

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

1

январь-

февраль

2012



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 21.01.2012
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

№ 1

**январь-
февраль**

2012

ТОМ 108

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 профессор А.В. Щербатых, доцент Ю.В. Зобнин, доцент А.Н. Калягин.

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 2012 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 2012 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 Минздравсоцразвития 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)
А.В. Говорин, проф., д.м.н.	(Чита)
С.М. Николаев, проф., д.м.н.	(Улан-Удэ)
С.В. Шойко, д.э.н.	(Иркутск)
В.В. Шпрах, проф., д.м.н.	(Иркутск)

Рефераты статей «Сибирского медицинского журнала» публикуются в «Реферативном журнале ВИНИТИ 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

Горин В.С., Матвеева И.В., Дремова И.В., Попова Ж.Ю., Черныкина О.Ф. Роль иммунной системы в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний пупэрперия	5
Поливанова Т.В. Вопросы формирования и клинического течения заболеваний гастродуоденальной зоны у населения Крайнего Севера	10
Соболева Е.Л., Орлов Ю.П. О возможных путях профилактики реперфузии при критических состояниях	13
Балицкая Н.В. Мультиспиральная компьютерная томография как метод лучевой диагностики травм таза	16
Худогозов А.А. Функциональные методы исследования в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы	21

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Васильева Л.В., Эверт Л.С., Макарова М.В., Маслова М.Ю. Характеристика различных видов головной боли у детей с синдромом вегетативной дисфункции	24
Беляев Н.Г., Болотова Е.Г. Особенности метаболизма кальция в условиях гиперандрогении	26
Аншиакова В.В., Шарина А.С., Каратаева Е.В., Кершенгольц Б.М. Получение сорбционного биоматериала из слоевищ лишайников	29
Алексеев А.М., Баранов А.И., Серебрянников В.В. Сравнительная оценка методов хирургического лечения при остром холецистите	32
Колесникова Л.И., Долгих В.В., Беляева Е.В., Шенин В.А., Альбот В.В., Астахова Т.А. Роль полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента в реализации артериальной гипертензии у детей с гломерулонефритом	34
Агеева Е.С. Показатели спонтанного и индуцированного апоптоза при <i>Helicobacter pylori</i> -инфекции	37
Лукичева Э.В., Тонких Ю.Л., Цуканов В.В., Бронникова Е.П., Васютин А.В. Ассоциация жирнокислотного спектра сыворотки крови с липидным составом желчи у коренных и пришлых жителей Эвенкии, больных холелитиазом	39
Захарова Н.А., Балаян М.К., Серебрякова О.В., Присяник В.И. Влияние терапии радиоактивным йодом на показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных диффузным токсическим зобом	42
Попов И.С., Неймарк А.И., Газматов А.В. Роль предстательной железы в развитии патоспермии при варикоцеле у подростков	44
Анохова Л.И., Патеюк А.В., Кузник Б.И., Загородняя Э.Д. Сравнительное действие тималина, тимогена и ронколейкина на состояние иммунитета и гемостаза при развитии эндометрита после кесарева сечения	48
Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В., Гончарова Е.В., Морозова Е.И. Кардиогемодинамические нарушения у больных с хроническими гепатитами	51
Реуцкая М.А., Кулинич С.И. Микробиологическое и морфологическое обоснование диагностики и лечения заболеваний вульвы	54
Березников А.В., Конев В.П., Ахмедов В.А., Письменный И.В. Метод судебно-медицинской экспертизы оказания терапевтической помощи больным со стенокардией напряжения	57
Дюрягин Н.М. Создание биологических моделей гистерезисных живых систем костной ткани и надкостницы нижней челюсти	60
Шпрах В.В., Тириков И.В., Михалевич И.М. Факторы риска и способ прогнозирования развития полинейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа	65
Топольницкий Е.Б., Дамбаев Г.Ц. Моделирование и разобщение трахеопищеводного соустья компрессионными устройствами с памятью формы (экспериментальное исследование)	67
Серебрянникова С.Н., Семинский И.Ж., Клименков И.В., Семенов Н.В. Механизмы регуляции клеточных реакций в очаге асептического воспаления	71
Азамов Р.Ш., Трифонова Э.В. Дробление камней в желчном пузыре. Непосредственные и отдаленные результаты	73
Филимонова О.Г., Симонова О.В., Тимин М.В. Динамика психоэмоционального статуса, клинических параметров и показателей качества жизни у больных псориатическим артритом под влиянием терапии тианептином	75
Файзулина Д.Л., Шпрах В.В. Частота, структура и факторы риска цереброваскулярной патологии у женщин, больных системной красной волчанкой	78

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Плотникова Ю.К., Понотова Л.В., Малов И.В. Моделирование Социолого-эпидемиологического риска как основы эффективного управления территориальной системой борьбы и профилактики ВИЧ/СПИД заболевания	83
Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Панферова Е.В., Климова И.Д., Шивит-оол А.А. Распространенность рака молочной железы и медико-демографическая ситуация в регионе Сибири и Дальнего Востока	87

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Малова И.О., Кузнецова Ю.А., Коган Г.Ю., Карноухова О.Г. Микробиологическая характеристика хронического рецидивирующего урогенитального кандидоза в сочетании с кандидозом кишечника	91
Цэгмэд С., Савченков М.Ф., Купул Ж., Оюунчимэг М., Нарантуяа Н. Нутрициологические аспекты рака желудка в Монголии	94
Напрасникова Е.В., Синдыхеева Н.Г. Экологические особенности почвенного покрова лечебно-оздоровительной зоны «Жемчуг»	96
Кириченко Л.В., Баранников В.Г. Минералотерапия заболеваний органов дыхания	99
Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г., Устинова С.И., Педанова Е.А., Чернышева Н.И., Леценко И.А., Борисова Е.В., Голубенко Н.К., Макаревская Н.Ю., Филиппова Л.А., Григоренко О.С. Факторы, предрасполагающие к нарушению фосфорно-кальциевого обмена, и активные метаболиты витамина D у детей грудного возраста	101

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Левента А.И., Усов Л.А., Семинский И.Ж., Одинац А.Д., Шабатурова О.В., Тимофеева С.А., Кузнецов С.М. Исторические аспекты и современные методологические подходы к поиску новых лекарственных средств на основе растительного сырья из биоразнообразия Байкальской Сибири (к 90-летию кафедры фармакологии ИГМУ)	105
Момот Т.В., Кушнерова Н.Ф., Фоменко С.Е. Влияние экстракта из калины на метаболические реакции печени при интоксикации сероуглеродом	111
Бальхаев И.М., Шантанова Л.Н., Иванова И.К. Оценка актопротекторной активности растительного средства «Полифитотон»	114
Зыкова И.Д., Ефремов А.А. Макро- и микроэлементы надземной части <i>Panzeria Lanata (L.) Bunge</i>	116

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Садыхов М.И., Нугуманов А.Г. Сравнительная оценка протезирования больных полными съемными акриловыми протезами	119
Слизовский Г.В., Масликов В.М., Гюнтер В.Э., Щеголев В.Е., Титов М.В., Кужеливский И.И., Алтыбаев С.Р. Хирургическое лечение воронкообразной деформации грудной клетки у детей с применением материалов из никелида титана	122
Пинский С.Б., Белобородов В.А. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа	124
Хакимова И.И., Акулова Е.М. Клинический случай криоглобулинемического васкулита в практике врача-невролога	127
Толмачева О.П., Умнова С.Ю., Урсуленко Е.В., Мартынович Н.Н., Кикина Е.И. Панникулит Пфейфера-Вебера-Крисчена у девочки с миелобластным лейкозом	129
Дэлгэрэх Ц., Гончигсурэн Д., Лхагвасурен Ц. Ультразвуковая диагностика рака щитовидной железы	131
Леушина Е.А., Симонова О.В. Применение диацереина у больных гонартрозом	133
Швецова Е.А., Калягин А.Н., Горяев Ю.А. Проблема применения диуретиков в лечении хронической сердечной недостаточности у больных с подагрой	136

