резидуальной энцефалопатии.

«Разгибательный патологический рефлекс при выполнении пяточно-коленной пробы» выявлен у больных рассеянным склерозом. Он проявляется разгибанием большого пальца и веерообразным расхождением остальных пальцев стопы. Рефлекс отмечен наряду с

другими симптомами поражения пирамидного пути.

Синдром «Увеличение СОЭ в цереброспинальной жидкости пациентов с воспалительными заболеваниями ЦНС» зарегистрирован как изобретение в 1986 году [7].

Установлен «синдром корреляции клинических вариантов вегетативной дистонии с поражением стволовых отделов головного мозга, при диссомническом варианте вегетативной дистонии выявлена преимущественная дефицитарность левого полушария головного мозга [12].

Синдром биохимических нарушений установлен при эпилепсии. Он заключается в повышении уровня глутамата в ликворе пациентов, снижение активности дофаминового и норадреналинового звеньев симпатико-адреналовой системы. Данный синдром отражает важную роль глутаматергической эксайтотоксичности и недостаточность тормозных медиаторных систем головного мозга в патогенезе эпилепсии [9,10,11].

Особая форма психовегетативного синдрома отмечена у метеотропных пациентов с хроническими нарушениями мозгового кровообращения: она включает

стволовую дисфункцию, симпатикотонию, тревожно-депрессивное расстройство, низкий уровень самочувствия, активности и настроения. Данный синдром отражает преимущественную недостаточность кровообращения в вертебро-базилярном бассейне [14].

«Синдромы адаптационных и дезадаптационных состояний личности» описаны при исследовании психофизиологического типа пациента [8]. Адаптационными состояниями являются демпфирование и акцентуация. К дезадаптационным состояниям относятся амальгамирование, выраженная акцентуация, химеризация, деперсонализация и мозаичный тип личности. «Амальгамирование» и «химеризация» как синдромы личностных нарушений описаны впервые [8]. Они рассматриваются как различные варианты смещения психопатологических черт характера [4] и коррелируют с другими психосоматическими расстройствами.

Представленные симптомы отражают патогенетические механизмы заболеваний нервной системы и открывают возможность для разработки новых методов лечения неврологических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быков Ю.Н., Васильев Ю.Н., Окладников В.И. Методика исследования неврологических больных. Учебное пособие. — Иркутск: ИГМУ, 2013. — 55 с.
2. Быков Ю.Н., Окладников В.И. Использование экзогенных стимулирующих факторов в реабилитации больных ишемическим инсультом // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2002. — Т. 1. №6. — С. 119-122.
3. Васильев Ю.Н., Ламм И.В., Окладников В.И. Патологическая язычно-подбородочная синкинезия // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2002. — Т. 31. №2. — С. 74.
4. Жмуров В.А. Психиатрия: Энциклопедия. — В 2-х т.: Т. 2. — Иркутск: Репроцентр А1, 2012. — С. 56.
5. Николайчук С.В., Быков Ю.Н. Реабилитация больных ишемическим инсультом // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2004. — №2. — С. 99-104.
6. Окладников В.И., Васильев Ю.Н., Секунда Ю.И. Личностные особенности патогенеза панического расстройства // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2007. — №4. — С. 24-27.
7. Окладников В.И., Осокин В.В. Способ диагностики заболеваний нервной системы // Авторское свидетельство на изобретение №1298666 от 22.11.1986.
8. Окладников В.И. Личность (типология, адаптация, коррекция). — Иркутск, 2010. — 216 с.
9. Окладников В.И. Система аммиак-глутаминовая кислота-глутамин в цереброспинальной жидкости и крови больных эпилепсией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 1969. — 20 с.
10. Окладников В.И. Катехоламинергические механизмы эпилепсии // Советская медицина. — 1981. — №4. — С. 39-42.
11. Окладников В.И. Катехоламинергические механизмы патогенеза эпилепсии: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 1984. — 41 с.
12. Соловьева Е.С., Окладников В.И., Михалевиц И.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика синдрома вегетативной дистонии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 1994. — №1,2. — С. 19-21.
13. Ходос Х.-Б.Г. Нервные болезни: Рук-во для врачей. — М.: МИА, 2013. — 615 с.
14. Шагдурова Э.А., Окладников В.И. Качество жизни у метеочувствительных пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией // Психосоматические и соматоформные расстройства в клинической практике: материалы VI Байкальской межрегиональной конференции. — Иркутск, 2010. — С. 35-38.

Информация об авторах: Быков Юрий Николаевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; Окладников Владислав Иванович — д.м.н., профессор; Васильев Юрий Николаевич — к.м.н., доцент.

© ШЕВЧЕНКО Е.В., КОРЖУЕВ А.В. — 2013
УДК: 521.1+531+531.5

ИЗУЧЕНИЕ ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ РАДИОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ, НАХОДЯЩИХСЯ В ПОЧВЕ КАК МАТЕРИАЛ ДЛЯ ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ОЦЕНКИ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В СССР, США И В ЕВРОПЕ В 50-Е ГГ. XX ВЕКА: ИСТОРИЧЕСКИЙ РАКУРС

Елена Викторовна Шевченко¹, Андрей Вячеславович Коржуев²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра медицинской и биологической физики, зав. — д.б.н., проф. Е.В. Шевченко;

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, ректор — д.м.н., проф. П.В. Глыбочко)

Резюме. Представлен исторический обзор работ советских, европейских и американских авторов, теоретически и экспериментально определявших мощности доз и степени ионизации, вызванной γ -излучением радиоактивных изотопов, находящихся в почве — представлены и обсуждены результаты, полученные в различных регионах земного шара в 50-е гг. XX века.

Ключевые слова: гамма-излучение, радиоактивные изотопы, степень ионизации, мощность дозы радиоактивного излучения, источник внешнего облучения организма.

GAMMA-RADIOACTIVE ISOTOPES IN THE SOIL STUDYING AS A BASE FOR ESTIMATION PROBABILITY OF DISEASES: HISTORIC ASPECT FOCUSED ON USSR, USA AND EUROPEAN SCIENTIFIC ARTICLES PUBLISHED IN 50TH YEARS OF XXTH CENTURY

Elena V. Shevchenko, Andrey V. Korjuev

(¹Irkutsk State Medical University; ²First Moscow State Medical University named after I.M. Setchenov, Russia)

Summary. Historical review of results obtained by soviet, European and American scientists calculating theoretically and experimentally detected dosage rate and ionization density produced by γ -radiation in the soil is presented in the article. Discussion is focused of results detected in many regions of the Earth in 50th years of XXth century.

Key words: gamma-radiation, radioactive isotopes, ionization density, exposure dosage rate of a radioactive radiation, sources of external radiation, effect on human body.

Данные геологии и космогонии, полученные к обсуждаемому в статье периоду (50-е гг. XX столетия), позволяли с высокой вероятностью утверждать, что в эпоху антропогенеза ни интенсивность космических лучей, ни концентрация радиоактивных веществ в окружающей среде не претерпели существенных изменений. Это позволило заключить, что радиоактивное облучение, которому человечество подвергалось в течение десятков тысячелетий, является безопасным, так как человек к нему приспособился. Эта точка зрения получила экспериментальное подтверждение в работах А.А. Дробкова [3], Л.Т. Alexander [7], А.О. Войнар [1] и ряда других авторов — было доказано, что радиоактивное излучение даже необходимо для развития живых организмов. С другой стороны, каждое новое испытание образцов атомного и ядерного оружия значительно повышало концентрацию в биосфере Земли долгоживущих радиоактивных осколков деления Ce^{144} , Pr^{144} , Cs^{137} , Sr^{90} . В частности, концентрирование этих изотопов, особенно Sr^{90} , обусловленное различными биологическими цепочками, и последующее попадание их в организм с пищей привело в эти годы к увеличению доз ежедневного радиоактивного облучения. По мнению медиков, возникавшая в связи с этим опасность была достаточно велика, и стало необходимым тщательное исследование уровня фонового облучения, существовавшего до начала широкого применения ядерной энергии, и его связи с состоянием здоровья населения [2,4].

К обсуждаемому периоду уже было установлено, что к источникам внешнего облучения человеческого организма относились: космические лучи, гамма-излучение радиоактивных веществ, содержащихся в почве, в строительных материалах и в воздухе. Почвенный компонент будет подробно обсужден в данной статье.

К 50-м гг. XX столетия было установлено, что естественные радиоактивные вещества широко распространены в природе и, в частности, входят в состав земной коры. Большинство естественных радиоактивных элементов, открытых в предшествующее десятилетие, например, Rb^{87} , Sm^{147} , Lu^{138} , Re^{187} и др., были мало распространены, имели слабую удельную активность и небольшую энергию излучения, поэтому почти не влияли на интенсивность ионизации. Основными γ -излучающими элементами, создающими ионизацию над поверхностью земли, являлись уран, торий и дочерние продукты их распада (среди них особенно выделяется радий), а также естественный радиоактивный изотоп калия K^{40} .

Содержания радия, тория и калия в почве определялось типом слагающих ее пород и изменялось в зависимости от месторождения того или иного материала. В табл. 1 приведены данные авторов: Хултквиста,

Зиверта [14], Баранова, Вернадского, Виноградова и Щербакова [5,6] о содержании радия, тория и калия в различных минералах.

Как следует из табл. 1, вулканические породы, как правило, более активны, чем осадочные. По мнению Либби [14], для осадочных пород общее усредненное значение активности составляло примерно $\frac{1}{4}$ величины, найденной для гранитов. Точно определить эту

долю было довольно трудно, так как содержание естественных радиоактивных веществ в минералах сильно флуктуировало.

Расчетные значения дозы γ -облучения над минералами различных типов были получены Либби и Хултквистом. В расчетах, опубликованных в работе Либби, было использовано предположение, что энергия, поглощенная 1 г человеческого тела, находящимся на поверхности земли, эквивалентна той энергии, которая поглощается 1 г верхних слоев земли при прохождении через них γ -излучения, эмитируемого породами. Коэффициент, равный двум, был введен для учета геометрии облучения.

Хултквист и Зиверт [14] определил зависимость первичной ионизации над поверхностью земли от содержания радиоактивных веществ в почве. Полученная им формула выгодно отличалась от опубликованных ранее расчетов [9] тем, что окончательное выражение содержало только один параметр, связанный с местными условиями, а также тем, что расчет опирался на экспериментально измеренные спектры γ -излучения, а не на результирующие коэффициенты поглощения смешанного излучения, в действительности не являющиеся постоянными.

В приведенной автором формуле первичная ионизация над поверхностью земли, обусловленная содержанием S г радиоактивного вещества на 1 г почвы была выражена как функция единственного параметра S и не зависела от плотности земли, от ее состава и расстояния до излучающей поверхности (в пределах нескольких метров от уровня земли).

После подстановки численных величин и введения единственной значительной поправки на рассеянное излучение Хултквистом были получены следующие рабочие формулы, на основе которых рассчитаны величины ионизации.

$$I_U = 0,44 \cdot 10^6 \cdot S_U \quad (1)$$

$$I_{Ra} = 1,26 \cdot 10^{12} \cdot S_{Ra} \quad (2)$$

для ряда Th

$$I_{Th} = 0,21 \cdot 10^6 \cdot S_{Th} \quad (3)$$

для K

$$I_K = 91 \cdot S_K \quad (4)$$

Таблица 1

Содержание радия, тория и калия в различных минералах

Минерал и морская вода	Ra ²²⁶ (порода, x 10 ¹²)	Th ²³² (порода, x 10 ¹²)	Ka ³⁹ (порода, x 10 ¹²)
Вулканические породы	1,3	12	2,6
Граниты:	3,1	320	3,4
Сев. Америка, Гренландия...	1,6-0,1	8,1-0,8	3,9
Финляндия.....	4,7-0,4	28-2,4	5,1
Альпы.....	4,4-0,7	33-5	2,5
Базальты:	1,4	6	1,3
Сев. Америка, Гренландия..	0,96-0,06	9,8-0,8	
Англия, Германия, Франция и Венгрия.....	1,3-0,1	8,8-1,0	
Осадочные породы			
Глина.....	1,5	11	2-3
Песчаник.....	1,4	5	1
Известняк.....	До 1,5	1	0,1-0,5
Квасцы (alum shale) из Швеции...	До 120	0,6-2,0	3,5
Морская вода	0,08 · 10 ⁻³	0,5 · 10 ⁻³	

При выводе выражения (4) было учтено содержание обычного калия (K^{39}), а численный коэффициент получен для радиоактивного изотопа K^{40} , содержащегося в количестве 0,0119% [9]. По оценке Хултквиста, наибольшая возможная ошибка для величин ионизации, приведенных в таблице 2, лежит между 25-30% для наименее активных веществ. В основном она обусловлена неопределенностью поправки на рассеянное излучение. При рассмотрении таблицы 2 обращает на себя внимание исключительно высокая мощность дозы γ -облучения над квасцами (alum shale), определенная в Швеции. Однако следует иметь в виду, что в действительности такой «чистый» случай облучения никогда не имеет места; достаточно относительно тонкого слоя менее активных веществ (перегноя, дерна, снега), чтобы поглотить γ -излучение полностью. Примером такого явления могло служить поглощение γ -излучения подстилающих пород снеговым покровом [14], препятствующее проведению аэрогамма-съемки местности в зимнее время. В данной статье были представлены результаты расчетов шведских исследователей Зиверта и Хултквиста по уменьшению интенсивности фонового γ -излучения с увеличением толщины снежного покрова. Расчеты были выполнены для трех наиболее часто встречающихся плотностей снега (0,10; 0,25 и 0,40 г/см³). Теоретической основой для вычислений послужили указанные выше формулы (1-4), в которые были введены дополнительные члены для учета поглощения и рассеяния γ -квантов слоями снега. Из приведенных данных следовало, что для уменьшения интенсивности фонового γ -излучения вдвое достаточно 15 см слежавшегося снега (плотностью 0,40 г/см³), 25 см снежного наста (0,25 г/см³) и 50 см свежеснежного снега. Очевидно, что эти величины являются небольшими даже для районов средних широт, и, следовательно, в зимние месяцы интенсивность фонового γ -излучения должна существенно снижаться в районах с большим снежным покровом. Этот эффект был экспериментально изучен уже упоминавшимися шведскими физиками Зивертом и Хултквистом [14] для четырех областей своей страны. Полученные экспериментальные результаты в достаточной степени совпадали с расчетными величинами и свидетельствовали о сильном поглощении фонового γ -излучения естественных радиоактивных элементов. Тем не менее, следовало учитывать, что в исключительных случаях мощность дозы над слоем квасцов вдвое превышала значение, приведенное в таблице 2.

Неоднократные измерения ионизации, обусловленной γ -излучением земных пород различного типа, на открытом воздухе дали результаты, хорошо совпадающие с величинами, приведенными в таблице 2. В предшествующие годы при таких измерениях применялись сферические ионизационные камеры высокого давления, предложенные и разработанные Зивертом [13].

По измерениям Зиверта и Хултквиста, выполненным в 1952 г. в Швеции над различными типами подстилающей поверхности [14], интенсивность ионизации изменялась от 5,5 до 10,5 пар ионов/см³.сек, что соответствует дозе облучения от 1,54 до 2,97 мрад/неделя. По данным Бэрча и Спирса, опубликованным в 1954 г. [8], локальное γ -излучение в Лидсе (Англия) создает в мягких тканях дозу в 1,12 мрад/неделя. По измерениям Вейсса, выполненным в течение года на территории Брукхейвенской национальной лаборатории (США) перед пуском реактора, интенсивность ионизирующих излучений, определенная при помощи ионизационной камеры из бакелита, составляла в среднем около 0,01 мрад/ч или 1,56 мрад/неделя [16].