ПЕДАГОГИКА

Молоков В.Д., Самойлова О.П. Значимость педагогического общения для студентов на практическом занятии	139
Жукова Е.В., Погорелова И.Г., Калягин А.Н. Современные педагогические технологии в медицинском образовании	140

РЕЦЕНЗИИ

Усов Л.А., Бочарова Г.И. Вредное издание. Рецензия на брошюру А.П. Жмуркова и соавт. «Ядовитые растения Алтайского края» (Барнаул, 2007)	144
--	-----

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© ГОРИН В.С., МАТВЕЕВА И.В., ДРЕМОВА И.В., ПОПОВА Ж.Ю., ЧЕРНЯКИНА О.Ф. — 2011
УДК 618.7-002

РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПУЭРПЕРИЯ

Виктор Сергеевич Горин¹, Ирина Владимировна Матвеева²,

Ирина Витаута Дремова³, Жанна Юрьевна Попова², Ольга Федоровна Чернякина⁴

¹Новосибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.О. Маринкин;

²Городская клиническая больница №25 г.Новосибирска, гл. врач — д.м.н. В.С. Астраков;

³Клинический родильный дом №2 г.Новосибирска, гл. врач — И.В. Дремова;

⁴Центр планирования семьи и репродукции, гл.врач — О.Ф.Чернякина

Резюме. В обзоре представлены современные сведения о роли иммунной системы в патогенезе послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний. Убедительно показана значимость иммунологических факторов в генезе развития послеродовой инфекции. Приведены сведения, показывающие значимость иммунологических методов в диагностике и прогнозировании осложнений послеродового периода. Рассмотрены методы иммунокоррекции у женщин групп высокого инфекционного риска и при лечении родильниц с осложненным течением послеродового периода.

Ключевые слова: послеродовый эндометрит, иммунитет, иммунокоррекция.

THE ROLE OF IMMUNE SYSTEM IN PATHOGENESIS OF PUERPERIUM PYOINFLAMMATORY DISEASES

V.S. Gorin¹, I.V. Matveeva², I.V. Dremova³, O.F. Cherniakina⁴, Z.Y. Popova²

¹Novosibirsk State Medical University, ²Novosibirsk Municipal Hospital №25,

³Novosibirsk Municipal Maternity Home №2, ⁴Novosibirsk Center of Family Planning and Reproduction)

Summary. The present-day knowledge of immune system role in pathogenesis of postnatal pyoinflammatory diseases is presented in the review. The importance of immunological factors in genesis of development of a postnatal infection has been convincingly shown. The data showing the importance of immunological methods in diagnostics and forecasting of complications in postnatal period has been presented. The immunocorrection methods in the women with high infectious risk and in the treatment of maternity patients with complicated course of postnatal period have been considered.

Key words: puerperal endometritis, immunity, immunocorrection.

Послеродовые инфекционно-воспалительные заболевания в акушерстве до сих пор являются окончательно не решенной проблемой. Проблему послеродовых инфекций в акушерском стационаре, казалось бы, можно решить на основе использования современных технологий ведения беременности, родов и послеродового периода, проведения рациональной антибиотикопрофилактики. Однако, пуэрперальная инфекция продолжает устойчиво занимать лидирующее положение в структуре причин материнской заболеваемости, составляя от 13,3 до 54,3% всех заболеваний пуэрперии, и занимая 2-4 место в структуре материнской смертности (МС) [1,10,11,12,21,27,46,47,51,50].

По современным данным, основными причинами не снижающегося уровня гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) являются: изменение видового состава микробной флоры, частое выделение микробных ассоциаций с более выраженными патогенными свойствами, формирование новых штаммов микроорганизмов с повышенной вирулентностью и антибиотикорезистентностью, нередко проявление госпитальной инфекции как возбудителя осложнений, перераспределение значимости предрасполагающих факторов в связи с ростом оперативных вмешательств в родах, широкое внедрение антибиотиков и нередко их нерациональное использование, а также снижение иммунологической реактивности женского организма во время беременности и в послеродовом периоде [1,2,5,7,8,15,19,25,26,32,35,37,43,45,55,60].

Возникновение и развитие послеродовых ГВЗ зависит от взаимодействия двух основных систем — макро- и микроорганизма [2,11, 27,45,48,42,53]. Часто указанная патология возникает при инфицировании на фоне снижения иммунологической реактивности организма. Наряду с вирулентностью возбудителей, массивностью заражения, состоянием входных ворот и первичного очага инфекции, решающее значение в

реализации воспалительного процесса имеет состояние иммунологической толерантности. Нормальная репродуктивная функция у фертильных женщин возможна благодаря наличию иммунных барьеров и гармоничному функционированию иммунорегуляторных механизмов. Воздействие антигенов трофобласта и плода в период гестации вызывают разные типы иммунного ответа. Ключевой чертой женской иммунной системы во время беременности является способность к развитию иммунной толерантности. В связи с этим, антигенное воздействие через слизистые оболочки может эффективно индуцировать иммунную супрессию, что может сыграть негативную роль в развитии послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений [45,48]. У здоровых женщин во время беременности и в ранние сроки послеродового периода наблюдается транзиторный частичный иммунодефицит (уменьшение абсолютного числа В-лимфоцитов и «нулевых» клеток — больших гранулярных лимфоцитов, снижение пролиферативной активности лимфоцитов, концентрации иммуноглобулина G (IgG) в сыворотке крови), восполнение которого происходит лишь к 5-6-му дню послеродового периода, после кесарева сечения (КС) — к 10-му дню [19,27,53,55]. Нарушение клеточного и гуморального иммунитета обуславливает повышенную чувствительность к инфекции и создает предпосылки для активации микрофлоры.

В настоящее время в осуществлении защиты макроорганизма от инфекции большое значение придается кооперации клеточного и гуморального иммунитета, а также неспецифическим факторам защиты с нормальной микрофлорой [2,25]. Ф.И.Ершовым и соавт. [16], в своих работах отмечено, что одним из основных средств защиты организма от вирусных и бактериальных инфекций является его собственная система интерферона (ИФН), направленная на сохранение гомеостаза. Основные эффекты ИФН можно разделить на проти-

вовирусные, антимикробные, иммуномодулирующие. Такая универсальность ИФН делает его важнейшим фактором неспецифической резистентности организма [13,17,19].

Многие исследователи на протяжении десятилетий пытаются найти достоверные причины развития послеродового эндометрита (ПЭ) и скрытые механизмы нарушения защиты организма от пуэрперальной инфекции. По мнению Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько [49] этой причиной является нарушение клеточного и гуморального иммунитета в виде снижения CD3 и В-лимфоцитов, выраженного снижения CD4-лимфоцитов, IgG и IgM, IgA, а также фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса по сравнению со здоровыми роженицами [48,49].

Ряд авторов оценивали интерфероновый статус по способности лейкоцитов индуцировать α -ИФН и γ -ИФН, изучали гуморальный иммунитет по количеству В-лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови, количественные и функциональные показатели клеточного иммунитета и фагоцитоза [2,12,14,35,47]. На основании полученных данных, ГВЗ послеродового и послеоперационного периодов, авторы рассматривают как проявление вторичного комбинированного иммунодефицита, который характеризуется сочетанной недостаточностью Т— и В-систем иммунитета, угнетением неспецифических факторов защиты, значительными изменениями интерфероновый статус, отображающего состояние гомеостаза.