В 1957 г. тщательную работу по измерениям мощностей дозы внешнего облучения от местных радиоактивных источников опубликовал американский физик Ниир [11]. Это исследование представляет особый интерес, поскольку автор сравнил результаты своих измерений с данными Милликена [10], полученными в 1928 г., задолго до начала широкого применения искусственных радиоактивных веществ, а также до испытаний образцов ядерного оружия. Чтобы устранить возможные различия, с конструктивными различиями измерительной аппаратуры, Ниир использовал ионизационную камеру, применявшуюся Милликоном при выполнении первоначального исследования. Повторная градуировка дала пересчетные коэффициенты, отличающиеся от данных Милликена γ -фона применялись новые ионизационные камеры [10], которые во всех случаях дали показания, тождественные с полученными при помощи милликоновской камеры. Как одна, так и другая камера имели толщину стенки, достаточную для поглощения β -частиц радиоактивных веществ естественного или искусственного происхождения. Из приведенных результатов следует, что, несмотря на обширный район исследований (от Гренландии до Перу), относительно высокий уровень мощности дозы γ -излучения отмечен лишь в двух пунктах. Как в том, так и в другом случае это было обусловлено изверженными породами со значительным содержанием урана и тория и повышенной интенсивностью космического излучения на больших высотах. В среднем же уровень внешнего фонового облучения, по данным Ниира, был равен приблизительно 160 мрад/год [12], или 3,08 мрад/неделя. За вычетом эффекта космического излучения, соответствующего 0,53 мрад/неделя, получаем, что мощность дозы внешнего облучения, обусловленная γ -квантами радиоактивных веществ, содержащихся в почве, составляет для западного полушария в среднем 2,55 мрад/год.

В 1958 г. были опубликованы результаты работ английских исследователей Виллея и Гоулда [15] по измерению уровня внешнего γ -фона в ряде районов Англии. В середине 1958 г. группа сотрудников Лаборатории радиационной безопасности Комиссии по атомной энергии США под руководством Л. Солана опубликовала [15] итоги тщательного обследования территории ряда районов США, проведенного с целью измерения уровня невозмущенного внешнего облучения (т.е. с исключением участков выхода гранитов, отдельных зданий из радиоактивных строительных материалов, местных радиоактивных выпадений и т.п.).

Подводя итоги, можно утверждать, что в среднем ионизация, обусловленная γ -излучением радиоактивных веществ, содержащихся в почве, составляет от 3,6 до 8,6

Таблица 2
Расчетные величины мощности дозы γ -облучения над различными минералами и над поверхностью моря

Минерал и морская вода	Ионизация (пар ионов/см ³ /сек), обусловленная содержанием			Доза γ -облучения (включая космические лучи), мБэр/неделя	
	Ra	Th	K	По расчету Хултквиста	По расчету Либби
Вулканические породы	1,6	2,5	2,4	2,5	2,8
Граниты:					
Сев. Америка, Гренландия...	2,0	1,7		2,6	-
Финляндия.....	5,9	5,9		4,9	-
Альпы.....	5,5	6,9		5,1	-
Базальты:			1,2		
Сев. Америка, Гренландия, Англия, Германия, Франция и Венгрия.....	1,2	2,1		1,9	-
Осадочные породы					
Песчаник.....	0,4	1,0	0,9	1,3	1,5
Известняк.....	1,3	0,2	0,3	1,1	-
Квасцы (alum shale) из Швеции...	75	0,3	3,2	23	-
Морская вода				-	1,1

пар ионов/см³.сек (из величин ионизации на открытом воздухе вычтен эффект космического излучения, численно равный 1,9 пар ионов/см³.сек). Этой ионизации соответствует доза облучения 1,0-2,4 мрад/неделя.

Приведенные в статье результаты тщательных измерений доз радиоактивного γ -излучения, которые обусловили возможность определить средние значе-

ния мощностей доз и представить коррелированный с различными факторами разброс значений, позволили в последующем выявить изменения этих величин, происходящие в результате атомных и ядерных испытаний, опосредовавших рост числа людей, у которых с различной степенью отсроченности были диагностированы соответствующие заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Войнар А.О. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. — М.: Советская наука, 1953.
2. Дробков А.А. Значение радиоактивных элементов в развитии клубеньковых бактерий и усвоении ими молекулярного азота воздуха. // Доклады АН СССР. — 1945. — Т. 49, №3.
3. Дробков А.А. Биологическая роль естественных радиоактивных элементов. // Усп. соврем. биол. — 1951. — №1.
4. Микроэлементы в жизни растений и животных. — М.: Изд-во АН СССР, 1952.
5. Тезисы докладов на Всесоюзном совещании по микроэлементам. — Рига, 1955.
6. Токарев А.Н., Щербаков А.В. Радиогидрогеология. — М.: Госгеолтехиздат, 1956.
7. Alexander L.T. Radioactive materials as plant stimulates. // Argon. J. — 1950. — Vol. 42. — P. 252-255.
8. Burch P.R.J., Spiers F.W. Radioactivity of the human being. // Science. — 1954. — V. 120, № 3122. — P. 719-720.
9. Cook J.C. An analysis of airborne surveying for surface radioactivity. // Geophysics. — 1952. — V. 17. — P. 687-706.
10. Millikan R.A. and Cameron G.H. A more accurate and more extended cosmic ray ionization — depth curve and the present evidence for
11. Neher H.V. Gamma-rays from local radioactive sources. // Science. — 1957. — V. 125. — P. 1088-1089.
12. Nier A.O. A redetermination of the relative abundance of the isotopes of carbon, nitrogen, oxygen, argon and potassium. // Phys. Rev. — 1950. — V. 77. — P. 789-793.
13. Sievert R.M. Measurement of gamma radiation from the human body. // Arkiv Fys. — 1951. — N 3. — P. 337-346.
14. Sievert R.M., Hultqvist B. Some Swedish investigation of the radioactivity of the human body. // Brit. J. Radiol. — 1957. — N7. Suppl. — P. 1-12.
15. The measurement of body radioactivity. // Brit. J. Radiol. — 1957. — N7. Suppl. — P. 16-17.
16. Weiss M.M. Area survey manual. // Brookhaven Nat. Lab. Report, 167 (T-28), June 1952. Цит. по статье Cowan F.P. Every day radiation. Phys. today, 5, 10-16 (Oct. 1952); BNL-1208, 1952.

Информация об авторах: Шевченко Елена Викторовна — заведующий кафедрой, профессор, д.б.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; Коржуев Андрей Вячеславович — профессор, д.п.н.

ЛЕКЦИИ

© ВЕРЛАН Н.В. — 2013
УДК: 615.276.035.2

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ — УЛУЧШЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Надежда Вадимовна Верлан

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической фармакологии, зав. — д.м.н., проф. Н.В. Верлан)

Резюме. Возрастает количество осложнений при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов. Использование новых модифицированных форм классических лекарств с улучшенными фармакокинетическими свойствами при сохранении показаний к назначению фармакотерапии приводит к улучшению эффективности и безопасности лечения.

Ключевые слова: лекарство, модифицированная форма, эффективность, безопасность.

NEW FORMS OF THE NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS — IMPROVED EFFICIENCY AND SAFETY

N. V. Verlan

(Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Russia)

Summary. The number of complications in the prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs increases. The use of new modified forms of drugs with new pharmacokinetic properties in preserving indications to prescribing pharmacotherapy leads to improved efficiency and safety of care.

Key words: drug, modified form, efficiency, safety.

В настоящее время помимо традиционных лекарственных форм, характеризующихся немедленным и неконтролируемым высвобождением (таблетки, капсулы, драже, свечи, мази, растворы для парентерального введения, сиропы). Существуют лекарственные формы с модифицированным высвобождением, характеризующиеся изменением механизма и характера выделения лекарственного вещества на основе систем и средств доставки с модификацией времени, скорости и места высвобождения действующего начала, систем целенаправленной доставки или пульсирующим или прерывистым высвобождением [8,9]. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением нашли самое широкое применение в разных областях медицины: в кардиологии (антагонисты кальция, нитроглицерин, тромболитики), эндокринологии (инсулины, гормоны) офтальмологии и др. [1,8]. Они создаются для разных путей введения, включая пероральный, парентеральный, трансдермальный, ингаляционный, а также для локального (топического) применения [4,7]. К основным методам модификации высвобождения и доставки лекарственных веществ относятся:

1. Физические — использование вспомогательных веществ, изменяющих растворимость, всасывание, распределение или элиминацию; использование физических сил — диффузия, осмос, ультразвук и т.п.)

2. Химические (образование солей, комплексов, добавление или замена функциональных химических групп в молекулу лекарственного вещества, конъюгация с веществом-носителем; создание пролекарств).

3. Технологические (создание матриц, однослойных или многослойных оболочек, микросфер, липосом, наночастиц; микрогранулирование и микрокапсулирование, дисперсия в матриксах или на носителях; создание лекарственных терапевтических систем).

Лекарственные формы с модифицированным высвобождением различаются по степени управления процессом высвобождения (контролируемое высвобождение), кинетике высвобождения (непрерывное, прерывистое, отсроченное, пульсирующее или триггерное) и модификации терапевтического эффекта (времени наступления, продолжительности, выраженности) [10,11].

Контролируемые системы доставки лекарственных средств — лекарственные формы, скорость высвобождения лекарственного вещества из которых строго определена и не зависит от биологических условий. Лекарственные формы с контролируемым высвобождением характеризуются изменением времени и скорости высвобождения активного начала в соответствии с требуемыми характеристиками терапевтического эффекта и должны отвечать следующим условиям:

1. Процесс высвобождения лекарственного вещества должен описываться известным видом математической зависимости;

2. Высвобождение лекарственного вещества должно происходить по заданной скоростной программе;

3. Процесс высвобождения не должен зависеть от влияния физиологических или патологических факторов (прием пищи, действие pH, ферментов и т.п.) и определяться только параметрами самой системы [3].

Таким образом, процесс высвобождения лекарственного вещества характеризуется предсказуемостью и точностью по скорости, продолжительности и месту высвобождения, что позволяет прогнозировать развитие терапевтического эффекта. К таким лекарственным формам относятся желудочно-кишечные терапевтические системы (gastrointestinal therapeutic system, GITS), системы кинетики нулевого порядка (ZOK, SODAS), трансдермальные транспортные системы (TTC), имплантационные терапевтические системы, системы непрерывного подкожного введения инсулина. Если какое-либо условие не выполняется, то лекарственная форма относится к пролонгированным. Лекарственная форма с пролонгированным или замедленным высвобождением также должна отвечать определенным требованиям: обеспечивать оптимальную концентрацию лекарственного вещества без сильных колебаний в течение длительного времени; используемые вспомогательные вещества должны быть безвредными для организма; используемые технологии должны быть простыми и доступными. К таким лекарственным формам относятся большинство пероральных форм (ретардных, slow-releas, extended releas), для парентерального и имплантационного введения (депо, липосомальные) [4].

Новой страницей в использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в част-

ности кетопрофена, является появление капсул «БЫСТРУМКАПС», которые содержат гранулы с контролируемым высвобождением активного вещества, предназначенные для приема один раз в сутки. Высвобождение кетопрофена из гранул происходит постепенно в кишечном тракте. После перорального применения, кетопрофен почти полностью абсорбируется из кишечного тракта, имеет эффект «первого прохождения» через печень. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6 — 8 ч после перорального применения дозы 200 мг. Не кумулирует в организме. Пища не влияет на биодоступность препарата. Кетопрофен на 99% связывается с белками плазмы. Проникая в синовиальную жидкость, препарат дает большую концентрацию, чем в плазме.

Биотрансформация кетопрофена протекает двумя основными путями: путём гидроксирования, а также соединения с глюкуроновой кислотой; последний является основным путем метаболизма. Ацильный радикал глюкуроноида отличает нестабильность, молекула глюкуроновой кислоты может быть обратно трансформирована до материнской формы. Соответственно метаболит является потенциальным запасом «материнского» лекарственного препарата; это может быть важно для лиц с почечной недостаточностью; связанная форма может накапливаться в плазме и обратно высвобождаться в виде «материнского» лекарственного препарата. В связанной форме обнаруживается в следовых количествах в плазме здоровых взрослых, эти количества больше у лиц пожилого возраста, возможно, вследствие меньшего почечного клиренса. Было доказано, что у старших лиц при введении многократных доз (50 мг каждые 4 часа), отношение связанной формы кетопрофена к материнскому соединению составило 30% и 3% соответственно для S- и R-энантиомеров. Менее 1% полученной дозы кетопрофена обнаруживается в неизменном виде в моче, остальная часть — это метаболиты, среди которых 65-75% составляют метаболиты глюкуроновой кислоты. Выводится почками. Период полувыведения составляет около 8 часов. В течение 5 дней после приема 70-90% дозы выделяется с мочой и 1-8% с калом. У лиц преклонного возраста период элиминации кетопрофена уменьшается. При нарушении функции

почек период полувыведения увеличивается в зависимости от степени нарушения функции почек.

«БЫСТРУМКАПС» используется по широкому спектру показаний: ревматоидный артрит и другие воспалительные заболевания суставов, серонегативные спондилоартриты, включая болезнь Бехтерева, остеоартроз, межпозвоночный остеохондроз и деформирующий спондилез, боли в нижней части спины, бурситы, тендиниты, тендовагиниты и другие болезни мягких тканей, острый и хронический подагрический артрит. Может применяться для купирования лихорадки, для профилактики и лечения болевого синдрома различного происхождения (посттравматического, послеоперационного, послеродового, онкологического и др.), головных болях, включая мигрень, в комплексной терапии дисменореи [1,5,6].

При комбинированной фармакотерапии с назначением «БЫСТРУМКАПС» (как и других НПВП) возможно: снижение эффективности урикозурических лекарственных средств; повышение риска образования язв и развития желудочно-кишечных кровотечений и развития нарушений функции почек при совместном приеме с глюкокортикоидами, этанолсодержащими препаратами; повышение риска кровотечения при одновременном назначении с цефоперазоном, цефамандолом и цефотетаном; повышение гипогликемического действия инсулина и пероральных гипогликемических лекарственных средств, что требует коррекции дозировок сахароснижающих препаратов; увеличение продукции гидроксированных активных метаболитов индукторами микросомального окисления в печени (фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты); нарушение агрегации тромбоцитов при совместном назначении с вальпроатом натрия; снижение абсорбции при совместном приеме с антацидами.

Таким образом, «неселективные» НПВП продолжают оставаться лекарственными средствами, которые еще длительное время будут занимать очень важное место в клинической практике. Появление новых лекарственных форм (БЫСТРУМКАПС) у «классических» препаратов (кетопрофена) создает условия для проведения эффективного и безопасного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадюкин В.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в практике врача поликлиники: клиническая фармакология кетопрофена. // Consilium medicum Справочник поликлинического врача. — 2007. — № 4. — С. 53-56.
2. Верлан Н.В. К вопросу о безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов // Журнал неврологии и психиатрии. — 2012. — № 4, Т. 112. — С. 96-98.
3. Коржавых Э., Румянцев А. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и действием // Российские аптеки. — 2003. — №4. — С. 7-15.
4. Леонова М.Ю., Белоусов Ю.Б. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и системы доставки лекарств. — М.: Литтерра, 2011. — 655 с.
5. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарты лечения // Русский медицинский журнал. — 2001. — №9, 78. — С. 265-279.
6. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В. Перспективы применения неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов (на примере кетопрофена) и селективных ингибиторов ЦОГ-2 в клинической практике // Русский медицинский журнал. — 2002. — №22. — С. 1014-1017.
7. Окунь Т.В., Верлан Н.В., Двойникова Н.А., Паисова Г.Г. Проблемы мониторинга безопасности лекарственных средств // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2011. — №6. — С. 204-208
8. Anal A.K. Time-controlled pulsatile delivery systems for bioactive compounds // Recent patents on endocrine, metabolic and immune drug discovery Pulsatile drug delivery systems. — 2007. — Vol. 1. — P. 73-79.
9. Arora S., Ali J., Ahuja A., Baboota S., et al. Pulsatile drug delivery systems: an approach for controlled drug delivery // Indian J. Pharm. Sci. — 2006. — Vol. 68. — P. 295-300.
10. Bryan J. Development of drug delivery systems that match the circadian rhythm // Pharm. J. — 2005. — Vol. 274. — P. 90-91.
11. Youan B.C. Chronopharmaceutics: gimmick or clinically relevant approach to drug delivery? // J. Control. Release. — 2004. — Vol. — 98. — P. 337-353.