По данным Б.Л. Гуртового и соавт. [15], у 126 обследованных рожениц с ПЭ отмечалась выраженная лимфопения, статистически значимое снижение содержания Т-лимфоцитов (CD3) и Т-хелперов (CD4), иммунорегуляторного индекса (соотношение CD4/CD8-лимфоцитов), снижение уровня В-лимфоцитов, иммуноглобулинов G, M, A, снижение фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса, нарушение фагоцитоза в виде снижения интенсивности генерации активных форм кислорода покоящимися и активированными клетками. Выявлена корреляция степени иммунологических нарушений и характера клинического течения ПЭ. Так стёртая форма заболевания протекает с более выраженной лимфопенией, более низкими показателями относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов (CD3 -клеток) и Т-хелперов (CD4), соотношения CD4/CD8-клеток. Угнетение интерферонпродуцирующей способности лейкоцитов, определяемое по значительному снижению α — и γ -ИФН и повышение уровня сывороточного ИФН, свидетельствовало о нарушениях неспецифической резистентности организма рожениц при эндометрите и об остроте воспалительного процесса. Аналогичные результаты при изучении состояния иммунной системы при ПЭ получены другими авторами [2,3,5,14, 19,28,38,47]. Частота ПЭ после КС в 8-10 раз превышает этот показатель при самопроизвольных родах. Значительную частоту послеоперационных инфекционных осложнений И.Н. Коротких и соавт. [25] объясняют частичным иммунодефицитом, возникающим после КС в виде снижения IgG, IgA, повышения IgM, комплемента и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Аналогичные результаты были получены и другими авторами [5,35,37]

Важнейшим механизмом бактерицидности фагоцитирующих клеток является генерация активированных форм кислорода (АФК). По данным Б.Л. Гуртового и соавт. [15], результаты, полученные при исследовании генерации АФК лейкоцитами периферической крови, дают основание считать, что в клетках женщин с ПЭ изменены интенсивность генерации АФК покоящимися и активированными клетками и наблюдаются особенности в регуляции оксидазной активности, связанные с изменениями в активности тирозиновых протеинкиназ и протеинфосфатаз, а также митогенактивируемой протеинкиназы р38. В литературе имеются указания, что степень поражения тканей при инфекционных заболеваниях коррелирует с гиперпродукцией АФК в клетках

нейтрофилами. Дисбаланс в регуляции уровня АФК в клетках и тканях может изменять активность внутриклеточных ферментов, участвующих в передаче сигнала с рецепторов гранулоцитов на эффекторные молекулы, что в конечном итоге приводит к изменению функциональной активности клеток [12]. Перечисленные изменения могут быть одной из причин развития ГВЗ в послеродовом периоде, обуславливать повышенную чувствительность организма к инфекции и создавать предпосылки для активации микрофлоры. В связи с этим возникает вопрос о зависимости эффективности лечения не только от подбора антибактериальных препаратов, но и от реактивности иммунной системы организма, а также о необходимости коррекции её нарушений. Опираясь на эти данные, можно улучшить прогнозирование развития послеродового инфекционного процесса в матке, его течение, выработать тактику лечения таких больных [12,45].

Развитие иммунного ответа и воспалительного процесса происходит при участии цитокинов [5,34,48,49,58,59]. Цитокины представляют класс растворимых пептидных медиаторов иммунной системы, необходимых для её развития, функционирования и взаимодействия с другими системами организма. Они являются белками, вырабатываемыми преимущественно активированными клетками иммунной системы, и лишены специфичности в отношении антигенов. Цитокины осуществляют межклеточные взаимодействия при иммунном ответе, гемопоэзе, воспалении [5,23,48,49]. Более 200 цитокинов объединено в группы, основные из которых составляют интерлейкины (ИЛ), ИФН, факторы некроза опухоли (ФНО), колониестимулирующие факторы (КСФ), хемокины (ХК) и др. В зависимости от воздействия на воспалительный процесс цитокины подразделяются на провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , ИФН- γ) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β). Продуцентами провоспалительных цитокинов являются, в основном, моноциты, макрофаги, Т-клетки и др. Обычно под влиянием внешних факторов, микроорганизмов и их продуктов происходит индукция синтеза цитокинов или усиление их активности. Образованию провоспалительных цитокинов способствуют многие бактериальные продукты: липополисахариды, пептидогликаны клеточной стенки бактерий и др. Для развития воспалительных и иммунных реакций необходима каскадность действия цитокинов [5,23,40,48,49]. В основе острого и хронического воспаления лежит нарушение баланса между синтезом про— и противовоспалительных цитокинов. Выраженный дисбаланс цитокинов ведет к усилению системных и локальных признаков воспаления [5,6,23,58,59]. В покоящейся иммунной системе цитокины практически не продуцируются [5,23,48]. В норме цитокины, образующиеся при первичном иммунном ответе, не поступают в кровотоки [5,23,41,48]. Под влиянием патологических факторов их содержание в сыворотке крови всегда повышается. Например, при интенсивных и длительно текущих воспалительных процессах в крови накапливаются провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α . Закономерным является локальный рост концентраций провоспалительных цитокинов в очагах воспаления, что обеспечивает местный характер действия цитокинов при нормальном течении воспалительных и иммунных процессов. Определение же в периферической крови высоких уровней провоспалительных цитокинов всегда свидетельствует об интенсивных, длительно текущих воспалительных процессах, сопровождающихся генерализованной активацией иммунной системы [5,8,15,23, 41,45, 48, 59]. При повышении концентрации провоспалительных цитокинов в крови (ИЛ-1,ИЛ-6, ФНО α) происходит активация различных систем организма, и начинается острофазовый ответ, который характеризуется лихорадкой, похудением, снижением аппетита, лейкоцитозом, появлением острофазовых белков в сыворотке крови, активацией гиповитаминоза

наловой системы и гемостаза, эндотоксиновым шоком, нарушением функционирования органов [5,23,22,41,48]. Рост уровня провоспалительных цитокинов у родильниц с ПЭ коррелирует со степенью воспалительных изменений в организме [6,17,18,22,23,35,45,49].

В настоящее время появились работы по диагностике воспалительных заболеваний различных органов при помощи определения уровней отдельных цитокинов [5,19,23,35]. Так, Г.Т. Сухих и соавт. [49] изучали параметры провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α) в сыворотке крови и лохиях у родильниц после самопроизвольных родов как возможного теста для определения степени инфекционного риска. По результатам работ Г.Т. Сухих и др. [49] при обследовании 80 родильниц на 2-е сутки после родов, отмечено достоверное повышение уровней провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α в сыворотке крови и лохиях в зависимости от повышения степени риска развития инфекционных осложнений (по шкале оценки степени инфекционного риска). Убедительно доказана диагностическая ценность данного метода в определении степени инфицированности родильниц и ранней диагностики послеродовых осложнений. Установлена достаточно сильная прямая корреляционная связь между степенью риска инфекционно-воспалительных осложнений и изменениями уровней ИЛ-1 β и ФНО α в сыворотке крови и лохиях [6,7,15,49]. Чем выше риск развития послеродовых осложнений, тем более выражены изменения концентраций цитокинов в сыворотке крови и лохиях. Отмечено повышение содержания ИЛ-1 β в 1,8 раз у родильниц со средней степенью инфекционного риска и в 2,1 раза у родильниц с высокой степенью инфекционного риска, повышение ФНО α отмечалось в 2,1 раза и 2,3 раза соответственно [6,49]. Аналогичные результаты получены другими авторами [8,17,23].

В исследованиях С.В. Вдовина и соавт. [11] особенно существенным было изменение в крови ФНО α , концентрация которого возрастала в 2,5 раза у родильниц с ПЭ. Данные изменения могут являться маркерами развития воспалительных осложнений.

С.Б. Крюковский и соавт. [26] при изучении активности интерлейкина-1 (ИЛ-1) в маточных лохиях у родильниц с ПЭ после КС выявили его высокую активность, обладающую высокой степенью корреляции между уровнями активности ИЛ-1 в маточных лохиях и степенью воспалительного процесса в эндометрии. По их мнению, это позволяет считать высокую активность ИЛ-1 в маточных лохиях, маркером ПЭ.