Информация об авторе: Верлан Надежда Вадимовна — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664079, Иркутск, Юбилейный, 100, ИГМАПО, e-mail: klinpharm@mail.ru, тел. (3952) 536592.

К ПРОБЛЕМЕ ПРЕДРАКА В СТОМАТОЛОГИИ

Нэлли Фёдоровна Усова, Лев Акимович Усов

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В.Малов,
кафедра терапевтической стоматологии, зав. — д.м.н., проф. В.Д. Молоков,
кафедра фармакологии, зав. — к.ф.н., доц. А.И. Левента)

Резюме. Рассмотрен вопрос о предопухолевых заболеваниях красной каймы губ и слизистой оболочки полости рта, о возможности лечения абразивного преинвазивного хейлита Манганотти новыми терапевтическими приёмами, о необходимости разработки алгоритмов местного применения цитостатиков, поставлена под сомнение правомерность традиционного использования при этой патологии препаратов витамина роста — ретинола.

Ключевые слова: хейлит, эрозия, узелок, гиперкератоз, красная кайма губ, противоопухолевые средства.

A PROBLEM OF PRECANCER IN STOMATOLOGY

N.F. Usova, L.A. Usov,

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The problem of pretumor diseases of the red border of the lips and mucous membranes of the mouth, the possibility of treatment of abrasive precarcinomatous cheilitis of Manganotti with new therapeutic techniques, the necessity to develop algorithms for topical cytostatics have been considered. The validity of the traditional use of vitamin growth — retinol in this pathology is questioned.

Key words: cheilitis, erosion, nodule, hyperkeratosis, red border of lips, antitumoral agents.

Основные проблемы онкологических страданий в стоматологии ясно обозначались в личной истории болезни великого российского хирурга Николая Ивановича Пирогова: он погибает как пациент, который годами не чувствовал смертельной опасности, исходившей от острого края коронки зуба, а достойной гигиены и дельного дантиста, способного заметить признаки этой беды, не случилось. Возникающая в подобной ситуации травматизация, всё менее ощущаемые пациентом симптомы — вот причина хронического воспаления, приводящего при достаточной его длительности к истощению возможностей нормальной регенерации. Это либо благополучно завершается апоптозом, либо сменяется безудержным новообразованием недифференцированных «вечно-молодых» — агрессиворов. Они теряют нормальные контакты с соседними клетками, легко отделяются, прорывают барьер базальной мембраны и тогда cancer in situ обращается в агрессивную раковую опухоль, способную рассылать свои грозные послания — метастазы.

В известной мере в стоматологии нередко можно заметить ранний период появления признаков малигнизации и принять защитные меры. Этот период заболевания получил название предрака. Таковым признан абразивный преинвазивный хейлит (*cheilitis abrasiva praecancerosa Manganotti*), описанный Манганотти в 1933 году. В дальнейшем об этом заболевании писали Б.М. Пашков (1963), А.Л. Машкилейсон (1967, 1970) и др. При этом все авторы подчёркивают высокую потенциальную злокачественность хейлита Манганотти. Это облигатное предраковое состояние нижней губы. Встречается обычно у пожилых мужчин (старше 50 лет). В развитии этого заболевания важную роль играют различные травмирующие факторы (механические, химические, физические). Флогогенные симптомы этого страдания таковы: заболевание начинается появлением на красной кайме нижней губы одной, реже нескольких эрозий. Обычно эрозия располагается на боковых участках губы, реже в центре. Эрозия имеет овальную или неправильную форму с гладкой, как бы полированной поверхностью, насыщенно-красного цвета, воспалительный инфильтрат выражен слабо. Она располагается поверхностно, иногда покрыта плотно сидящей кровянистой или серозной корочкой, удаляющейся с трудом. При этом возникает небольшая кровоточивость. Эрозии, не покрытые корочками, склонности к

кровоточивости не имеют. Уплотнения тканей в основании и вокруг эрозии обычно нет. Эрозии при хейлите Манганотти обычно безболезненны или малоболезненны. Иногда они возникают на фоне лёгкого воспаления. Хейлит Манганотти отличается вялым и упорным течением, плохо поддается лекарственной терапии. Эрозии могут существовать длительное время, иногда спонтанно эпителизоваться, но спустя некоторое время возникают вновь по соседству. Сроки эпителизации эрозий при хейлите Манганотти могут тянуться от 3 месяцев до 2 лет, а затем довольно быстро рецидивируют. Длительность перехода абразивного преинвазивного хейлита Манганотти в рак индивидуальна. Иногда может наступить быстрое озлокачествление процесса — через 4-6 месяцев. У иных больных оно наступает через 5-7 лет после начала заболевания. При этом нельзя сбрасывать со счётов клинические признаки, указывающие на возможное начало трансформации в рак: появление уплотнения в основании и вокруг эрозии, сосочковые разрастания на ее поверхности, кровоточивость после легкой травматизации и особенно гиперкератоз вокруг эрозии.

При гистологическом исследовании определяется ограниченная пролиферация эпителия с дефектом в центральной его части. Эпителий по краям эрозии обычно находится в состоянии акантоза, широкие эпителиальные выросты глубоко внедряются в подлежащую строму. Клетки шиповатого слоя находятся в состоянии различной степени дискамплексации и атипичии. В подлежащей строме имеется диффузный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, плазматических клеток, гистиоцитов.

Диагностика абразивного преинвазивного хейлита Манганотти: цитологическое исследование может выявить явления дискариоза клеток эпителия, хотя чаще обнаруживаются только элементы воспаления. Дифференциальную диагностику хейлита Манганотти следует проводить: с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая и красной волчанки губ, эрозивной формой лейкоплакии, пузырчаткой, актиническим хейлитом, герпетической эрозией, сформировавшимся раком губы.

Лечение при хейлите Манганотти заключается в первую очередь в устранении местных травмирующих факторов. Проводят санацию полости рта, включая рациональное протезирование, категорической отмене курения, отказе от раздражающей пищи, уменьшении

инсоляции. Необходимо одновременное обследование для выявления и лечения сопутствующих общесоматических заболеваний. Если при гистологическом исследовании даже и не обнаружено признаков озлокачествления хейлита Манганотти, то следует сохранять онкологическую настороженность при обследовании больных. Независимо от жалоб, с которыми обратился больной, необходим самый тщательный осмотр полости рта и красной каймы губ. Любое отклонение от нормы в полости рта должно привлечь пристальное внимание врача. Ранние признаки предракового состояния или признаки трансформации в рак, как правило, незаметны для больного, поскольку протекают безболезненно. Поэтому долг врача — своевременная их диагностика. Понятие «онкологическая настороженность» прежде всего включает сумму конкретных знаний онкологии, позволяет врачу провести раннюю и своевременную диагностику рака. В это понятие входит также знание предраковых заболеваний и признаков малигнизации, их диагностика и лечение. В постановке диагноза и выявлении морфологических признаков озлокачествления первостепенную роль играет цитологический метод исследования, позволяющий поставить правильный диагноз в 90-95% случаев. Материал для цитологического исследования берут методом соскоба или пункции. У больных облигатными и факультативными формами предрака с большей потенциальностью к озлокачествлению необходимо проведение гистологического исследования. Вопрос о предраковом характере окончательно решается на основании комплекса клинических и морфологических признаков. Больные предраком слизистой оболочки полости рта и губ, особенно облигатными его формами, должны находиться под активным наблюдением и стоматолога и онколога. Врач — стоматолог должен иметь четкое представление об организации первичной онкологической помощи для того, чтобы при необходимости быстро направить больного к онкологу. В трудных случаях диагностики нужно помнить о возможности быстрого роста и ставить диагноз в максимально короткий срок. Лечение без диагноза не должно проводиться более 7 дней.

Однако при малой динамичности процесса может быть проведено общее и местное консервативное лечение продолжительностью не более 1-2 месяцев. Традиционно внутрь назначают витамин «А» (3,44% раствор ретинола ацетата в масле или 5,5% раствор ретинола пальмитата в масле) по 10 капель 3 раза в день и местно проводят аппликации масляным раствором витамина «А» 3 раза в сутки, при наличии фоновых воспалительных явлений используют аппликации гормональных мазей, а также 5% метилурациловой, солкосерилевой мазей.

При отсутствии эффекта от консервативной терапии проводят хирургическое лечение — удаление очага в пределах здоровых тканей с последующим гистологическим исследованием.

В профилактике хейлита Манганотти и других предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ большое значение принадлежит устранению хронических, травмирующих факторов (острые края зубов, протезов, отложения зубного камня, разрушенные коронки зубов, явления гальванизма), борьбе с курением, предохранению от чрезмерной инсоляции и высушивания, рационального протезирования. Важным звеном профилактики предрака красной каймы губ является своевременное лечение системных заболеваний и хронических воспалительных процессов слизистой оболочки полости рта и губ — хронических трещин губ, glandулярного хейлита, частых герпетических поражений и др.

Большую роль в профилактике предрака и рака слизистой оболочки рта и красной каймы губ играет массовая санитарно-просветительная работа среди здорового контингента людей, а также среди больных, обращающихся за помощью к стоматологу. В беседах с больны-

ми следует обращать внимание на вред приёма горячей, обжигающей рот и чрезмерно острой пищи, а также на опасность употребления алкоголя, курения. Большое значение имеет соблюдение гигиены полости рта.

К рассмотренному выше хейлиту Манганотти по природе своей примыкают ниже приводимые заболевания, относящиеся к облигатным предракам красной каймы губ: бородавчатый предрак, описанный в 1965 году А.Л. Машкилейсоном как самостоятельная клиническая форма, обладающая высокой потенциальной злокачественностью. Он возникает преимущественно на нижней губе, в основном у мужчин в возрасте свыше 40 лет. Удельный вес бородавчатого предрака среди всех предраковых заболеваний губ составляет примерно 7%. Клинически поражение имеет резко ограниченный характер. Строго на красной кайме располагается элемент диаметром от 4 мм до 1 см, обычно полушаровидной формы. Он выступает над окружающей красной каймой на 3-5 мм и имеет плотноватую консистенцию. Окраска такого узелка — от цвета нормальной красной каймы до застойно-красного. Однако у многих больных поверхность узелка бывает покрыта плотно сидящими тонкими чешуйками. В этом случае поражение весьма напоминает бородавку или ороговевающую папиллому. Пальпация узелка безболезненная. Бородавчатый предрак располагается на внешне неизменённой красной кайме.

Гистологически бородавчатый предрак представляет собой резко ограниченную пролиферацию плоского покровного эпителия как вверх, иногда в виде широких сосочковых образований, так и глубоко вниз за обычный уровень эпителия. Проллиферация происходит за счёт расширения шиповатого слоя. Небольшой гиперкератоз часто перемежается с зонами паракератоза, наблюдается дискомплектация и полиморфизм шиповатых клеток. В соединительно-тканном слое — круглоклеточная инфильтрация с большим количеством лимфоцитов, плазматических клеток и лаброцитов. Эластические волокна местами гомогенизированы.

Течение бородавчатого предрака довольно быстрое, озлокачествление может произойти спустя 1-2 мес. после начала заболевания. Клинически установить начало озлокачествления почти невозможно. Следует обращать внимание на внезапное увеличение размеров поражения, усиление ороговения, появление уплотнения в основании, эрозирование или изъязвление элемента. Диагностика основана на клинической картине, подтверждённой результатами гистологического исследования.

Лечение: полное хирургическое удаление участка поражения в пределах здоровых тканей с последующим гистологическим исследованием.

Ограниченный предраковый гиперкератоз красной каймы губ как самостоятельное предраковое заболевание описан в 1965 году А.Л. Машкилейсоном. Его удельный вес среди всех предраковых заболеваний губ составляет примерно 8%. Среди больных преобладают мужчины в возрасте старше 30 лет. Обычно процесс локализуется на нижней губе, строго на красной кайме, чаще сбоку от центра.

Клиническая картина поражения имеет вид резко ограниченного участка, часто полигональной формы, размером от 0,2x0,5 до 2,0x1,5 см. Поверхность очага покрыта тонкими плотно сидящими чешуйками и имеет серовато-белый цвет. У большинства пациентов очаг слегка западает. Однако при скоплении на поверхности очага плотно сидящих чешуек он может слегка возвышаться над окружающей красной каймой. Очаг ограниченного гиперкератоза имеет плоскую поверхность и редко развивается на фоне воспалительных явлений.

Гистологическая картина при ограниченном гиперкератозе характеризуется ограниченной пролиферацией эпителия вглубь тканей, часто сопровождающейся дискомплектацией шиповатых клеток с мощным гиперкератозом на поверхности.

Течение ограниченного гиперкератоза не столь быстрое, как бородавчатого предрака, однако его озлокачествление может произойти спустя 6 месяцев после начала заболевания. Клиническими признаками озлокачествления являются усиление ороговения и появление уплотнения в основании элемента. Однако эти признаки появляются обычно много времени спустя после начала озлокачествления. Единственный надёжный способ диагностики озлокачествления — биопсия, которую следует производить как можно раньше.

Лечение ограниченного гиперкератоза заключается в хирургическом удалении очага поражения в пределах здоровых тканей с обязательным проведением гистологического исследования.

К облигатным предраковым заболеваниям слизистой оболочки полости рта относится болезнь Боуэна (эритроплакия, эритроплазия). Болеют чаще мужчины в возрасте от 40 до 70 лет. Локализация, как правило, мягкое нёбо, язычок, язык. Клиническая картина: элементом поражения является ограниченное пятно, медленно увеличивающееся в размерах белого цвета (по типу лейкоплакии) или застойно-красного цвета (чаще) с бархатистой, велюровой, замшевой поверхностью, иногда с мелкими сосочковыми разрастаниями; возможны вкрапления гиперкератоза в виде мелких очагов, что делает область поражения похожей на красный плоский лишай. Размеры очага от 1 см в диаметре и более.

Гистологическая картина: очаг резко ограниченной пролиферации эпителия с явлениями дискератоза, выраженным полиморфизмом и атипичными митозами. Гистологически соответствует картине внутриэпителиального рака (*cancer in situ*). Диагностика основывается на данных гистологического исследования.

Лечение: хирургическое удаление участка поражения в пределах здоровых тканей с последующим гистологическим исследованием или лучевая терапия. Прогноз неблагоприятный.

К предопухолевым процессам на слизистой оболочке полости рта с малой частотой озлокачествления (факультативные предраки) относятся: лейкоплакия веррукозная и эрозивная; папилломатоз; эрозивно-яз-

венная и гиперкератотическая формы красного плоского лишая и красной волчанки.

К факультативным предракам красной каймы губ — лейкоплакия; кератоакантома; кожный рог; папиллома с ороговением; эрозивно-язвенная и гиперкератотическая формы красной волчанки и красного плоского лишая; постлучевой хейлит.

Их объединяет необъяснимый собой генетической программы не ороговевающего эпителия, который в ответ на некие раздражающие факторы в порядке защиты включает механизм синтеза кератина. Это оказывается возможным в условиях интенсификации деления клеток, что дорого обходится пулу усиленно пролифлирующих клеток — они достигают рубежа, описанного Л. Хайфликом (1961), когда клетка завершает 50-ое очередное деление (в среднем). При этом естественно укорочение ДНК при каждом новом делении делает невозможным нормальное считывание наследственной информации. Возможно, проявлением апоптоза является быстрый распад опухоли в её центре.

Если приводимые рассуждения имеют под собой реальные основания, то в лечении предраковых и раковых заболеваний необходимы новые терапевтические приёмы. Очевидно, необходимо применение неких средств, способных затормозить ненормально высокий ритм деления клеток. Это, впрочем, справедливо и для онкологии в целом. Одно из соединений этого плана — гормон шишковидной железы — регулятор деления клеток, согласующий этот процесс с биоритмами день — ночь.