Клинические неоднородные осложнения, в том числе субклинические формы эндометрита, сопряжены с различными адаптивными реакциями. Прежде всего, это реакции иммунного гомеостаза, что во многом определяет клиническое течение осложнений пуэрперии. С.В. Новикова и соавт. [35] провели клинико-иммунологические параллели у 97 родильниц с субинволюцией матки, на основании которых предложены способы диагностики субклинических форм ПЭ по определению провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6) в сыворотке крови, повышение концентрации которых, по-видимому достаточно, чтобы локализовать инфекцию и препятствовать появлению клинических симптомов воспаления. Диагностическими титрами являлись повышенные уровни ИЛ-6 более 4077 пг/мл, ФНО α более 1024 пк/мл, сывороточного ИЛ-4 более 837 пг/мл, спонтанного ИЛ-4 более 51 пг/мл, индуцированного ИЛ-4 более 46 пг/мл в венозной крови в первые 3 суток после родов [32]. При стертой форме ПЭ, и имеющихся симптомах локализованной инфекции, при отсутствии основных симптомов системной воспалительной реакции, повышенные уровни ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-4 в сыворотке крови указывают на изменение иммунного гомеостаза и воспалительные процессы в матке.

Т.Е. Белокриницкая и соавт. [8] оценивали уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-8

и ФНО α) на 1-е и 7-е сутки пуэрперального периода у родильниц с ПЭ и здоровых родильниц. На 7-е сутки у больных с ПЭ было резко повышено содержание всех изучаемых интерлейкинов. Так, наиболее выраженные сдвиги концентраций этих факторов отмечены для ИЛ-1 α в 20 раз, ФНО α в 12 раз. В 1,5 раза повышалось содержание ИЛ-1 β и в 3,5 раза — ИЛ-8. По мнению этих авторов, рост уровня провоспалительных цитокинов у родильниц с ПЭ коррелирует со степенью воспалительных изменений в организме и может служить как критерием его доклинической диагностики, так и тестом для прогнозирования исхода заболевания [8,9].

Послеродовые воспалительные заболевания сопровождаются изменениями практически всех компонентов иммунной системы: фагоцитоза, гуморального и клеточного иммунитета, факторов неспецифической резистентности. Поэтому, патогенетически обоснованно применение иммуностимулирующих средств и методов. Дифференцированную коррекцию иммунного гомеостаза можно рассматривать в качестве существенного резерва профилактики и терапии осложнений пуэрперии.

Для иммунокоррекции целесообразно использовать терапию синтетическими аналогами тимуса; заместительную терапию проводить с внутривенным введением иммуноглобулина, использовать интерферон, рекомбинантный интерлейкин-2, индукторы синтеза интерферона (полиоксидоний, ликопид и др.) [3,4,16, 25,29,36,38,40]. Применением иммуностимулирующих препаратов, таких как миелопид, декарис, спленин, Т-активин, тилерон, галавит, виферон-3 направлено на коррекцию функционального состояния отдельных эффекторных звеньев иммунной системы [2,12,17,19,27,38]. Для повышения защитных сил и нормализации показателей интерфероновой статуса у родильниц с эндометритом в комплексе традиционных лечебных мер используются индукторы интерферона — ридостин [2,12,14,17] и амиксин [2,23]. В результате применения амиксина Аль-Халав Салах Един и соавт. [2] отмечали повышение уровня В-лимфоцитов, CD4, иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), низкие значения которого были обусловлены снижением уровня Т-хелперов. Амиксин способствовал снижению сывороточного ИФН, повышению уровня α -ИФН и γ -ИФН, увеличению иммуноглобулинов М, А, G, восстановлению соотношения субпопуляций Т- лимфоцитов. Амиксин в комплексе лечебных мероприятий, способствовал нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета к 5-му дню лечения [2]. А.Н. Кутеко и соавт. сообщили об использовании при лечении ПЭ ридостина [28]. Ридостин является индуктором интерферонов и стимулирует синтез различных его типов, активизирует Т-клеточный и гуморальный иммунитет, фагоцитоз. При использовании ридостина нормализовались показатели ИФН-статуса. Наиболее перспективным по мнению Ковальчук Л.В. и соавт. [24], являются препараты последнего поколения, обладающие выраженным эффектом на фагоцитарную систему иммунитета: ликопид, полиоксидоний, рекомбинантные цитокины типа β -лейкина.

Изучая возможности иммуностимуляции при инфекционных осложнениях у родильниц, впервые установлено выраженное иммуностимулирующее действие препарата — дибикор, действующим началом которого является таурин, представляющий сульфаминокислоту. Под влиянием дибикора происходило восстановление иммунной реактивности организма родильниц [43].

Л.И. Анохова и соавт. [3] сообщают об эффективности применения внутривенно однократно (капельно) при ПЭ ронколейкина, являющегося лекарственной формой рекомбинантного ИЛ-2 — одного из центральных регуляторных цитокинов иммунной системы. Это мощный активатор Т-лимфоцитов, регулирующий пролиферацию и дифференцировку этих клеток. ИЛ-2

способен активировать при определенных условиях моноциты, макрофаги, В-лимфоциты и естественные киллеры.

Большое внимание уделяется вопросам профилактики послеродовых ГВЗ, развитие которых в значительной мере определяется состоянием иммунной системы организма. Многие авторы отдают предпочтение препаратам и методам, влияющим на иммунный статус беременных и рожениц (иммуномодуляторы, внутривенное УФ-облучение крови, облучение тканей гелий-неоновым лазером во время операции и др.) [16,12,22,24,25,28,31,33,36,38,40,42]. Родильницам, группы высокого инфекционного риска, с целью профилактики инфекционных осложнений применяли препарат с иммуномодулирующим действием — кипферон с 1 дня после родов, по 1 суппозиторию 2 раза в день ректально в течение 5-6 дней. При изучении изменения параметров клеточного, гуморального иммунитета, состояния интерферонового статуса, доказана эффективность применения кипферона [38].

По данным А.М. Кадыкова и соавт. [18], применение иммуномодулятора иммунофана у родильниц с высоким риском ГВЗ после кесарева сечения в сочетании с антибиотикопрофилактикой улучшает течение послеоперационного периода с быстрым восстановлением клеточного метаболизма нейтрофилов и моноцитов.

И.Н. Коротких и соавт. [25] после абдоминального родоразрешения проводили внутривенное лазерное облучение крови в сочетании с озонотерапией. Основываясь на показатели гуморального иммунитета, авторы предполагают, что предложенная методика оказывала иммунокорригирующее влияние и может использоваться в комплексной профилактике инфекционных осложнений после кесарева сечения.

В литературе имеются сообщения об использовании с целью профилактики ГВЗ у родильниц суперлимфа. Суперлимф представляет собой комплекс естественных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО, трансформирующий фактор роста β [39,40]. Он предназначен для местного применения и является практически первым цитокиновым препаратом для локальной иммунокоррекции. Предложены различные методики применения суперлимфа в послеоперационном периоде у родильниц [17]. Так Е.А.Пальчик и соавт. [39,40] сообщили об эффективности профилактики ГВЗ после кесарева сечения с помощью сочетания внутриматочной (или на область послеоперационной раны) квантотерапией и локальной иммунокоррекции суперлимфом с периоперационной антибиотикопрофилактикой.

Учитывая вовлечение всех регулирующих систем организма в ответ на внедрение инфекции, на современном этапе представляется перспективным рассмотрением патогенеза послеродовых осложнений с позиций реакции организма как проявления начальной стадии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [8,44,45,49]. При определении ФНО α — одного из провоспалительных цитокинов показало, что его содержание изменяется параллельно эндотоксину. Превышение концентрации интерлейкинов, наиболее ранних маркеров ССВО, достигают 36-50% при физиологической беременности с первого триместра.