Второе — следует усомниться в правомерности использования препаратов витамина роста — ретинола в лечении предрака.

И третий постулат — необходимо найти алгоритм локального применения прогивоопухолевых препаратов, предполагающий минимизацию общерезорбтивного воздействия на прочие быстроделющиеся клетки (кроветворения, половые, слизистой желудочно-кишечного тракта и пр.).

Вариантом может быть применение композиций с диметилсульфоксидом и препаратами кариокластического действия (омоиновая мазь).

ЛИТЕРАТУРА

1. Стоматология: учебник для медицинских вузов и последипломной подготовки специалистов / Под ред. В. А. Козлова. — 2-е изд., испр. и доп. — СПб.: СпецЛит, 2011. — 487 с.
2. Боровский Е.В., Иванов В.С., Максимовский Ю.М. Терапевтическая стоматология. — М.: МИА, 2009. — 840 с.
3. Дмитриева Л.А., Максимовский Ю.М. Терапевтическая стоматология. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 912 с.
4. Терапевтическая стоматология в 3-х частях: Часть 3: Заболевания слизистой оболочки рта: учебник / Под ред. Г.М. Барера. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 256 с.
5. Лангле Р.П., Миллер К.С. Атлас заболеваний полости рта. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 224 с.
6. Хельвиг Э., Клибек И., Аттин Т. Терапевтическая стоматология. — Пер. с нем. — Львов: ГалДент, 1999. — 409 с.
7. Максимовский Ю.М., Митронин А.В. Терапевтическая стоматология: рук. к практ. занятиям. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 432 с.
8. Барер Г.М., Зорян Е.В. Рациональная фармакотерапия в стоматологии: Рук-во для практикующих врачей. — М.: Литтерра, 2006. — 568 с.
9. Клиническая фармакология: Учебное пособие. — М.: Медицина, 2011. — 448 с.
10. Хайфлик Л. Пределы жизни, или почему стареет все живое. // Химия и жизнь. — 1973. — №4. — С. 42-49.
11. Хайфлик Л. Райт В. // Experimental Cell Research. — 1975. — Vol. 96. — P. 113.

Информация об авторах: Усова Нэлли Фёдоровна — ассистент кафедры, к.м.н.;
Усов Лев Акимович — профессор кафедры, д.м.н., 664003, Иркутск, Красного Восстания, 1, ИГМУ

© НЕДЕЛЬКО Н.Ф., ИСАЕВ Ю.С. — 2013
УДК: 616-091+37.01

ВНЕДРЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС НА КАФЕДРЕ СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ (психолого-педагогический аспект)

Николай Федорович Неделько, Юрий Сергеевич Исаев
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. - И.В.Малов,
кафедра судебной медицины с основами правоведения, зав. — к.м.н., доц. А.В.Воропаев)

Резюме. На современном этапе совершенствования преподавания дисциплины «Судебная медицина» разработка и внедрение инновационных технологий являются актуальными и эффективными. Статья посвящена использованию модульного и развивающего обучения в учебном процессе.

Ключевые слова: «судебная медицина», инновационные технологии, модульное и развивающее обучение.

INTRODUCTION OF SOME INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN EDUCATIONAL PROCESS AT THE DEPARTMENT OF FORENSIC MEDICINE (psychological and pedagogical aspects)

N.F. Nedel'ko, Yu.S. Isayev
(Irkutsk State Medical University)

Summary: The development and use of innovative technologies are actual and efficient for teaching forensic medicine at the present stage. This paper deals with using of modular and developing teaching in educational process.

Key words: forensic medicine, innovative technologies, modular and developing teaching.

Российское высшее медицинское образование в настоящее время является точкой пересечения и взаимодействия двух национальных проектов — «Здравоохранение» и «Образование». Оно находится в состоянии модернизации, которая способствует возрождению, опережающему развитию и внедрению в образовательный процесс (наряду с традиционными методами обучения) инновационных педагогических систем и технологий.

В последнее время происходит коренное преобразование образовательной парадигмы на основе оптимальных дидактических принципов. По сути речь идет о смене образовательной парадигмы — переходе от традиционной системы преобразования знаний «на всю жизнь» к накоплению базовых знаний «для жизни», дальнейшего саморазвития личности. Создается новая парадигма образования, основу которой составляет идея приоритета интересов личности, отвечающих требованиям общества, в том числе и ориентация на создание предпосылок, условий для реализации развивающегося потенциала студента и преподавателя. В связи с этим медицинские вузы России должны не только давать обучающимся профессиональные знания, умения и навыки, но и формировать у них ряд личностных качеств — профессиональных компетенций.

Это положение нашло свое отражение во вновь принятом Федеральном законе «Об образовании в РФ» (273 — ФЗ от 29.12.2012 г.), в котором одним из главенствующих принципов является резкое повышение качества образовательных услуг за счет разработки и внедрения в учебный процесс оптимальных образовательных технологий.

Вопросы управления, совершенствования, качества обучения, уровня обученности студентов являются центральной и актуальной проблемой модернизации высшего образования как в ИГМУ, так и на кафедре судебной медицины.

Знание основ судебной медицины необходимо каждому врачу — выпускнику медицинского вуза не только для критического осмысления разносторонней врачебной деятельности в правовом аспекте, но и для грамотного выполнения им функций судебно-медицинского эксперта. Дело в том, что в соответствии с российским законодательством любой врач вне зависимости от его узкой специализации может быть привлечен в качестве специалиста к участию в некоторых следственных действиях, а также для выполнения обязанностей врача-эксперта.

Вузовский компонент должен включать те знания, которые необходимы и доступны для выпускника вуза в рамках получаемой им по диплому специальности — «Ле-

чебное дело», «Педиатрия», «Медико-профилактическое дело», «Стоматология». Задачей вуза является не столько преподавание дисциплины как таковой, сколько основ судебной медицины и судебно-медицинской экспертизы, т.е. их пропедевтики.

Основным структурным подразделением, которое обеспечивает системную организацию учебно-методической деятельности, является кафедра, а субъектом ее осуществляющим, — преподаватель. Задача учебно-методической работы преподавателя — организация эффективной самостоятельной познавательной деятельности обучающихся; формирование у студентов познавательных интересов и профессиональной ориентации; прочной положительной внутренней мотивации обучения; минимальные затраты студентами сил в процессе обучения. Решение этой задачи способствует системный учебно-методический комплекс (УМК), разработанный на кафедре.

В УМК, как диагностическое средство управления подготовки специалистов-медиков, входят различные методические материалы, как общие, так и учитывающие специфику организационных форм: учебные программы по судебной медицине, рабочие программы учебной дисциплины (модули); тематические планы лекционных и практических занятий; методические указания и рекомендации по основным видам практических занятий; учебно-методические пособия и др.

Согласно современным представлениям и достижениям в педагогике и психологии высшей школы к личности ориентированным образовательным педагогическим технологиям, которые позволяют эффективно организовать и управлять процессом профессионального обучения студентов на кафедре, следует отнести модульное и развивающее обучение, сущностью которых является самостоятельная работа студентов (СРС) с индивидуальными заданиями и ориентация учебного процесса на потенциальные возможности обучающихся и их реализацию.

Для разработки внедрения в учебный процесс модульной технологии положены принцип особого структурирования методических пособий нового управляющего типа [14, 23], а также использование некоторых инновационных подходов — элементы поэтапного формирования умственных действий и деятельностный аспект к обучению с прямой обратной связью.

В рамках вышеуказанных специальностей «судебная медицина» представлена общим модулем, который был разделен на частные модули — разделы судебной медицины. Последние были структурированы из модульных единиц

(субмодулей) — конкретных тем практических занятий. Модульная программа по «судебной медицине» может выглядеть следующим образом. Например, «Судебная медицина» — это общий модуль, раздел «Повреждения механического происхождения» — частный модуль, субмодули частного модуля — «Огнестрельные повреждения», «Повреждения тупыми предметами и т.д.

Методическое пособие управляющего типа, на наш взгляд, должно иметь следующую структуру:

1. Название и мотивацию темы.
2. Цели занятия (умения и навыки).
3. Информативная часть.
4. Схематическое представление учебного материала: схема ориентировочной основы действий (деятельности) (ООД), логико-дидактическая структура (ЛДС) темы.
5. Учебные ситуационные задачи.
6. Тестовые задания I, II, III уровней деятельности для обучения и контроля.
7. Методика самоконтроля (самооценки) знаний.
8. Рекомендуемая литература.

Мотивационный этап. Одна из проблем преодоления нашего отставания в образовании — это создание мотивации на учебную деятельность [1]. П.Я. Гальперин [7] совершенно справедливо заметил: «Мотивация — это чрезвычайно важный момент, но о нем не заботятся, и он складывается стихийно, кое-как». Согласно А.Н. Леонтьеву [11] мотивы деятельности выполняют функции побудительные и направляющие, а также придают действию субъективный, личностный смысл.

Учебная деятельность всегда полимотивирована, т.е. отвечает сразу нескольким побуждениям. Процесс обучения совершается для студента не в личностном вакууме, а в сложном взаимопределении социально обусловленных процессов и условий. В связи с этим становится понятным, что одной из основных задач преподавателя является повышение в побудительной структуре обучающихся удельного веса прочной внутренней мотивации.

Одной из наиболее простых методик усиления мотивации является создание потребности в учебе через интерес. В связи с этим мотивационное введение должно вызвать у студентов познавательный-профессиональный интерес к предмету, учебной деятельности и явиться стимулом активной, целенаправленной деятельности.

Цели занятия. Подготовка специалиста-медика зависит от степени обоснованности трех основных узлов учебного процесса: цели обучения (для чего учить), его содержания (чем учить) и принципов организации учебного процесса (как учить). Вопрос о целях обучения является первостепенным.

При разработке целей обучения (образования) должен реализоваться социальный заказ. И первый вопрос, встающий на этом пути, — язык, на котором следует описывать данные цели. В методических пособиях, а затем и в квалификационных характеристиках, они описываются на «языке» знаний и умений, которые как бы противопоставлены друг другу. Но фактически знания и умения — это одна и та же деятельность, но существующая в различных формах. Поэтому нельзя «знать», но не «уметь», и наоборот. Психолого-педагогический анализ целей в познавательной деятельности состоит в выявлении содержания цели с точки зрения ее целенаправленности (что должен получить студент в результате своей деятельности), и целесообразности (деятельность, осознанная с точки зрения полезности), в условиях ее значения, а также в определении путей усвоения и принятия целей [21, 23].

Информативная часть. Раскрытие значения изучаемой темы перед студентами (как необходимого этапа в овладении функциями врача-эксперта) может быть заложено в виде обычного или запрограммированного текста. В последнем случае главное внимание в обучающей программе уделяется замкнутому управлению процессом обучения. Каждый шаг в обучающей программе содержит несколько кадров собственно информации, содержащей новые знания; операционных кадров, в которых предлагаются соответствующие действия, способствующие усвоению информации; кадров внутренней обратной связи, с помощью которых необходимо корректировать ход выполнения каждой операции; контрольных кадров, позволяющих установить внешнюю обратную связь. С точки зрения теории поэтапного формирования умственных действий

и понятий при построении обучающей программы, программированию подлежат две неразрывные группы явлений: содержание обучения и усвоение этого содержания.

Схематическое представление учебного материала.

Психолого-педагогическими исследованиями установлено, что для сознательного выполнения определенного действия и его дальнейшего формирования нужны не просто знания, а знания, организованные в систему, которая в конечном итоге и определяет качество формирования конкретного действия и превращает его в умение или навык. В связи с этим, студенту следует давать учебный материал, знания, правила не в логике описания, а в логике действия — давать такие ориентиры, на которые он бы постоянно опирался, применял их, и которые давали бы ему возможность действовать сознательно, правильно вести процесс решения и приходиться к верному результату. Для сознательного выполнения и овладения определенным действием ему должно быть раскрыто следующее содержание цели: цель; исходный материал; методы исследования; способы и орудия деятельности; план и последовательность операций (манипуляций) по реализации цели; контрольные операции, на основании которых можно судить о качестве выполнения действия; ориентировочные признаки (существенные, дополнительные). Все эти элементы, объединенные в целостную систему, называются схемой ориентировочной основы действия (деятельности) (ООД), и позволяют студенту точно выполнять все три части учебно-профессиональной деятельности: ориентировочную, исполнительскую и контрольную.

Содержание знаний в схеме ООД в отличие от учебника направлено, прежде всего, на сознательное выполнение действия. Они более прагматичны, чем теоретический материал учебника. Поэтому использование студентами схем ООД на занятиях и при домашней подготовке не исключают учебников и лекций, а лишь дополняют их. С другой стороны, в отличие от содержания учебника в схеме ООД понятия представлены с учетом логики профессиональной деятельности врача-эксперта и применяются в функции сознательного ориентирования и планирования выполняемого действия.

С учетом анализа целевых задач содержание темы может быть представлено в виде графологической структуры или логико-дидактической структуры.

Учебные задачи. Основным видом усвоения знаний является принцип познавательной активности: знания могут быть усвоены только в результате самостоятельной активной деятельности студентов. Основным средством, направляющим активность обучающихся, является задача, под которой понимается осознанная цель, которая может быть достигнута в итоге определенной деятельности (действий) в известной ситуации (условиях). Таким образом, задача — это цель + ситуация + деятельность. Для реализации цели обучения необходимо соответственно содержанию темы составить различные типовые и нетиповые задачи, а затем «пропустить» все содержание темы через решение этих задач. Более эффективной в этом отношении является методика создания мотивационно-проблемных ситуаций или постановки специальных познавательных задач, в которых отражается практический смысл изучения темы.

Тестовые задания для обучения и контроля. Современная оценка знаний студентов количеством баллов не дает достаточно объективной информации об их качестве. Необходимо, чтобы качество знаний, которые приобретает обучающийся в процессе обучения, контролировалось по достаточно строгим параметрам. Современная психолого-педагогическая наука располагает научно обоснованными методами управления обучением. Согласно теории обучения, управление качеством процесса обучения обеспечивается через управление познавательной деятельностью студентов. Поэтому объективной оценкой качества формируемых знаний является качество формируемой умственной деятельности.

Для контроля и коррекции хода и результатов обучения преподаватель должен располагать объективной информацией о ходе и результатах процесса усвоения знаний. Такая информация может быть получена им только при наблюдении и анализе выполненных студентами специальных заданий — тестов трех уровней деятельности. Средством для составления таких заданий может быть тестовая ме-

тодика оценки знаний, которая предполагает составление педагогически корректных заданий и эталонов к ним. При этом эталоны должны обеспечивать объективность оценки качества усвоения и быстроту коррекции познавательной деятельности обучающихся.

Следует подчеркнуть, что тесты учебной деятельности — это эффективная педагогическая технология, а тестирование является одной из форм оценки учебной деятельности.

Методика самоконтроля (самооценки) знаний. Самоуправление, самокоррекция, самоконтроль являются важнейшими формами познавательной деятельности и процесса обучения студентов. В процессе выполнения заданий они сознательно или интуитивно осуществляют самоконтроль, который как дополнительный элемент обратной связи организует их, способствует развитию критического подхода, и, в конечном итоге, влияет на качество усвоения знаний. Самоконтроль тесно связан с самооцениванием студентами собственных знаний. Правильная и объективная самооценка знаний формируется под воздействием преподавателя и может повысить качество обучения в том случае, если студенту предоставляется инструментальное средство измерения — объективный тестовый контроль.

Студенты по ходу проверки своих работ заинтересованы в объективной самооценке своей деятельности, проводят анализ допущенных ошибок и восполняют пробелы в своих знаниях. Самоконтроль предоставляет студенту разумную самостоятельность, дисциплинирует его, вырабатывает правильное, критическое отношение к себе. Благодаря этому у обучающихся появляется навык объективной самооценки качества своих знаний, что способствует более осознанному выполнению заданий, повышает качество самостоятельной познавательной работы и эффективность обучения в целом.

Таким образом, из анализа технологической структуры методического пособия управляющего типа следует, что дидактический процесс, который является основой педагогической технологии, состоит из трех взаимосвязанных и взаимопроникающих компонентов: мотивационного, собственно познавательной деятельности обучающегося и управления этой деятельностью со стороны преподавателя.

Структурно в каждый учебный submodule общего модуля входят:

1. лекции проблемно-ориентированного характера;
2. внеаудиторная самостоятельная работа студентов;
3. практические занятия с обязательным тестовым контролем знаний, коррекцией преподавателем познавательной деятельности студентов как во время внеаудиторного, так и аудиторного обучения;
4. выполнение студентами тестовых заданий как при самоподготовке, а также во время аудиторной работы;
5. выполнение студентами заданий обучающего характера с целью формирования у них соответствующих умений и навыков.

Самостоятельная работа студентов (СРС) в профессиональном образовании во всем мире занимает ведущее место, т.к. является оптимальным методом (технологией) обучения, способствующим наиболее качественному освоению вузовской программы.

СРС — это как репродуктивная, так и продуктивная деятельность по выполнению разнообразных заданий с целью получения, усвоения и применения знаний, формирования умений и навыков, приобретения необходимых профессиональных и личностных качеств. Необходимость руководства преподавателями вуза (кафедры) СРС обоснована положением педагогики о том, «что самостоятельность, творческое мышление и деятельность, знания, умения, навыки должны развиваться целенаправленно и планомерно» [8].

При выборе целей СРС преподаватель должен учитывать и способы их достижения.

На кафедре СРС уделяется большое внимание на практических занятиях, лекциях, особенно при исследовании трупов и освидетельствовании живых лиц.

Учитывая специфику дисциплины и педагогического процесса на кафедре, на СРС (внеаудиторную и аудиторную) могут быть вынесены следующие виды работ:

1. Работа с основной и дополнительной литературой.
2. Подготовка рефератов, докладов.
3. Работа с методическими пособиями управляющего типа.

4. Описание музейных препаратов, проведение дифференциальной диагностики между повреждениями, письменная формулировка выводов.

5. Критический анализ медицинских и юридических документов (истории болезни, амбулаторные карты, направления, постановления, протоколы и др.)

6. Освидетельствование живых лиц, письменная формулировка выводов (под контролем преподавателя).

7. Судебно-медицинское исследование трупов (ознакомление с предварительными сведениями, наружное и внутреннее исследование, извлечение головного мозга и исследование его, извлечение органокомплекса, исследование его на задней и передней поверхностях, исследование сердца) (под контролем преподавателя).

8. Составление судебно-медицинского диагноза и заключения (выводов) (под контролем преподавателя).

9. Написание направлений на дополнительные лабораторные исследования.

10. Решение ситуационных задач различного типа.

11. Письменное выполнение домашнего задания (самооценка собственных знаний с подсчетом коэффициента усвоения).

Важнейшим составным элементом управления СРС является контроль, взаимоконтроль, самоконтроль, которые выполняют роль стимула и создают обратную связь между студентом и преподавателем.

Выполнение заданий СРС должно требовать от обучающихся активной мыслительной деятельности. Этому способствует формирование умения решать типовые и нетиповые (экспертные) задачи, которые основаны на реальных ситуациях будущей профессии.

Для оценки эффективности технологии обучения в зависимости от различных способов управления познавательной деятельностью были проведены обучающие эксперименты по различным темам с тремя группами студентов, в которых проводилось программное обучение (ПО), обучение с программным контролем (ПК), в контрольной группе обучение проводилось традиционным способом (ТО).

На занятиях в экспериментальных группах были выделены этапы внеаудиторной и аудиторной самостоятельной работы. На первом этапе специально проводилась подробная и направленная мотивация на СРС.

На вышеуказанных этапах обучения приоритет отдавался деятельностному, или компетентному аспекту, т.е. способности студента самостоятельно и осознанно оценивать создающуюся ситуацию, принимать правильное решение и практически его реализовать.

Контроль является важной составной частью учебного процесса, т.к. включает контрольно-регулирующий и оценочно-результативный компоненты обучающихся [8].

Основная функция контроля — это определение качества усвоения. На кафедре она осуществляется в различных формах: устной, письменной, тестовой. Основными видами контроля являются: предварительный (базисный), текущий и рубежный.

Для объективной оценки качества усвоения знаний в группах с ПО и ПК использовали письменный объективный программный тестовый контроль — ОПТК, в основу которого были положены теоретические разработки принципов конструирования, научная база создания и применения тестов в учебном процессе [2-4, 12]. Для измерения качества усвоения учебного материала определяли коэффициент усвоения (K_a). Последний, являясь критерием качества усвоения знаний (умений) по конечному результату, не отражает ход самого процесса усвоения. Поэтому мы использовали еще несколько дидактических критериев: T_1 — время, затраченное на самоподготовку к занятию, T_2 — время, затраченное на аудиторное обучение, t — время, затраченное на решение тестов, \bar{X} — разброс усвоения по K_a , который отражает стабильность усвоения знаний всех обучающихся в группе. Подробности проведения ОПТК, подсчета K_a опубликованы в работах [13-16].

Анализ результатов обучения с использованием дидактических критериев, которые характеризуют процесс и качество усвоения, указывают преимущественно на статистически значимое различие ($p < 0,001$) всех параметров усвоения в группах с ПО и ПК по сравнению с ТО. Между показателями обучения в группах с ПО и ПК также наблюдается существенное различие ($p < 0,01$, $p < 0,05$), указываю-

щие на то, что ПО увеличивает эффективность СРС, способствует лучшему усвоению учебного материала, повышает производительность труда студентов. Обучающиеся по ТО значительно отстают в уровне знаний от студентов экспериментальных групп, затрачивая намного меньше времени на самоподготовку и аудиторное обучение и максимум времени на решение тестов [13, 14].

Как свидетельствуют психолого-педагогические исследования, наиболее слабым звеном обучающихся в медицинском вузе является их практическая подготовка. Прежде всего это относится к формированию мануальных навыков (МН). Такое положение ставит перед преподавателями важную проблему — улучшение качества практической подготовки по различным специальностям, в том числе и по судебной медицине.

Формирование МН является одной из трудных задач для студентов по самостоятельному исследованию трупа, что связано со спецификой объекта исследования и с отсутствием у них адаптации к объекту и окружающей среде. Для достижения этой цели, как правило, используются традиционные средства и методы управления учебным процессом.

Как показали исследования [15,21], при овладении МН при ТО правильно проведенного демонстрационного вскрытия недостаточно для формирования у обучающихся устойчивого МН. Как правило, они не могут его правильно воспроизвести и закрепить. Даже небольшое изменение условий, в которых МН формируются, приводит к их распаду. Основной причиной этого является отсутствие схемы ООД, на базе которой происходит сознательное и правильное формирование МН.

В схему ООД вводятся следующие структурные и функциональные элементы, усвоив которые студент может: 1. четко понять цель деятельности (что должно получиться); 2. получить знания исходного материала (объекта анализа, объекта исследования, в данном случае — исследование трупа); 3. овладеть методами исследования, работая с секционным инструментарием; 4. овладеть контрольными заданиями, при помощи которых можно судить о правильности и неправильности действий.

Схема ООД это всего лишь программируемое содержание ООД, которое выполняется студентами сначала в материализованной (изучение учебного материала и контроль собственных знаний по пособию управляющего типа), затем в материальной форме (исследование трупа).

В данном случае схема ООД составлена преподавателем и обучающиеся получают ее в готовом виде.

Для объективной оценки эффективности процесса обучения, качества усвоения знаний и сформированности МН в зависимости от различных способов управления познавательной деятельностью был произведен обучающий эксперимент с двумя группами студентов: экспериментальной (Э), в которой использовали пособие управляющего типа, и контрольной (К), в которой обучение проводили традиционным способом (ТО).

При оценке хода формирования МН (собственно мануальные и инструментальные) использовали непосредственно наблюдение и хронометраж. Предметом наблюдения служили ошибки, допущенные при исследовании трупа студентами Э и К групп.

Для объективной оценки качества сформированности МН применяли количественную оценку меры качества — коэффициент К [5], который может изменяться от 0 (полная непригодность) до 1 (качество наивысшее).

Анализ результатов обучения по вышеуказанным дидактическим критериям, которые характеризуют процесс и качество усвоения знаний указывает на достоверное различие всех параметров усвоения в Э и К группах ($p < 0,01$ — $p < 0,001$). Также отмечается наличие достоверной зависимости между формированием качества МН и временем, затраченным на него в обеих группах ($p < 0,001$) [15, 21].

Успех любой человеческой деятельности, в том числе и учебно-познавательной, определяется ее мотивами — внутренними и внешними. В процессе взаимодействия этих двух мотивов наиболее сильными являются внутренние мотивы.

Наличие интереса у студентов медицинского вуза к изучению дисциплин сказывается на качестве формирования знаний, умений и навыков, и на выборе будущей профессии. Интерес к предмету, понимание цели его изучения является

основой, на которой возникают, закрепляются и развиваются знания и практический опыт обучающихся. Формирование познавательных интересов в традиционном учебном процессе осуществляется неравномерно и часто стихийно. В связи с этим целенаправленное и продуктивное формирование их все чаще становится объектом пристального внимания преподавателей медицинских вузов.

Чтобы возбудить интерес, писал А.Н. Леонтьев, нужно создать мотив, а затем открыть обучающимся возможность нахождения цели (а точнее — целой системы целей в изучаемом материале). Интересный учебный предмет, отмечал он, это и есть учебный предмет, ставший «сферой целей» обучающихся в связи с тем или иным побуждающим его мотивом [11].

Учитывая тот факт, что учебная деятельность студентов в основном ориентирована на социальную значимость специальности врача без четкого знания о характере будущей профессиональной деятельности, мы для формирования познавательных интересов использовали методику, разработанную Н.Н. Костюковым [10].

Задача нашего исследования заключалась в формировании повышенного интереса, направленной мотивации и профессиональной ориентации студентов различных факультетов, обучение которых производилось традиционным способом. Исследование состояло из двух этапов: в начале цикла — констатирующего эксперимента (КЭ) и в конце его — формирующего эксперимента (ФЭ). В задачу КЭ и ФЭ входила проверка значимости осознания студентами предмета судебной медицины в их будущей профессиональной деятельности, а также степени интереса к нему.

Результаты исследования показали, что отмечается статистически значимое различие ($p < 0,001$) в динамике формирования параметров интереса и значимости в КЭ и ФЭ, причем наивысшего уровня они достигают в ФЭ среди студентов всех факультетов [17-20].

Формирование глубокого и устойчивого интереса к изучению предмета судебной медицины — задача, решение которой требует специальных психолого-педагогических исследований. В связи с тем, что работ, посвященных формированию познавательных интересов у студентов в зависимости от различных способов управления учебным процессом нет, нами проведен обучающий эксперимент с двумя группами обучающихся: экспериментальной (Э), в которой использовали ПО, ПК в сочетании с ТО, и контрольной (К), в которой обучение производилось по традиционной программе (ТО).

Используя метод анкетирования, студентам Э и К групп предлагали оценить значимость степени интереса и удобства при подготовке к занятию и его проведению. Оценку значимости выделенных мотивов проводили по методике [10].

Результаты исследования показали, что рост величин мотивов в Э группе являлся статистически значимым ($p < 0,001$), так же как и падение их в группе К. Доминирующими мотивами обучения в Э группе были — удобство в проведении и к подготовке к занятию. Затем следовали второстепенные мотивы: интерес к проведению занятия и к самоподготовке [17].

Таким образом, полученные результаты исследований подтверждают эффективность предлагаемых технологий направленного и планомерного формирования познавательных интересов у студентов, что в конечном итоге дает возможность управлять их профессиональной ориентацией.

Создание управляющих средств и условий, воздействующих на потребностно-мотивационную сферу обучающихся позволяет преподавателю формировать и развивать познавательные и профессиональные интересы у них, раскрывать им социальную значимость выбранной профессии и определять цели ее деятельности.

На наш взгляд, целесообразно разработать систему преподавания и управления, направленную на формирование познавательных и профессиональных интересов у студентов, выделив следующие цели этой системы: 1) теоретико-методологическая и практическая подготовка к познавательной и профессиональной деятельности будущего врача-эксперта; 2) развитие мотивационной сферы (потребности, мотивы, цели, интересы и др.) как условия повышения познавательных и профессиональных мотивов; 3) формирование познавательных и профессиональных интересов, развитие потребностей в приобретении

знаний, выработке умений и навыков способами, максимально приближенными к профессиональной (экспертной) деятельности.

Одним из основополагающих компонентов повышения эффективности качества учебного процесса является мотивация студента к познавательной деятельности и личным достижениям, в том числе и к учебно-познавательной, которая определяется ее мотивами — внутренними и внешними.

Мы поставили перед собой цель — исследовать направленность мотивации и уровня развития внутренней мотивации учебной деятельности студентов при изучении предмета судебной медицины. Для этих целей использовали методику, разработанную Т.Д. Дубовицкой [9].

Анализ результатов исследования показал, что у студентов лечебного, педиатрического и медико-профилактического факультетов показатели внутренней мотивации доминируют над внешней ($p < 0,05$). Выявлено статистически значимое изменение показателей внутренней мотивации от низкого и от среднего к высокому уровню у студентов трех факультетов ($p < 0,01$) [22].

Тестовые задания зарекомендовали себя наиболее универсальной формой контроля качества знаний и умений. Традиционно в высшем медицинском образовании широко применяется методика ОПТК, основанная на различных уровнях усвоения учебного материала, и является одним из приоритетных средств обучения [8, 12, 14, 23]. Преимущество этой методики уже по достоинству оценено преподавателями многих медицинских вузов страны.

На любом уровне усвоения требуется осуществление безошибочной деятельности студента, а в последствии врача. Параметром, который характеризует степень безошибочности деятельности является коэффициент усвоения

(Ka). Международные стандарты степени безошибочности выполнения деятельности врача предполагают $Ka=0,7$. В учебной деятельности это допускатся и оценивается как «удовлетворительно». $Ka=0,8$ соответствует 4 (хорошо); $Ka=0,9-1,0$ равняется 5 («отлично») [8].

В процентном отношении оценка «удовлетворительно» соответствует 70-79% решению правильных ответов, «хорошо» — 80-89%, «отлично» — 90% и более [7].

На нашей кафедре для объективной оценки качества усвоения и обучения студентов в течение многих лет используется ОПТК, о чем свидетельствуют результаты вышеприведенных экспериментальных исследований в процессе обучения студентов.

В последнее время ОПТК применяется в сочетании с балльно-рейтинговой системой (БРС), которая является как средством стимулирования познавательной деятельности студентов и преподавателей, так и способом объективного контроля и представляет собой часть механизма обратной связи в учебном процессе. К недостаткам этой системы следует отнести зависимость эффективности не только от системы поощрений, но и от системы наказаний [8].