Уже при неосложненной беременности регистрируется ССВО, когда некоторые цитокины поступают в кровоток, но вследствие малой агрессивности агента эндотелиальная функция сохранена и процесс остается компенсированным. Вначале ССВО основу реакции составляет активация цитокинами макрофагов, тромбоцитов и гормона роста. Развитие реакции регулируется взаимодействием цитокинов и их антагонистов. При небольшой агрессивности иницирующего агента (физиологическая беременность) активность цитокинов уравнивается их антагонистами и процесс останавливается на этой фазе. При преобладании активности цитокинов процесс прогрессирует, в кровотоке возрастает содержание острофазных белков и цитокинов, возрастает ФНО и содержание эндотоксина, синдромная воспалительная реакция приобретает генерализованный характер. Развитие эндотоксикоза, выраженное углубление иммуносупрессии, нарушение нейро-эндокринной регуляции, повреждение сердечно-сосудистой, иммунной, эндокринной и других систем организма в результате медиаторных нарушений (эндотоксин, цитокины, гистамин, эйкозаноиды, свободный кислород выделяются вследствие воспалительной реакции в очаге инфекции), свидетельствуют о развитии ССВО. Возбудители инфекции запускают цитокиновый каскад; если очаг санировать не удастся, защитная реакция организма в случае сепсиса оказывается чрезмерной [21,45,48,49,52,59]. Представление патогенеза инфекционных осложнений как проявление ССВО позволяет рекомендовать существенные дополнения в комплекс лечебных мероприятий. Эффективные методы лечения, сорбционная терапия, иммунокоррекция, способствуют совершенствованию лечения. Одновременное воздействие на очаг инфекции и уменьшение медиаторов воспаления с помощью дискретного плазмафереза в сочетании с хирургическим лечением, антибиотиками и инфузионной терапией у больных акушерским сепсисом позволило снизить летальность в 4 раза [36,51,54,55,56]. В группе реанимационных больных с септическими осложнениями в комплекс интенсивной терапии включался среднеобъемный дискретный плазмаферез (с удалением 50% ОЦП) в сочетании с экстракорпоральной иммунотерапией ронколейкином 2 и экстракорпоральной антибиотикотерапией. При этом, лечение было рассчитано на преодоление иммунопарализиса, возникшего вследствие хаотической выработки провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. У всех больных критического состояния на фоне комплексной терапии в течение 3-7 суток регрессировали, что доказывает высокую клиническую эффективность предлагаемых методов [11,30,45,57,59].

Таким образом, послеродовые гнойно-воспалительные осложнения сопровождаются изменениями практически всех компонентов иммунной системы: гуморального и клеточного иммунитета, факторов неспецифической резистентности, фагоцитоза. Это требует дальнейших исследований с целью разработки новых методов лечения и профилактики ГВЗ у родильниц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. / Под ред. Г.М. Савельева, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих — 3-е изд., испр. и дополн. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 434-451.
2. Аль-Халаф Салах Еддин, Кутеко А.Н., Стрижова Н.В. Послеродовый эндометрит. Оптимизация лечения. // Акушерство и гинекология. — 2002. — №1. — С. 16-19.
3. Анохова Л.И., Загородняя Э.Д., Иозефсон С.А. Использование ронколейкина при эндометрите после кесарева сечения. // Матер. 6-го Росс. форума «Мать и дитя». — М., 2004. — С. 16-17.
4. Басиладзе Е.Н., Орджоникидзе Н.В., Логинова Н.С., Королева Т.В. Состояние интерферонового статуса и оценка профилактической эффективности кипферона у родильниц

- с высоким риском послеродовых осложнений // Матер. 9-го Росс. научн.форума «Мать и дитя». — М., 2007. — С. 20-21.
5. Басиладзе Е.Н. Послеродовые инфекции: патогенез, диагностика, лечение // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2008. — №5 (7). — С. 68-72.
6. Басиладзе Е.Н., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В. Клинико-иммунологические критерии пуэрперия у родильниц с высоким инфекционным риском. // Проблемы репродукции. — 2011. — №2. — С. 96-99.
7. Басиладзе Е.Н. Послеродовой период — клинико-иммунологические и профилактика инфекционных осложнений у родильниц: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2011. — 24 с.

8. Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А. Роль цитокинов в регуляции реакции иммунитета, гемостаза и неспецифической резистентности у рожениц с послеродовыми эндометритами. // Вестник Росс. ассоциации акушеров— гинекологов. — 1998. — №1. — С. 22-25.
9. Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А. Провоспалительные цитокины в ранней диагностике эндометритов после кесарева сечения. // Клин. лаб. диагностика. — 1999. — №4. — С.33-35.
10. Биштави Ала Халед. Значение детоксикации в комплексной терапии послеродового эндометрита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 22 с.
11. Вдовин С.В., Селихова М.С. Патогенетические механизмы развития инфекционных осложнений после родов. // Матер. 8-го Росс. научн. форума «Мать и дитя». — М., 2006. — С. 60.
12. Воскресенский С.Л., Федорков А.Ч. Уровни цитокинов TNF и IL в цервикальной слизи во время беременности и родов. // Матер. 9-го Росс. научн. форума «Мать и дитя». — М., 2007. — С.43.
13. Горин В.С. Белки беременности и макроглобулины в оценке течения неосложненного послеродового периода и при развитии локализованных форм послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1996. — 48 с.
14. Горин В.С., Серов В.Н., Бирюкова Л.А., Степанов В.В. Оптимизация диагностики и лечения послеродового эндометрита // Росс. вестник акушера— гинеколога. — 2009. — Т.9. №1. — С. 21-29.
15. Гуртовой Б.Л., Ванько Л.В., Касабулатов Н.М. и др. Клинико-иммунологические особенности родильниц с послеродовым эндометритом. // Акушерство и гинекология. — 2006. — №1. — С. 30-34.
16. Еришов Ф.И., Тазулахова Э.Б. Система интерферона в норме и при патологии. — М., 1996. — 222с.
17. Инфекции в акушерстве и гинекологии. / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 462 с.
18. Кадыков А.М., Вдовин С.В., Галимзянов Х.М., Вишневецкая И.Ф. Влияние иммунофана на метаболическую активность микромакрофагов крови у беременных с высоким риском гнойно-септических осложнений. // Матер. 5-го Росс. форума «Охрана здоровья матери и ребенка». — М., 2003. — С.115.
19. Касабулатов Н.М., Ванько Л.Е., Логинова Н.С. Интерфероны как важный фактор иммунорезистентности организма родильниц с послеродовым эндометритом // Матер. 5-го Российского форума «Мать и дитя». — М., 2003. — С. 89.
20. Касабулатов Н.М. Иммунологические аспекты послеродового эндометрита. // Журнал Росс. общества акушеров-гинекологов. — 2005. — №2. — С. 17-20.
21. Касабулатов Н.М., Орджоникидзе Н.В., Верясов В.Н. TN1 и TN2-типы иммунного ответа у женщин с послеродовым эндометритом. // Матер. 9-го Росс. научн. форума «Мать и дитя». — М., 2007. — С.110-111.
22. Касабулатов Н.М., Басиладзе Е.Н., Орджоникидзе Н.В. и др. Профилактика послеродовой инфекции с использованием комплексного иммуноглобулинового препарата // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. -2008. — №3 (7). — С.35-39.
23. Кочиева С.К., Чернуха Е.А., Короткова Н.А. и др. Актуальные вопросы послеродового периода // Акушерство и гинекология. — 2002. — №1. — С. 6-8.
24. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Рубакова Э.И. Система цитокинов: Учебное пособие. — М.: РГМУ, 2000. — 64 с.
25. Коротких И.Н., Гарианина Н.В., Мазуренко Л.Н., Садова Л.И. Влияние немедикаментозных способов профилактики инфекционных осложнений абдоминального родоразрешения на показатели гуморального иммунитета // Матер. 5-го Росс. форума «Охрана здоровья матери и ребенка». — М., 2003. — С. 137-138.
26. Крюковский С.Б., Иванян А.Н., Мешкова Р.Я., Иванова Т.П. Применение эндогенных иммуномодуляторов в профилактике и диагностике гнойно-септических осложнений после кесарева сечения. // Актуальные вопросы инфекций в акушерстве и гинекологии: Тез. докл. Всеросс. научно-практ. конф. ассоциации акуш.-гин. — СПб., 1998. — С.164-165.
27. Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Анкирская А.С., Антонов А.Г. Актуальные проблемы антимикробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии. // Акушерство и гинекология. — 2004. — №1. — С. 3-6.
28. Кутеко А.Н., Гавриленко А.С., Стрижова Н.В. Состояние интерферонового статуса при послеродовом эндометрите и влияние на него индуктора интерферона — ридостина // Матер. 5-го Росс. форума «Мать и дитя». — М., 2003. — С.126-127.
29. Левкович М.А. Современные представления о роли цитокинов в генезе физиологического и патологического течения беременности. // Росс. вестник акушера-гинеколога. — 2008. — Т. 7. №3. — С. 37-40.
30. Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии. / Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. — 3-е изд., испр. и дополн. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 136-170.
31. Летуших А.А., Бутова Е.А., Пищенко А.Н. Первичное иммунологическое обследование родильниц с ранами промежности как критерий оценки течения раневого процесса при лечении медицинским озоном. // Актуальные вопр. соврем. медицины: Сб. науч. работ молодых учен. — М., 2001-2002. — №1(1). — С.10-12.
32. Лысенко К.А., Щетинина Н.С., Пырегов А.В. Тютюнник В.Л. Дифференцированный подход к профилактике гнойно-воспалительных заболеваний после кесарева сечения // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. — Красноярск, 2006. — Вып. 13. — С. 88-95.
33. Матвеева Н.К., Сафронова В.Г., Ванько Л.В. и др. Оценка функциональной активности лейкоцитов на системном и локальном уровнях при инфекционно-воспалительных заболеваниях к родильниц // Матер. I Межд. семинара «Инфекция в акушерстве и перинатологии». — М., 2007. — С.99-100.
34. Никитина Л.А., Демидова Е.М., Радзинский В.Е. и др. Роль матричных белков, цитокинов и факторов ангиогенеза маточно-плацентарного комплекса в регуляции имплантации и плацентации. // Акушерство и гинекология. — 2007. — №3. — С.5-9.
35. Новикова С.В., Тареева Т.Г., Федотова А.В. и др. Осложнения пуэрперия в современных условиях и способы их доклинической диагностики. // Росс. вестник акушера-гинеколога. — 2007. — №5. — С.56-59.
36. Новикова О.Н. Методы экстракорпоральной гемокоррекции в профилактике и лечении послеродовых инфекционных заболеваний у женщин с длительным безводным периодом и хориоамнионитом в родах. // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Барнаул, 2003. — 22 с.
37. Орджоникидзе Н.В., Мешалкина И.В. Современные представления о гнойно-воспалительных осложнениях у родильниц. // Журнал Росс. общества акушеров-гинекологов. — 2006. — №3. — С. 18-20.
38. Орджоникидзе Н.В., Касабулатов Н.М., Басиладзе Е.Н. Профилактика послеродового эндометрита у родильниц с высоким инфекционным риском с применением препарата кипферон. // Матер. 8-го Росс. форума «Мать и дитя». — М., 2006. — С.187.
39. Пальчик Е.А., Шустова О.Л., Пехото О.К. и др. Локальная иммунокоррекция в сочетании с квантотерапией в профилактике гнойно-септических осложнений после кесарева сечения. // Матер. 5-го Росс. форума «Мать и дитя». — М., 2003. — С. 163.
40. Пальчик Е.А., Шустова О.Л., Снимщикова И.А. и др. Цитокинотерапия в сочетании с низкоэнергетическим лазером в профилактике гнойно-септических осложнений после кесарева сечения. // Матер. 5-го Росс. форума «Охрана здоровья матери и ребенка». — М., 2003. — С. 213-214.
41. Пальцев М.А. Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях. // Архив патологии. — 1996. — №58(6). — С.3-7.
42. Пекарев О.Г. Современные принципы профилактики и лечения острых неспецифических послеабортных и послеродовых метрозэндометритов. // Учебно-метод. пособие. — Новосибирск: Сибмедиздат, 2004. — 28 с.
43. Селихова М.С. Применение дибикора при лечении послеродового эндометрита // Матер. 9-го Росс. научного форума «Мать и дитя». — М., 2007. — С. 227-228.
44. Селихова М.С. Значение уровня эндотоксина и противовоспалительных цитокинов в прогнозировании инфекционных осложнений после родов. // Матер. 9-го Росс. науч. форума «Мать и дитя». — М., 2007. — С. 228-229.
45. Серов В.Н. Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа. // Матер. 7-го Росс. научн. форума «Мать и дитя». — М., 2005. — С. 229-230.
46. Серов В.Н. Пути снижения акушерской патологии. // Акушерство и гинекология. — 2007. — №5. — С. 8-12.
47. Стрижова Н.В., Кутеко А.Н., Гавриленко А.С. Сходство и различия субинволюции матки и послеродового эндометрита. // Акушерство и гинекология. — 2005. — №1. — С.30-34.
48. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. — М.: Изд-во РАМН, 2003. — 400 с.
49. Сухих Г.Т., Федорова Т.А., Орджоникидзе Н.В. и др.

Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и ложах у рожениц после самопроизвольных родов. // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2005. — №2. — С. 56-58.

50. Токова З.З., Мекшиа Ю.В. Материнская смертность в Российской Федерации // *Матер. 7 Росс. научн. Форума «Мать и дитя»*. — М., 2007. — С. 257.

51. Чернуха Е.А. Нормальный и патологический послеродовой период — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 272 с.

52. Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides an underappreciated benefit in the treatment of communiti-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? // *Antimicrob. Cyevothor*. — 2005. — Vol. 55. — P. 10-21.

53. Barbut F., Carbonne B., Truchot F., et al. Surgical site infections after cesarean section: results of a five-year prospective surveillance // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* — 2004. — № 5. — P.76-81.

54. Black P.N. Anti-inflammatory effects of macrolide an-

tibiotics // *Eur. Respir. J.* — 1997. — Vol. 10. — P. 71-72.

55. Gibbs R.S. Postpartum infections // *Obstetrics and gynecology*. — 1999. — Vol. 5. №3. — P. 56-61.

56. Fernandez H. Antibiotic prophylaxis in cesarean section and voluntary termination in pregnancy // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* — 1994. — Vol. 13. — № 5. — P.128-134.

57. Huang S.S., Yokoe D.S., Hinrichsen V.L., et al. Impact of intensive care until surveillance cultures and resultant barrier precautions on hospital-wide methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia // *Clin. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 43(8). — P. 971-978.

58. Nicola N.A. Guidebook to Cytokines and their Receptors. — Oxford, 1994. — 176 p.

59. Reisenberger K., Egarter C., Knofler M., et al. Cytokine and prostaglandin production by amnion cells in response to the addition of different bacteria. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 78(1). — P. 50-53.

60. Remadi S., Find V., Ismail A. Herpetic endometritis after pregnancy // *Pathol. Res. Pract.* — 1995. — Vol. 191, №1. — P. 31-34.

Информация об авторах: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, раб. тел. (383)-222-22-86, e-mail: docgorin@mail.ru Горин Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор, Матвеева Ирина Владимировна — врач акушер-гинеколог, заместитель главного врача, e-mail: irma.dok96@yandex.ru Чернякина Ольга Федоровна — врач акушер-гинеколог, главный врач, Дремова Ирэна Витауто — главный врач, Попова Жанна Юрьевна — врач акушер-гинеколог.

© ПОЛИВАНОВА Т.В. — 2011

УДК: 616.33/34(-17)

ВОПРОСЫ ФОРМИРОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У НАСЕЛЕНИЯ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

Тамара Владимировна Поливанова

(НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, директор — д.м.н., член-корр. РАМН, проф. В.Т. Манчук, отделение соматического и психического здоровья детей, руководитель — д.м.н., проф. С.Ю. Терещенко)

Резюме. В обзоре обобщены данные научных исследований об особенностях распространенности и клинического течения основных нозологических форм гастродуоденальной патологии у взрослого и детского населения, проживающего в экстремальных, экологических условиях Крайнего Севера. Риск утраты здоровья населения Севера в значительной степени зависит от фенотипических особенностей организма. Это формирует особенности показателей распространенности различных форм патологии гастродуоденальной зоны и ее структуры у коренного и пришлого населения северных регионов. Установлено своеобразие течения заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *H. pylori* инфекцией в этнических популяциях населения Севера.

Ключевые слова: патология, желудок, популяции, взрослые, дети, Север, этнос.

THE PROBLEMS OF FORMATION AND CLINICAL COURSE OF GASTRODUODENAL TRACT DISEASES IN THE POPULATION OF EXTREME NORTH

T.V. Polivanova

(State Scientific Research Institute for Medical Northern Problems of Siberian Division of RAMS, Krasnoyarsk)

Summary. The review summarizes the data of scientific research in the sphere of prevalence and clinical course of main nosologic forms of gastroduodenal pathology in adults and infants, living under ecological conditions of the Extreme North. The risk of health deprivation in North population depends to the great extend on the phenogentotype characteristics of an organism. This is the forming factor for the features of prevalence of different forms of pathology of gastroduodenal tract and its structure in aliens and natives of northern regions. We observed the specific features in the course of stomach and duodenum diseases, associated with *H. pylori* in ethnic populations of the North.

Key words: stomach, pathology, populations, adults, children, ethnoses.

Крайний Север — это территория, которая согласно рекомендациям Женевской конференции расположена севернее полярного круга и составляет 64,0% территории России и является наиболее неблагоприятной географической зоной для проживания человека [1]. В этой связи изучение вопросов сохранения здоровья населения северных регионов наиболее актуально для российских клиницистов и исследователей. Особая актуальность данной проблемы связана с постоянными миграционными процессами населения в северные территории, в связи с освоением богатых недр Севера.

Под воздействием неблагоприятных факторов внешней среды биологическая система способна переорганизовываться (адаптироваться). Адаптация по своей первичной выраженности более значима для пришлого

населения Севера. В процессе адаптации функциональные системы изменяют свою морфофункциональную деятельность с генеральной целью — поддержания постоянства внутренней среды организма [2]. Механизмы индивидуальной адаптации имеют генетическую природу, на основе унаследованных норм реагирования реализуются через контролируемые геномом изменения биосинтеза и клеточного метаболизма [15]. Развитие механизмов адаптивной перестройки в эволюционном плане происходит на популяционном уровне [21]. Адаптация, являясь одним из фундаментальных явлений в экологии человека, по своей первичной выраженности большое значение имеет для пришлого населения Севера. Экологическая адаптивность и экологическая патология отражают характеристику коренного населе-

ния. Северные популяции несут уникальность приобретенных в процессе эволюционного отбора адаптивно-наследственных свойств, позволяющих им наиболее оптимально переносить весь комплекс экстремальных, экологических условий северных территорий. Однако у коренного населения возникла необходимость адаптации к бурному урбанизационному влиянию [17].

Желудочно-кишечный тракт играет ключевую роль в адапционном процессе, поскольку на Крайнем Севере увеличивается потребность организма в энергетических и пластических веществах, необходимых для поддержания его гомеостатических параметров. Это осуществляется посредством перестройки функциональной деятельности всего желудочно-кишечного тракта и, в первую очередь, желудка [16]. Коренное население, находящееся на традиционном питании, основой последнего является употребление мяса, рыбы в сыром и полусыром виде, более адекватно обеспечивает поступление в организм необходимых, пищевых ингредиентов, в частности витаминов [24].

Кроме адапционной перестройки секреции желез к характеру пищи, желудок принимает участие в приспособительных реакциях, с целью поддержания как внутренней, так внешней среды организма, влияние которых порой опосредовано через другие системы. Установлено, что при нахождении человека в условиях низких температур отмечается снижение секреторной функции желудка, уменьшается количество выделяемого секрета, а также количество свободной соляной кислоты и пепсина, замедляется эвакуация желудочного содержимого, возникает комплекс диспепсических нарушений [18].

Помимо этого в экологических условиях Крайнего Севера увеличиваются патологические состояния в организме, патогенетическая роль которых в формировании заболеваний гастроудоденальной зоны общепризнана: это психоэмоциональная перегрузка, сопровождающаяся увеличением числа лиц с депрессивными и тревожными расстройствами [6, 13], микроэлементозы [12], тканевая гипоксия [5, 7] и др.

Хронические заболевания гастроудоденальной зоны относятся к числу ведущих в общей заболеваемости, как коренного, так и, в большей степени, пришлого населения Севера. Так, крупномасштабными, сравнительными исследованиями по изучению вопросов формирования патологии желудочно-кишечного тракта у жителей Восточной Сибири, выявлено увеличение распространенности практически всех форм патологии желудочно-кишечного тракта среди взрослого пришлого населения (диспепсии, гастрита, язвенной болезни, онкологических заболеваний желудка) с юга на север [19].

В клинико-морфологических проявлениях и структуре гастроудоденальной патологии у коренного и пришлого населения Северных регионов устояны существенные различия [20, 22, 23]. В этой связи, этнический аспект занимает особое место в северной гастроэнтерологии [19]. Отмечено, что у коренных жителей Севера специфика клинических проявлений язвенной болезни, как впрочем, и хронического гастрита заключается в том, что заболевания у большинства пациентов протекают в виде постоянного рецидивирования, без выраженных симптомов манифестации заболевания [8, 19]. При этом получены убедительные данные о меньшей заболеваемости северных народов эрозивно-язвенными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки, объяснение чего авторы видят в наиболее оптимальном функциональном состоянии защитных механизмов желудка у коренных жителей Севера [8]. В частности, среди патогенетических механизмов, формирующих специфику структуры гастроудоденальной патологии у жителей коренного и пришлого населения Крайнего Севера, рассматриваются особенности секреторной функции желудка. Представители северных этносов имеют более высокие показатели кислотности в теле желудка, что позволяет обеспечивать более эффек-

тивное переваривание мясной пищи, которая является основой питания коренных жителей. Однако функциональное состояние антрального отдела желудка у коренного населения характеризуются многократно более эффективным ощелачиванием кислого содержимого желудка, чем у пришлых жителей Севера [19].

Открытие в 1980-х годах *Helicobacter pylori* и установление этиологической ее роли в формировании заболеваний гастроудоденальной патологии, вызвало естественный интерес к изучению ассоциации инфекции с различными формами патологии у представителей коренного и пришлого населения Крайнего Севера, что могло бы стать ключом для объяснения этнических закономерностей в распространенности различных форм гастроудоденальной патологии. Изучение данного вопроса показало высокую инфицированность *H. pylori*, как пришлого (европеоидов) (86,4%), так и коренного населения (монголоидов) (88,6%) [19, 20]. Причинным фактором этого, очевидно следует рассматривать низкий санитарно-гигиенический уровень жизни населения северных регионов, что увеличивает внутрисемейную трансмиссию микроорганизма. При этом наблюдаются отличия морфологических проявлений *H. pylori*-ассоциированного гастрита у представителей различных этнических групп Севера. Так, морфологической особенностью *H. pylori*-ассоциированного гастрита у якутов является более раннее развитие атрофии в слизистой желудка, чем у европеоидов. Помимо этого морфологическая картина *H. pylori*-ассоциированного гастрита у представителей популяции якутов в большей степени характеризуется уменьшением высоты покровно-ямочного эпителия и толщины слизистой оболочки желудка, углублением и уменьшением количества желудочных ямок, чем у пациентов пришлого населения [11]. В целом, в специфике течения гастрита у жителей высоких широт, обозначено, что наиболее частой его формой, связанной с действием экстремальных климато-геофизических факторов, является более быстрая прогрессия в атрофию. Первично возникает дистрофия — синдром регенераторно-пластической недостаточности. Эта форма гастрита декомпенсируется быстрее [16].