Таким образом, модульное и развивающее обучение относится к современным инновационным технологиям, которые позволяют управлять, активизировать и улучшать качество познавательной деятельности студентов, позволяя оптимально формировать и развивать у них потребностно-мотивационную сферу как условие повышения профессиональных интересов, умений и навыков. Использование тестов учебной деятельности является эффективной педагогической технологией, позволяющей достигнуть максимального обучающего эффекта у студентов, необходимого им в будущей профессиональной деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айништейн В., Серафимов Л. Линейность и нелинейность в мышлении, познании мира и образовании // Вестник высшей школы. — 1998. — №3. — С.39-45.
2. Беспалько В.П. Опыт разработки и использования критериев качества усвоения знаний // Советская педагогика. — 1968. — №4. — С.52-69.
3. Беспалько В.П. О критериях качества подготовки специалиста // Вестник высшей школы. — 1988. — №1. — С. 3-6.
4. Беспалько В.П. Слагаемые педагогической технологии. — М., 1989. — 192 с.
5. Буриштейн И.Д. Качество // Химия и жизнь. — 1983. — №7. — С. 2-9.
6. Гальперин П.Я. Лекции по психологии: учеб. пособие для студ. вузов. — М.: Унив-т, 2007. — 396 с.
7. Голенков А.В. Опыт составления и использования тестового контроля знаний у студентов медицинского вуза. // Вестник Чувашского ун-та. — 1999. — №1-2. — С.179-185.
8. Дианкина М.С. Качество обучения в медицинском вузе (психолого-педагогический аспект): учеб. пособие. — Чебоксары, 2008. — 274 с.
9. Дубовицкая Т.Д. К проблеме диагностики учебной мотивации // Вопросы психологии. — 2005.- №1. — С. 73-78.
10. Костюков Н.Н. Методика формирования познавательного интереса у студентов медицинского вуза. — М., 1978.- 20с.
11. Леонтьев А.Н. Деятельность. Сознание. Личность. — М., 1975. — 304 с.
12. Наумов Л.Б. Оптимизация обучения в медицинском вузе. — Новосибирск, 1978. — 419 с.
13. Неделько Н.Ф., Проскурин В.Н. Управлять познавательной деятельностью // Вестник высшей школы. — 1988. — №1.- С.43-44.
14. Неделько Н.Ф., Шилин А.В. Использование методических пособий управляющего типа для организации самостоятельной работы студентов // Суд.-мед. эксперт. — 1990. — №3. — С. 45-48.
15. Неделько Н.Ф., Проскурин В.Н., Исаев Ю.С. и др. Некоторые психолого-педагогические аспекты организации и управления аудиторной и внеаудиторной самостоятельной работой студентов // Суд.-мед. эксперт. — 2000. — №2. — С.34-36.
16. Неделько Н.Ф., Исаев Ю.С., Проскурин В.Н. и др. О некоторых аспектах психолого-педагогической организации и управления самостоятельной работой студентов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2002. — №3. — С. 94-98.
17. Неделько Н.Ф., Исаев Ю.С., Алексеев И.В. Некоторые психолого-педагогические аспекты формирования познавательного интереса и профессиональной ориентации у студентов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2003.- №4. — С. 103-107.
18. Неделько Н.Ф., Исаев Ю.С., Алексеев И.В. Психолого-педагогические аспекты организации, управления самостоятельной работой и формирования познавательного интереса и профессиональной ориентации у студентов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2004. — №7. — С. 94-95.
19. Неделько Н.Ф., Исаев Ю.С., Алексеев И.В. Некоторые психолого-педагогические аспекты формирования познавательного интереса у студентов на кафедре судебной медицины // Проблемы экспертизы в медицине. — 2003. — №3. — С. 46-48.
20. Неделько Н.Ф., Исаев Ю.С., Алексеев И.В. Некоторые психолого-педагогические аспекты формирования познавательного интереса у студентов. // Перспективы развития и совершенствования судебно-медицинской науки и практики. — М. — Тюмень. — 2005. — С.204-205.
21. Неделько Н.Ф., Пашиных Г.А. Опыт формирования ориентировочной основы действия для формирования у студентов мануальных навыков.- Альманах судебной медицины. — С.-Петербург. — 2001. — №1. — С. 51-53.
22. Неделько Н.Ф., Исаев Ю.С., Алексеев И.В. и др. Некоторые аспекты в изучении мотивации учебной деятельности студентов на примере предмета судебной медицины // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2009. — №8 — С. 184-187.
23. Пашиных Г.А., Неделько Н.Ф., Проскурин В.Н. О структуре и эффективности использования методических пособий управляющего типа // Суд.-мед. эксперт. — 1998.- №3. — С. 41-43.

Информация об авторе: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1. Неделько Николай Федорович — доцент кафедры, к.м.н., Исаев Юрий Сергеевич — профессор кафедры, д.м.н.

АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

© ХОДАКОВА О.В. — 2013
УДК 614.255.14

АНАЛИЗ ОБРАЩЕНИЙ ГРАЖДАН В СИСТЕМЕ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ КАК ИНСТРУМЕНТ УРЕГУЛИРОВАНИЯ КОНФЛИКТНЫХ СИТУАЦИЙ НА ДОСУДЕБНОМ ЭТАПЕ

Ольга Владимировна Ходакова

(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 статье представлен анализ обращений граждан на основании официальной формы статистической отчетности ПГ за период 2008-2012 годов по данным Территориального фонда обязательного медицинского страхования Забайкальского края. Отмечена необходимость использования дополнительных критериев систематизации обращений граждан с целью установления системных причин обоснованных жалоб застрахованных и возможности принятия превентивных мер для их устранения.

Ключевые слова: анализ обращений застрахованных, статистическая форма ПГ.

ANALYSIS OF CITIZENS' APPLICATIONS IN THE SYSTEM OF COMPULSORY MEDICAL INSURANCE AS THE PRE-TRIAL REGULATION MECHANISM OF CONFLICT SITUATIONS

O. V. Khodakova

(Chita State Medical Academy, Russia)

Summary. The analysis of citizens' applications according to the Territorial Fund's data of compulsory medical insurance of Zabaikalsky Krai during 2008-2012 is presented in the paper. The necessity of additional systematization criteria of citizens' application was noted. It was stressed to establish systemic causes of well-founded complications of insured citizens and to take preventive measures for their elimination.

Key words: analysis of insured citizens' applications, statistical form.

Действующее законодательство в области охраны здоровья позволяет использовать различные механизмы защиты прав граждан [2, 11]. Одним из механизмов досудебной защиты является работа с обращениями граждан, которая осуществляется администрацией медицинских организаций, органами исполнительной власти [1], а также специальными субъектами системы обязательного медицинского страхования. В связи с изменением функций субъектов и участников системы обязательного медицинского страхования особую роль в урегулировании конфликтных ситуаций на досудебном этапе приобретают страховые медицинские организации, призванные обеспечить защиту интересов застрахованных при получении медицинских услуг в рамках программы обязательного медицинского страхования [3]. В основе конфликтных ситуаций чаще всего находятся претензии пациентов, связанные как с неудовлетворенностью процессом оказания медицинской помощи (неуважительное отношение со стороны медицинского персонала, нарушение права пациента на информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство), так и с неудовлетворенностью результатами медицинской услуги (неблагоприятные, в т.ч. летальные исходы медицинского вмешательства, ятрогении) [5, 6, 7, 8, 10]. Для принятия превентивных мер возникновения конфликтных ситуаций особенно важен системный анализ обращений граждан и установление причин их неудовлетворенности при обращении за медицинской помощью.

Материалы и методы

Объектом исследования стала государственная форма статистической отчетности ПГ «Организация защиты прав и законных интересов граждан в системе обязательного медицинского страхования и инструкции по ее заполнению», утвержденная приказами Федерального фонда ОМС № 175 от 14.08.2008, № 145 от 16.08.2011 [4], позволяющая оценить количество и структуру обращений граждан, застрахованных в системе обязательного медицинского страхования. Анализ обращений прове-

ден за период 2008-2012 годов на базе государственной страховой медицинской организации «Забайкалмедстрах» и Забайкальского территориального фонда обязательного медицинского страхования.

Результаты и обсуждение

Работа по защите прав граждан на территории Забайкальского края проводится Территориальным фондом ОМС и страховыми медицинскими организациями. Задачей Территориального фонда ОМС и страховых медицинских организаций является разрешение споров и конфликтных ситуаций, возникших в ходе оказания медицинской помощи между застрахованным и медицинским учреждением, на уровне досудебного разбирательства.

На 1 января 2013 года численность граждан, застрахованных в системе обязательного медицинского страхования Забайкальского края, составила 1 164 327 человек. Основными страховыми медицинскими организациями, работающими на рынке обязательного медицинского страхования, являются страховые медицинские организации «Забайкалмедстрах» и страховая группа «Спасские ворота». Территориальный фонд обязательного медицинского страхования наряду со страховыми медицинскими организациями осуществляет контроль объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи населению, проживающему на территории Забайкальского края по обязательному медицинскому страхованию. В структуре страховых медицинских организаций и территориального фонда ОМС выделены отделы по защите прав застрахованных и работе с обращениями граждан. Работа с обращениями граждан проводится в соответствии с Федеральным законом РФ № 59-ФЗ от 02.05.2006 г. «О порядке рассмотрения обращений граждан Российской Федерации» [1]. Проведенный анализ позволил дать характеристику обращений граждан на основании формы ПГ. Ежегодно количество обращений застрахованных граждан в территориальный фонд и страховые медицинские организации значительно увеличивается за

Таблица 1
Распределение числа обращений граждан в ТФОМС и СМО за период 2008-2012 гг.

Год	Количество поступивших обращений						Итого
	ТФОМС			СМО			
	Устных	Письменных	Всего	Устных	Письменных	Всего	
2008	15	2	17 (0,2%)	10199	200	10399 (99,8%)	10416
2009	146	5	151 (0,09%)	155564	5863	161427 (95,7%)	168578
2010	60	113	371 (0,09%)	370732	55059	425791 (99,9%)	426162
2011	3302	361	3663 (1,0%)	4203	355808	360 011 (99,0%)	363 674
2012	34	410	444 (0,17%)	4914	243732	248646 (99,83%)	249090

счёт изменения системы учета обращений граждан — учитываются все обращения по поводу замены полисов и все обращения за получением консультации — именно они составляют 99,4% всех обращений. Увеличение общего числа обращений связано с расширением функций, реализуемых страховыми медицинскими организациями, в том числе и проведение консультаций застрахованных граждан об объеме прав и порядке предоставления медицинской помощи (табл. 1).

Представленные данные свидетельствуют в целом о повышении гражданской активности населения. Кратное увеличение количества обращений граждан от 10416 в 2008 году до 249090 обращений в 2012 году говорят о заинтересованности граждан в реализации своих прав в системе охраны здоровья, а также подтверждают статус страховой медицинской организации и территориального фонда ОМС как представителей интересов застрахованных. В числе общего количества обращений отдельно учитываются обращения по поводу неудовлетворенности пациентов при получении медицинской помощи. Такое обращение рассматривается как жалоба со стороны застрахованного либо его родственников. Обоснованной жалобой признается обращение, если в результате проведенного анализа подтвердились отмеченные в обращении факты, указывающие на неправомерность каких-либо действий, несоответствие этих действий положениям и предписаниям нормативно-правовых актов и стандартов, действующим в системе ОМС. В случае признания жалобы обоснованной проводятся медико-организационные мероприятия по досудебному рассмотрению спора и разрешению конфликта.

Анализ статистической формы ПГ за 2008-2012 гг. показал, что количество жалоб в абсолютных значениях остается практически неизменным. Удельный вес обоснованных жалоб неодинаков и варьирует в общей структуре зарегистрированных жалоб в разные годы от 24,3 % до 39,8% (табл. 2).

Таблица 2
Количество зарегистрированных жалоб граждан за период 2008-2012 гг.

	2008	2009	2010	2011	2012
Всего жалоб, абс.	348	398	388	325	330
Из них обоснованных, абс, %	68 24,3%	100 39,8%	122 31,4%	121 37,2%	96 29,1%

Проведение целевой экспертизы качества медицинской помощи в случае поступления жалоб застрахованных лиц или их представителей не зависит от времени, прошедшего с момента оказания медицинской помощи и осуществляется [1]. В процессе проводимой экспертизы представитель отдела по защите прав застрахован-

ных должен выяснить обоснованность жалобы и причину ее поступления. Основные причины жалоб представлены в таблице 3. В структуре причин обоснованных обращений на протяжении всего анализируемого периода ведущее место занимает такая причина как взимание денежных средств за медицинскую помощь, входящую в территориальную программу обязательного медицинского страхования. Кроме того, в качестве обоснованных причин обращения зарегистрированы жалобы на неполный объем предоставляемой лекарственной помощи при стационарном лечении, также представляющим собой гарантированное бесплатное обеспечение для граждан за счет средств ОМС и на качество предоставления медицинской помощи (табл. 3).

Таблица 3
Обоснованные жалобы граждан и их причины за 2008-2012 гг.

	2008	2009	2010	2011	2012
Поступило обоснованных жалоб	68 100%	100 100%	122 100%	123 100%	96 100%
В т.ч. на взимание денежных средств за мед. помощь по программе ОМС	15 21,5%	39 39%	39 32%	38 30,8%	36 37,5%
Лекарственное обеспечение	16 23,5%	24 24%	28 23,3%	21 17,1 %	10 10,4%
Качество медицинской помощи	12 17,6%	14 14%	15 12,3%	13 10,6%	17 17,7%
Организация работы МО, отказ в медицинской помощи	20 29,4%	13 13%	32 26,2%	44 35,8%	32 33,3%
Выбор МО, врача в системе ОМС	3 4,4%	5 5%	5 4,1%	5 4,1%	0
Этика и деонтология мед. работников	2 2,9%	4 4%	-	2 1,6%	1 1,1%
Обеспечение полисами ОМС	-	1 1%	3 2,5%	0	0

В соответствии с действующей нормативной базой СМО осуществляет экспертизу качества медицинской помощи, запрашивая в медицинской организации всю необходимую для разбора обращения документацию по утвержденной форме запроса, которую медицинская организация обязана предоставить в течение трех рабочих дней. Результаты экспертизы оформляются в виде «Акта учета и экспертной оценки обращения застрахованного в системе ОМС» и доводятся до сведения администрации медицинской организации. При выявлении фактов оказания медицинской помощи ненадлежащего качества или причинении материального ущерба застрахованному лицу, страховая медицинская организация предъявляет медицинской организации претензию, включающую требование о возмещении причиненного вреда (ущерба) застрахованному в добровольном порядке.

Количество спорных случаев, разрешенных в досудебном порядке неодинаково в течение анализируемого периода. Объем денежной компенсации колеблется от 3690,2 до 8414,3 рублей на один удовлетворенный случай, разрешенный в досудебном порядке с материальным возмещением затрат застрахованному (табл. 4).

Основными причинами спорных случаев, разрешенных в досудебном порядке, в том числе с материальным возмещением ущерба, явились: взимание денежных средств за медицинскую помощь по программе ОМС, недостатки в лекарственном обеспечении, качество оказанной медицинской помощи.

Правоотношения, возникающие при рассмотрении обращений граждан в сфере здравоохранения, регламентируются не отраслевым законом, а законом общего назначения. Подзаконные нормативно-правовые акты могут устанавливать дополнительные положения, направленные на защиту права граждан на обращение, установленные Конституцией и федеральными закона-

Таблица 4

Данные о досудебной защите прав граждан за период 2008-2012 гг.

	2008	2009	2010	2011	2012
Спорные случаи, разрешенные в досудебном порядке	45	106	122	121	96
Из них с материальным возмещением	32 (71%)	100 (94,3%)	54 (44,3%)	34 (28,1%)	12 (12,5%)
Сумма возмещения	162172 руб.	395286 руб.	276338 руб.	286086 руб.	44 282 руб.
Средний размер компенсации на один удовлетворенный случай, руб.	5067,8	3 952,8	5117,4	8414,3	3 690,2

ми. Однако до сих пор имеются определенные пробелы в нормативно-правовой базе при рассмотрении обращений граждан в учреждениях здравоохранения. Так, в соответствии со статьей 33 Конституции РФ граждане имеют право обращаться лично, а также направлять индивидуальные и коллективные обращения в государственные органы и органы местного самоуправления. Как следует из текста статьи, речь идет об обращениях в органы власти, оставляя за рамками обращения граждан непосредственно в медицинские организации или страховые медицинские организации. По мнению ряда авторов, принятие Федерального закона «О порядке рассмотрения обращений граждан РФ» не разрешило эту коллизию [8]. Несмотря на свое всеобъемлющее название, данный закон регулирует правоотношения, связанные с реализацией гражданином закрепленного за ним Конституцией РФ права на обращения в государственные органы и органы местного самоуправления, а также устанавливает порядок рассмотрения обращений граждан государственными органами, органами местного самоуправления и должностными лицами, но не регламентирует порядок рассмотрения обращений в учреждениях здравоохранения, не являющихся органами власти, поэтому необходимо совершенствование нормативно-правовой базы, касающейся непосредственно обращений граждан в учреждения здравоохранения и страховые медицинские организации в виде методических рекомендаций и примерной инструкции о порядке рассмотрения обращений граждан, утвержденных на федеральном уровне.

Информационно-аналитическая функция, которую призвана выполнять официальная статистическая форма отчетности ПГ, реализована в большей степени с позиции количественных характеристик, не раскрывая такие аспекты как: вид медицинской помощи, тип медицинской организации, условия и форму оказания медицинской помощи, социальный статус, возраст обращающихся граждан.

С целью выявления зон риска в рамках данной работы нами был проведен анализ жалоб, признанных обоснованными, зарегистрированных отделом по защите прав застрахованных СМК «Забайкалмедстрах». При анализе жалоб застрахованных составлен журнал выкопировки, учитывающий возраст, социальный статус, наличие инвалидности, причины и принятые меры.

Было выявлено, что средний возраст обратившихся составил 50,3 года. 60% всех обратившихся составляют неработающие граждане и пенсионеры, четверть — имеют инвалидность. В основном (65%) застрахованные самостоятельно обращались в страховую компанию и только в 35 % случаев — родственники пациентов. Боль-

шая часть жалоб пациентов (84%) адресована в адрес стационарных учреждений. Наиболее частыми основаниями для обращения послужили: нарушение права на получение бесплатной медицинской помощи — 31,5%, возмещение материальных затрат — 30,5%; экспертиза качества оказания медицинской помощи — 14%; дефект лечебно-диагностического процесса, нарушение ведения документации — 7%; отказ в оказании первичной медико-санитарной помощи — 3%; нарушение этики и деонтологии — 3%; экспертиза качества случая смерти родственника — 3%; прочие причины — 8%. Принятые меры: штрафные санкции к медицинской организации, недоплата реестров — 40%; возмещение материального ущерба — 38%; клинический разбор случая — 6%; предъявления требований к устранению недостатков — 4%; другие — 12%. Таким образом, можно сделать вывод, что наиболее уязвимыми являются неработающие граждане, проходившие лечение в стационаре. Обращает на себя внимание тот факт, что в большинстве случаев причиной обращения с жалобой служит не собственно дефект оказания медицинской помощи, а именно правовой аспект в реализации прав застрахованных, что требует юридического подхода к решению проблемы.

Подводя итоги деятельности ТФОМС и страховых медицинских организаций по организации и обеспечению защиты прав граждан надо отметить, что проводится определенная работа в этом направлении. Но сохраняющаяся тенденция в предъявлении жалоб на недоступность бесплатных исследований в рамках программы госгарантий, недовольство качеством оказываемых медицинских услуг и медикаментозным обеспечением, неудовлетворительной организации работы медицинских учреждений требует от всех участников реализации государственной политики в сфере здравоохранения пересмотра и перестройки деятельности по их устранению.

В целом, для оптимизации системы взаимодействия между субъектами и участниками системы обязательного медицинского страхования необходима целенаправленная спланированная деятельность по повышению информированности застрахованных об их правах в системе обязательного медицинского страхования и возможных вариантах урегулирования конфликтных ситуаций. Необходимо использовать перспективные направления работы, такие, как регулярный выход представителей СМО в медицинские организации, организация телефонной «горячей линии» с размещением его в СМИ, работу отделов по защите прав застрахованных с общественными организациями, представляющими интересы пациентов.

Проведенный анализ обращений граждан в страховые медицинские организации и территориальный фонд обязательного медицинского страхования не позволяет выявить системные группы риска, так как до настоящего времени нет единства в систематизации и классификации обращений. Чтобы облегчить учет и последующий анализ обращений граждан и обеспечить выполнение требований Федерального закона от 02.05.06 № 59-ФЗ «О порядке рассмотрения обращений граждан Российской Федерации» необходимо использовать дополнительные критерии систематизации и алгоритм действий при обращении граждан с жалобами, закрепленный соответствующим отраслевым подзаконным нормативно-правовым актом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон Российской Федерации от 02.05.2006 г. №59-ФЗ «О порядке рассмотрения обращений граждан Российской Федерации»
2. Федеральный закон Российской Федерации от

- 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья в Российской Федерации»
3. Федеральный закон Российской Федерации от 29.11.2010 г. №326-ФЗ «Об обязательном медицинском страхо-

вании в Российской Федерации: федеральный закон».

4. Приказ Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 16.08.2011 г. №145 «Об утверждении формы и порядка ведения отчетности № ПГ «Организация защиты прав застрахованных лиц в сфере обязательного медицинского страхования».

5. Азаров А.В. Обеспечение и защита прав граждан при оказании медицинской помощи — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 192 с.

6. 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.

7. Воропаев А.В., Караваева Е.И. К вопросу о примирительных процедурах при урегулировании конфликтов в сфере оказания медицинских услуг. // Сибирский юридический вестник. — 2006. — №4. — С. 30-33.

8. Воропаев А.В., Шуко В.А., Воропаева И.В., Исаев Ю.С. Примирительные процедуры как альтернативный вариант гражданского процесса в сфере оказания платных медицинских услуг. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2006. — Т. 65. №7. — С. 109-110.

9. Вялков А.И., Кучеренко В.З., Татарников М.А. Организационно-правовые аспекты совершенствования работы с обращениями граждан в учреждениях здравоохранения // Вопросы экономики и управления для руководителей здравоохранения. — 2007. — №11. — С. 5-12.

10. Герасименко Н.Ф., Еришов А.В., Григорьев Ю.И. О правовой информированности населения по вопросам оказания медицинской помощи // Медицинское право. — 2011. — №3. — С. 3-6.

11. Ходакова О.В. Механизмы правового регулирования качества оказываемой медицинской помощи // Забайкальский медицинский вестник. — 2013. — 1. — С. 193-205.

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.

© КОЛЯДО Е.В., ЛАЗАРЕВ В.С., ПЕРФИЛЬЕВ А.А. — 2013
УДК 35.078: 347.77.04(614.2+615.1): 342.9(046)

ОСОБЕННОСТИ АДМИНИСТРАТИВНЫХ ПРАВОНАРУШЕНИЙ, ВЫЯВЛЕННЫХ В ПРОЦЕССЕ ЛИЦЕНЗИОННОГО КОНТРОЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

Елена Владимировна Колядо, Виталий Сергеевич Лазарев, Алексей Анатольевич Перфильев
(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. Цель исследования: изучить структуру и особенности административных правонарушений, выявленных по результатам лицензионного контроля медицинских и фармацевтических организаций и юридические основания для составления лицензирующими органами субъектов РФ протоколов об административных правонарушениях. Проведенный анализ структуры административных правонарушений, выявленных в рамках лицензионного контроля медицинских и фармацевтических организаций показал, что наибольший удельный вес нарушений — 85%, составляет деятельность с грубыми нарушениями лицензионных требований. Почти во всех проверенных объектах, было выявлено несколько оснований одновременно для привлечения к административной ответственности.

Ключевые слова: лицензионные требования, лицензионный контроль, административные правонарушения.

CHARACTERISTICS OF ADMINISTRATIVE OFFENCES DISCOVERED IN THE COURSE OF LICENSING SUPERVISION OF HEALTHCARE AND PHARMACEUTICAL ORGANIZATIONS

E. V. Kolyado, V. S. Lazarev, A. A. Perflyev
(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)

Summary. Objectives: To study composition and characteristics of the administrative offences discovered in the course of licensing supervision of the healthcare and pharmaceutical organizations, and legal grounds for drawing up the reports on the administrative offences by the licensing authorities to the constituent entities of the Russian Federation. Analysis of composition of the administrative offences discovered in the course of licensing supervision of the healthcare and pharmaceutical organizations shows that the most proportion of the administrative offences (85%) is attributed to the activities involving gross misconduct of the licensing requirements. Several grounds for imposition of the administrative penalty have been discovered at a time and practically within all facilities subject to supervision.

Key words: licensing requirements, licensing supervision, administrative offences.

В соответствии со статьями 15, 86 Федерального закона от 21.11.2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» [3] и постановлением Администрации края от 21.02.2007 г. № 67 «Об утверждении Положения о Главном управлении Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности» [1] Главное управление Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности является органом, уполномоченным на осуществление одного из видов государственного контроля (надзора) — лицензионного контроля. В структуре Главного управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности организован отдел лицензирования, который осуществляет оказание государственных услуг по разделу лицензирования, а также проведение лицензионного контроля.

Лицензионный контроль осуществляется в соответствии с Федеральным законом от 26.12.2008 г. №294-ФЗ «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля» [2,4], Федеральным законом от 04.05.2011 г. №99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности» [5] и соответствующими подзаконными актами. Кроме того, согласно ст. 15, ст. 85-89, ч. 17 ст. 100 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» с 01.01.2012 г. и 01.01.2013 г. произошли очередные перераспределения полномочий органов, осуществляющих государственный контроль в сфере охраны здоровья.

Материалы и методы

За три года (2010-2012) Главным управлением Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности проведено 558 проверок (за исключением предлицензионных проверок), из них 409 (73,3%) — плановых, 149 (26,7%) — внеплановых. В рамках лицензионного контроля за три года уполномоченными должностными лицами Главного управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности было составлено 220 протоколов об административных правонарушениях, из них 109 (49,5%) по разделу медицинской деятельности, 101 (45,9%) по фармацевтической деятельности и 10 (4,6%) по обороту наркотических средств и психотропных веществ (табл.1).

Структура протоколов об административных правонарушениях за 2010-2012 годы по видам деятельности

Вид деятельности	2010		2011		2012		За 3 года	
	Абс.	Уд.вес (%)	Абс.	Уд.вес (%)	Абс.	Уд.вес (%)	Абс.	Уд.вес (%)
Медицинская деятельность	42	55,3	45	56,9	22	33,8	109	49,5
Фармацевтическая деятельность	31	40,8	32	40,5	38	58,5	101	45,9
Оборот НС и ПВ	3	3,9	2	2,6	5	7,7	10	4,6
Всего протоколов	76	100,0	79	100,0	65	100,0	220	100,0

В связи с изменениями нормативно-правовой базы по разделу лицензирования, анализ структуры правонарушений проведен по результатам 2012 года. В рамках лицензионного контроля в 2012 году уполномоченными должностными лицами Главного управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности было составлено 65 протоколов об административных правонарушениях, из них 22 (33,8%) по разделу медицинской деятельности, 38 (58,8%) по фармацевтической деятельности и 5 (7,7%) по обороту наркотических средств и психотропных веществ (табл.1). По разделу медицинской деятельности было выявлено 51 административное правонарушение, по которым сотрудниками Главного управления составлены протоколы об административных правонарушениях.

Особенностью данного раздела явилось то, что при проведении лицензионного контроля почти во всех проверенных объектах было выявлено несколько оснований одновременно для привлечения к административной ответственности, в результате чего каждый протокол об административном правонарушении составлялся по нескольким основаниям. За 2012 год выявлено в среднем по 2 административных правонарушения на каждом проверенном объекте.

Результаты и обсуждение

Из общего количества административных правонарушений по разделу медицинской деятельности за 2012 год:

— 5 (9,7%) содержали признаки административного правонарушения, предусмотренные ч.2 ст.14.1. КоАП РФ (осуществление предпринимательской деятельности без специального разрешения (лицензии), если такое разрешение (лицензия) обязательна) и ч.1 ст.19.20. КоАП РФ (осуществление деятельности, не связанной с извлечением прибыли, без специального разрешения (лицензии), если такое разрешение (лицензия) обязательна) (табл. 2);

— 32 (62,8%) правонарушения содержали признаки административного правонарушения, предусмотренное ч.4 ст.14.1. КоАП РФ осуществление предпринимательской деятельности с грубым на-

рушением условий, предусмотренных лицензией) и ч.3 ст.19.20. КоАП РФ (осуществление деятельности, не связанной с извлечением прибыли, с грубым нарушением условий, предусмотренных лицензией);

— 14 (27,5%) правонарушений содержали признаки административного правонарушения, предусмотренные ч.3 ст. 14.1. КоАП РФ (осуществление предпринимательской деятельности, с нарушением условий, предусмотренных лицензией).

В 2012 году при проведении плановых и внеплановых проверок в рамках лицензионного контроля по разделу медицинской деятельности 9,7% от всех выявленных административных правонарушений составила безлицензионная деятельность. По всем выявленным фактам безлицензионной деятельности были составлены протоколы об административных правонарушениях и направлены в суд для рассмотрения и принятия решения об административном наказании. В течение нескольких лет наибольший удельный вес (62,8%) административных правонарушений по медицинской деятельности, составляет деятельность с грубым нарушением лицензионных требований, выявленная при проверках. 27,5% от всех выявленных по разделу медицинской деятельности правонарушений составила деятельность с нарушением лицензионных требований (без квалификации — грубые нарушения). Примечание ст. 19.20

КоАП РФ определяет, что понятие грубого нарушения устанавливается Правительством РФ в отношении конкретного лицензируемого вида деятельности. Часть 6 постановления Правительства РФ от 16.04.2012 г. №291 «О лицензировании медицинской деятельности» [6] установила исчерпывающий перечень нарушений лицензионных требований, которые квалифицируются как грубые нарушения. Кроме того, нарушения признаются грубыми, если они повлекли за собой последствия, установленные частью 11 ст. 19 Федерального закона от 04.05.2011 г. №99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности»: возникновение угрозы причинения вреда жизни и здоровью граждан, человеческие жертвы или причинение тяжкого вреда здоровью граждан, причинение средней тяжести вреда здоровью двух и более граждан, нанесение ущерба правам и законным интересам граждан и ряд других последствий. Выявленные в процессе проверок нарушения по разделу медицинской деятельности со схожими параметрами и критериями систематизированы в 3 группы: 1 группа — нарушения, связанные с организацией работы (оказание медицинских услуг при отсутствии лицензии на конкретные виды работ и услуг; отсутствие внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности

Структура административных правонарушений по разделу медицинской деятельности за 2010-2012 годы

Вид деятельности	2010		2011		2012	
	Абс.	Уд.вес (%)	Абс.	Уд.вес (%)	Абс.	Уд.вес (%)
Безлицензионная деятельность	15	35,7	7	9,6	5	9,7
Деятельность с грубым нарушением лицензионных требований	25	59,5	58	79,5	32	62,8
Деятельность с нарушением лицензионных требований	2	4,8	8	10,9	14	27,5
Всего нарушений:	42	100,0	73	100,0	51	100,0

либо ненадлежащее его проведение; нарушения установленного порядка предоставления платных медицинских услуг; отсутствие надлежащих правоустанавливающих документов на здания, помещения; отсутствие договора с организацией, осуществляющей техническое обслуживание медицинской техники); 2 группа — нарушения, связанные с подготовкой кадров либо ненадлежащим кадровым документооборотом (отсутствие дополнительного профессионального образования и сертификата специалиста по специальности «организация здравоохранения и общественное здоровье» у руководителя или у заместителей руководителя медицинской организации; отсутствие необходимого стажа работы по специальности у определенных сотрудников, по отношению к которым такие требования предъявляются; отсутствие сертификатов специалиста у сотрудников либо отсутствие трудовых договоров с сотрудниками; отсутствие своевременного (1 раз в 5 лет) повышения квалификации специалистов; 3 группа — нарушения, связанные с материально-технической базой (отсутствие необходимого медицинского оборудования согласно стандартам оснащения либо надлежащих документов на это оборудование, удостоверяющих его государственную регистрацию) Таким образом, проведенный анализ структуры административных правонарушений по разделу медицинской деятельности за 2012 год показал, что наибольший удельный вес правонарушений — 62,8% составила деятельность с грубым нарушением лицензионных требований. По разделу фармацевтической деятельности в 2012 году было выявлено 76 административных правонарушений, по которым сотрудниками Главного управления были составлены протоколы об административных правонарушениях (табл.3).

Таблица 3

Структура административных правонарушений по разделу фармацевтической деятельности за 2010-2012 годы

Вид деятельности	2010		2011		2012	
	Абс.	Уд.вес (%)	Абс.	Уд.вес (%)	Абс.	Уд.вес (%)
Безлицензионная деятельность	2	6,5	2	2,9	0	0
Деятельность с грубым нарушением лицензионных требований	29	93,5	62	92,6	74	97,4
Деятельность с нарушением лицензионных требований	0	0	3	4,5	1	1,3
Другие нарушения	0	0	0	0	1	1,3
Всего нарушений	31	100,0	67	100,0	76	100,0

При проведении лицензионного контроля по разделу фармацевтической деятельности, практически во всех проверенных объектах было выявлено несколько оснований одновременно для привлечения к административной ответственности, в результате каждый протокол об административном правонарушении был составлен по нескольким основаниям. За 2012 год выявлено в среднем по 2 административных правонарушения в каждом проверенном объекте по разделу фармацевтической деятельности.

Из общего количества административных правонарушений по разделу фармацевтической деятельности за 2012 год:

— 74 (97,4%) содержали признаки административного правонарушения, предусмотренные ч.4 ст. 14.1. КоАП РФ (осуществление предпринимательской деятельности с грубым нарушением условий, предусмотренных лицензией);

— 1 (1,3%) правонарушение содержало признаки ад-

министративного правонарушения, предусмотренные ч. 3 ст. 14.1 КоАП РФ (осуществление предпринимательской деятельности, с нарушением условий, предусмотренных лицензией);

— 1 (1,3%) правонарушение содержало признаки, предусмотренные ч. 2 ст. 19.4.1 КоАП РФ (воспрепятствование законной деятельности должностного лица органа государственного контроля (надзора) по проведению проверки или уклонение от проверки, повлекшие невозможность проведения или завершения проверки).

Безлицензионной деятельности по разделу фармацевтической деятельности в 2012 году выявлено не было. В 2012 году наибольший удельный вес (97,4%) административных правонарушений по фармацевтической деятельности, составляет деятельность с грубым нарушением лицензионных требований, выявленная при проверках.

Часть 6 постановления Правительства РФ от 22.12.2011г. №1081 «О лицензировании фармацевтической деятельности» [7] установила исчерпывающий перечень нарушений лицензионных требований, которые квалифицируются как грубые нарушения. Выявленные в процессе проверок нарушения по разделу фармацевтической деятельности со схожими параметрами и критериями систематизированы в 3 группы: 1 группа — нарушения, связанные с организацией работы (осуществление изготовления лекарственных препаратов для медицинского применения с нарушениями действующих требований; осуществление отпуска лекарственных препаратов с нарушением действующих правил; отпуск лекарственных препаратов без рецептов, которые подлежат только рецептурному отпуску; отсутствие сертификатов специалиста у сотрудников, деятельность которых непосредственно связана с отпуском и хранением лекарственных препаратов; отсутствие лекарственных препаратов, входящих в минимальный ассортимент; отсутствие в торговом зале необходимой информации для населения; отсутствие журнала учета препаратов с ограниченным сроком годности; превышение допустимой торговой надбавки на препараты; нарушения вторичной заводской упаковки, при отсутствии лабораторно-фасовочного журнала; при отпуске лекарственного средства по рецепту врача на рецепте не делается отметка об отпуске препарата; отсутствие приказов об ответственных лицах за выявление лекарственных препаратов, подлежащих изъятию; осуществление отпуска кодеинсодержащих препаратов без рецепта; наличие препаратов с истекшим сроком годности вне «карантинной зоны»; факты отпуска кодеинсодержащих препаратов по поддельным рецептам); 2 группа — нарушения по хранению лекарственных средств (нарушения хранения препаратов, требующих защиты от воздействия света; нарушения температурного режима при хранении термолabileльных препаратов; не упорядочено размещение и хранение лекарственных средств в соответствии с требованиями с учетом фармакологических групп); 3 группа — нарушения, связанные с материально-технической базой (отсутствие на объекте приточно-вытяжной вентиляции; применение приборов, относящихся к средствам измерения (гигрометры), не прошедших своевременную метрологическую поверку; неудовлетворительное санитарно-эпидемиологическое состояние торгового зала). По обороту наркотических средств и психотропных веществ (далее НС и ПВ) в 2012 году было выявлено 17 административных правонарушений, по которым уполномоченными лицами Главного управления были составлены протоколы (табл. 4).

За 2012 год выявлено в среднем по 3 административных правонарушения в каждом проверенном объекте по обороту НС и ПВ. Из общего количества административных правонарушений по обороту НС и ПВ за 2012 год, 17 (100%) содержали признаки административных правонарушений, предусмотренных ч. 3 ст. 19.20 КоАП РФ (осуществление деятельности, не связанной с извлечением прибыли, с грубым наруше-

Таблица 4

Структура административных правонарушений по обороту НС и ПВ за 2010-2012 год

Предмет правонарушения	2010		2011		2012	
	Абс	Уд.вес (%)	Абс	Уд. вес (%)	Абс	Уд.вес (%)
Безлицензионная деятельность	2	66,7	0	0	0	0
Деятельность с грубым нарушением лицензионных требований	1	33,3	2	100,0	17	100,0
Всего нарушений	3	100,0	2	100,0	17	100,0

нием условий, предусмотренных лицензией) и ч. 4 ст. 14.1 КоАП РФ (осуществление предпринимательской деятельности с грубым нарушением условий, предусмотренных лицензией). Безлицензионной деятельности в 2012 году по обороту НС и ПВ выявлено не было. В 2012 году 100% административных правонарушений по обороту НС и ПВ составила деятельность с грубым нарушением лицензионных требований, выявленная при проверках. Часть 6 постановления Правительства РФ от 22.12.2011 г. № 1085 «О лицензировании деятельности по обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивированию наркосодержащих растений» [7] установила исчерпывающий перечень нарушений лицензионных требований, которые квалифицируются как грубые нарушения. Выявленные

в процессе проверок нарушения по разделу деятельности по обороту НС и ПВ со схожими параметрами и критериями систематизированы в 2 группы: 1 группа — нарушения, связанные с организацией работы (отсутствует своевременная метрологическая поверка средств измерений (гигрометров); не проводится ежемесячная инвентаризация НС и ПВ; нарушаются правила ведения специальных журналов регистраций операций, связанных с оборотом НС и ПВ (обязательные для заполнения графы не заполняются, записи производятся карандашом, записи делают лица, у которых нет на это права); к работе с НС и ПВ допускаются лица, не имеющие допуска и соответствующих справок об отсутствии у этих лиц противопоказаний к работе с НС и ПВ; отсутствуют необходимые приказы о назначении ответственных должностных лиц за хранение ключей, пломбиров для опечатки сейфов); 2 группа — нарушения, связанные с хранением лекарственных средств (ненадлежащее хранение термолабильных препаратов).

Таким образом, проведенный анализ структуры административных правонарушений, выявленных за 2012 год в рамках лицензионного контроля, показал, что наибольший удельный вес нарушений — 85,0%, составляет деятельность с грубыми нарушениями лицензионных требований. Почти во всех проверенных за 2012 год объектах, было выявлено несколько оснований одновременно для привлечения к административной ответственности. Сумма наложенных административных штрафов по результатам лицензионного контроля составила в 2012 году 220 тыс. рублей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Администрации края от 21.02.2007 г. № 67 «Об утверждении Положения о Главном управлении Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности», «Алтайская правда», N 62-63, 03.03.2007.
2. Захаренков В.В., Вибляя И.В., Бурдейн А.В., Колядо В.Б. Организационные аспекты региональной системы охраны здоровья трудовых ресурсов (на примере Кемеровской области) // Проблемы управления здравоохранением. — 2009. — №3. — С. 27-29.
3. Федеральный закон от 04.05.2011 г. № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности», «Российская газета», N 97, 06.05.2011.
4. Федеральный закон от 26.12.2008 г. № 294-ФЗ «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля», «Собрание законодательства РФ», 29.12.2008, N 52 (ч. 1), ст. 6249.
5. Постановление Правительства РФ от 16.04.2012г. № 291 «О лицензировании медицинской деятельности», «Собрание законодательства РФ», 23.04.2012, N 17, ст. 1965.
6. Постановление Правительства РФ от 22.12.2011г. №1081 «О лицензировании фармацевтической деятельности», «Собрание законодательства РФ», 02.01.2012, N 1, ст. 126.
7. Постановление Правительства РФ от 22.12.2011г. № 1085 «О лицензировании деятельности по обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивированию наркосодержащих растений», «Собрание законодательства РФ», 02.01.2012, N 1, ст. 130.

Информация об авторах: Колядо Елена Владимировна — научный сотрудник НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН, г. Новокузнецк, к.м.н., доцент, 656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского 1, e-mail: burolicmed@inbox.ru; Лазарев Виталий Сергеевич — начальник отдела Главного управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности, 656099, г. Барнаул, пр. Красноармейский 95-а, тел. (8-385-2) 623341; Перфильев Алексей Анатольевич — главный специалист Главного управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности, к.м.н., 656099, г. Барнаул, пр. Красноармейский 95-а, тел. (8-385-2) 623341.

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

© КАЛЯГИН А.Н., АНТИПОВА О.В., ЯНЫШЕВА А.В., ГУЛЯЕВА Л.М. — 2013

VI СЪЕЗД РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ (14-17 МАЯ 2013, МОСКВА)

Алексей Николаевич Калягин^{1,2}, Ольга Валентиновна Антипова²,
Анна Витальевна Янышева³, Людмила Михайловна Гуляева⁴

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — проф., д.м.н. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — проф., д.м.н. А.Н. Калягин; ²Клиническая больница №1 г. Иркутска, гл. врач — Л.А. Павлюк; ³Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач — к.м.н. И.В. Ушаков; ⁴Городская поликлиника №6 г. Иркутска гл. врач — А. Кузьмин)

Резюме. Представлена информация о VI съезде ревматологов России, проходившем в г. Москва. Освещено современное состояние ревматологической службы в России, перспективы её развития.

Ключевые слова: съезд, информация, ревматология, Ассоциация ревматологов России.

VI CONGRESS OF THE RHEUMATOLOGISTS OF RUSSIA (MAY, 14-17, 2013, MOSKOW, RUSSIA)

A.N. Kalyagin^{1,2}, O.V. Antipova², A.V. Yanysheva³, L.M. Gulyaeva⁴

(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk Municipal Clinical Hospital N1; ³Irkutsk Regional Clinical Consultative and Diagnostic Centre; ⁴Irkutsk Municipal Polyclinic N6)

Summary. In the article presented the information about VI Congress of Rheumatologists of Russia, passed in a is presented to Moscow. The modern condition rheumatologic care in Russia, prospects of its development is shined.

Key words: congress, information, rheumatology, Association of Rheumatologist of Russia.

Очередной VI съезд ревматологов России проходил в г. Москва под эгидой Ассоциации ревматологов России, Российской академии медицинских наук, НИИ ревматологии РАМН. В работе съезда приняли участие ведущие специалисты из многих стран мира (Италии, Германии, Венгрии, Польши, Белоруссии, Украины, Казахстана, Молдовы и т.д.).

Одно из секционных заседаний было посвящено состоянию ревматологической службы в Украине (В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич), Казахстане (Г.А. Тозгибаев), Молдове (Л.Г. Гроппа), Белоруссии (Н.А. Мартускевич), Азербайджане (Гусейнов И. Надир). Главные ревматологи этих стран рассказывали о своих успехах и достижениях, представляли историю развития службы. Были также представлены проблемы ревматологии различных регионов России (Тульской области, Самарской области и т.д.). Прошло заседание главных ревматологов субъектов федерации.

В докладе Ш.Ф. Эрдеса представлен проект отечественной классификации анкилозирующего спондилита, направленной на унификацию минимально необходимых диагностических мероприятий и оптимизацию терапевтической тактики. В диагнозе для уточнения рекомендуется указывать:

- стадию болезни (дорентгенологическая, развёрнутая и поздняя);
- активность (низкая, умеренная, высокая, очень высокая);
- имеющиеся внеаксиальные проявления (артрит, энтезит, дактилит);
- внескелетные проявления (увеит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника и др.);
- дополнительные иммунологические характеристики (HLA B27 + или -);
- осложнения (амилоидоз, остеопороз, атеросклероз, нарушение ритма сердца, аортальный порок сердца, переломы позвонков или синдесмофитов, подвывих атлантоаксиального сустава и т.п.);
- функциональный класс (I-IV).

Одно из важнейших мест в докладах занимал вопрос применения современных генно-инженерных биологических препаратов (инфликсимаб, адалимумаб, тоцилизумаб, ритуксимаб, абагацепт, цертолизумаба пэгол, белимумаб и т.д.). По этой проблематике выступали Е.Л. Насонов, Н.В. Чичасова, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Г.В. Лукина, Ш.Ф. Эрдес, О.В. Бутрова, А.Г. Бочкова, Т.М. Решетняк,

В.Н. Амирджанова и др. Представлены возможности использования препаратов по новым показаниям — системная красная волчанка, ревматическая полимиалгия, системная склеродермия и т.д. Рассматривались проблемы эндопротезирования суставов на фоне лечения данными препаратами.

Активно обсуждалась связь инфекции и ревматических заболеваний — ВИЧ (О.С. Авдеева и соавт.), псевдотуберкулёза (М.Ф. Дубко и соавт.), хламидиоза (Н.Ф. Сорока, А.К. Тушина), НВВ- и НСВ-инфекции (Н.А. Мухин, А.Г. Паскарь-Негреску и соавт.) и др. Авторы исследований обращают внимание на то, что при нетипичном течении ревматических заболеваний целесообразно исследовать больных на маркёры инфекций.

Большое внимание было уделено проблемам патогенеза, диагностики и ведения больных остеоартрозом. Интерес вызвал доклад А.И. Дубикова (Владивосток), выявившего феномен микрокристаллизации суставного хряща. Е.В. Зонина и соавт. (Новосибирск) отметили роль провоспалительных цитокинов в прогрессировании поражения хряща при остеоартрозе, а также повышение фактора роста эндотелия при асептическом деструктивном поражении костной ткани. Активно обсуждалось применение различных препаратов гиалуроновой кислоты, являющихся средствами передовой стратегии в лечении артрозного процесса в крупных суставах. Отдельная секция была посвящена эндопротезированию суставов, периоперационному ведению больных.

Приятно отметить, что иркутские ревматологи широко представляли свои достижения на этом съезде. Вели секционные заседания и выступали с устными докладами Л.В. Меньшикова и А.Н. Калягин, представили постерные доклады Л.В. Меньшикова, А.Н. Калягин, Н.А. Храмова, М.В. Склянова. Поделились своими клиническими наблюдениями для пленарной лекции В.В. Бадокина и Л.М. Гуляева. Опубликовали тезисы в материалах съезда Л.В. Меньшикова, А.Н. Калягин, О.В. Антипова, Н.А. Храмова, М.В. Склянова, Е.А. Швецова и др.

Таким образом, VI съезд ревматологов России прошёл в плотном и деловом режиме. Проблемы, обсуждавшиеся на нём, являются отражением не только российской специфики, но и общемировых тенденций развития ревматологии, которые звучат на конгрессах EULAR, APLAR и др. Участники съезда смогли не только узнать новое, но и встретиться со старыми друзьями.

Информация об авторах: Калягин Алексей Николаевич — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., 664046, Иркутск, а/я 62, e-mail: akalagin@mail.ru; Антипова Ольга Валентиновна — врач-ревматолог; Гуляева Людмила Михайловна — врач-ревматолог.