Интересен тот факт, что различий показателей активности *H. pylori*-ассоциированного гастрита у пациентов коренного (монголоидного) и пришлого (европеоидного) населения на территории Эвенкии и Якутии не определяется [19].

Особенности течения и прогрессирования гастрита у пришлого населения северных регионов дает объяснение увеличению у них тяжести поражения гастроудоденальной зоны, в частности язвенной болезни, распространенность которой у европеоидов Восточной Сибири возрастала с направлением с Юга на Север. Одной из основных причин формирования данной закономерности авторы усматривают в воздействии сурового климата Севера, что значительно повышает вероятность формирования дизадаптивных процессов в организме, переходящих в патологию [19]. Другим неблагоприятным патофизиологическим процессом в организме, лежащего в основе увеличения эрозивно-язвенных поражений гастроудоденальной зоны у пришлых жителей Крайнего Севера, являются выраженные микроциркуляторные изменения в слизистой желудка, что сопряжено со значительными нарушениями процессов регенерации, в большей степени в области слизистого дефекта, вследствие чего заболевание принимает затяжное течение [10, 13]. Этим же патофизиологическим процессом в значительной мере объясняются более высокие показатели осложненных форм язвенной болезни у пришлого населения Севера [4].

В отличие от пришлых жителей Севера, среди монголоидного (коренного) населения регионального увеличения распространенности язвенной болезни не установлено. Более того, относительно низкие показатели распространенности язвенной болезни установлены у

монголоидов северных территорий (Эвенкия, Якутия), в сравнении с южной популяцией (Тыва) [19].

С учетом своеобразия распространенности язвенной болезни в этнических популяциях населения Севера, несомненный интерес представляют исследования по изучению ее ассоциации с инфекцией *H. pylori*. При идентичных показателях распространенности *H. pylori*, популяции резко отличаются по распространенности язвенной болезни. Кроме того, в северных территориях установлены особенности ассоциации инфекции *H. pylori* и язвенной болезни в популяциях монголоидов и европеоидов. В монголоидных популяциях (коренных жителей) имеются существенные отличия в распространенности язвенной болезни при практически идентичных показателях распространенности инфекции. Причем язвенная болезнь встречается чаще среди монголоидов юга Сибири (тувинцы), чем в популяциях монголоидов северных территорий (якуты, эвенки). В то время как среди европеоидных популяций наиболее высокие показатели распространенности инфекции *H. pylori* зарегистрированы у жителей северных территорий, где наблюдаются и наиболее высокая распространенность язвенной болезни. С учетом этих результатов высказано мнение, что в ассоциации инфекции *H. pylori* и язвенной болезни определяющими являются этно-экологические факторы [19, 20].

Не менее информативным свидетельством этнического своеобразия течения заболеваний гастродуоденальной зоны являются данные об увеличении распространенности рака желудка среди ряда северных популяций. Этому соответствует часто выявляемое у них предопухоловое состояние желудка. Атрофически-гиперпластический гастрит у якутов при хроническом гастрите встречается в 2 раза чаще, чем у пришлого населения [8]. При этом антральный атрофический гастрит среди коренных жителей Якутии чаще определяется у лиц, проживающих в сельской местности [9].

Исследований, по изучению особенностей течения и формирования патологии желудка и двенадцатиперстной кишки у детского населения северных регионов крайне мало. Результаты исследований показывают аналогичные закономерности в распространенности

основных форм гастродуоденальной патологии в этнических популяциях детей Севера, что и у взрослого населения [3, 14]. У детей пришлого населения в экстремальных экологических условиях северного региона наблюдалось увеличение распространенности патологии гастродуоденальной зоны и ее тяжести, клиническое течение которой характеризовалось малосимптомностью. Кроме того, в детском возрасте отмечена большая склонность к формированию функциональных заболеваний желудка. У детей коренных жителей Севера течение гастродуоденальных заболеваний характеризовалось еще меньшей выраженностью клинических проявлений. У них значительно реже диагностировалась эрозивно-язвенные поражения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. У детей коренных популяций установлена выраженная связь формирования патологии органов пищеварения с питанием, которая формировалась у значительной части коренных детей при отходе от традиционного питания. Как и у жителей средней полосы Сибири, распространенность органической патологии у детей и коренного и пришлого населения Севера ниже, чем у взрослых [3].

Таким образом, в экстремальных условиях Севера возникает необходимость значительных адаптивных перестроек системы пищеварения, которые часто выходят за пределы физиологических норм — формируется патология. Характер и уровень приспособительных реакций имеет особенности, и во многом определяет специфику распространенности, структуры и клинического течения патологии желудка у коренного и пришлого населения. В этой связи, вопрос о выделении северной гастроэнтерологии заслуживает должного внимания. Многие аспекты этно-экологических закономерностей течения заболеваний гастродуоденальной зоны изучены недостаточно и требуют проведения дальнейших исследований.

Проблема повышенного риска формирования патологии гастродуоденальной зоны на Севере, особенно у пришлого населения, диктует необходимость активной разработки мер профилактики, позволяющих нивелировать негативное влияние на организм суровых, экологических условий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Ермакова Н.В. Экологический портрет человека на Севере. — М.: КРУК, 1998. — 208 с.
2. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональных систем. — М.: Наука, 1980. — 196 с.
3. Белоусова Р.А., Кащеева М.В., Гандалова А.А. Факторы риска гастродуоденальной патологии у детей в условиях Севера и Восточной Сибири // Актуальные вопросы гастроэнтерологии в различных климатических условиях страны: матер. научно-практ. конф. — Якутск, 1990. — С. 111-112.
4. Бородин Н.А., Гиберт Б.К., Сосновская Е.В. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у жителей северных регионов Сибири // Тюмень-Ханты-Мансийск-Омск: Издатель Е.В. Погорелова, 2009. — 350 с.
5. Гришин О.В., Шишкин Г.С., Устюжанинова Н.В., Никольская О.Э. Гипоксия и адаптивное снижение потребления кислорода у северян // 13 Международный конгресс по приполярной медицине. — Новосибирск, 2006. — С. 110-111.
6. Громова Е.И., Гагулин И.В., Гафаров В.В., Екимова Ю.С. Депрессия и риск сердечно-сосудистых заболеваний (WHO «MONICA») // 13-й Международный конгресс по приполярной медицине. — Новосибирск, 2006. — С. 112.
7. Ким Л.Б., Куликов В.Ю. Система транспорта кислорода при адаптации человека // 13 Международный конгресс по приполярной медицине. — Новосибирск, 2006. — С. 131-132.
8. Кривошапкин В.Г. Хронический гастрит и язвенная болезнь как предраковые заболевания на Севере. — Якутск, 1974. — 276 с.
9. Курилович С.А., Решетников О.В., Кротов С.А. и др. «Серологическая биопсия» и атрофический гастрит в сибирских популяциях // Мат-лы Восьмой Восточно-сибирской гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения — Красноярск, 2008. — С. 91-96.
10. Лаврентьева Г.И. Социально-экономическая значимость управления качеством медицинской помощи. — Сургут-Омск, 2001. — 136 с.
11. Лоскутова К.С. Этнические особенности структурных изменений слизистой оболочки антрального отдела желудка при *Helicobacter pylori* — ассоциированном гастрите у взрослого населения Республики Саха (Якутия) // Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири: матер. науч.-практ. конф. — Красноярск, 2007. — С. 35-37.
12. Максимов А.Л., Годовых Т.В., Луговых Е.А. Особенности соматометрического и микроэлементного статуса детей северо-востока России // 13-й Международный конгресс по приполярной медицине. — Новосибирск, 2006. — С. 180-181.
13. Саламатина Л.В., Ануфриев Р.Н., Ахмедова Ю.Г., Мамедова С.И. Нестандартные подходы к лечению эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны на Крайнем Севере / Под ред. А.А. Буганова — Тюмень: Сити-пресс, 2007. — 96 с.
14. Седов К.Р., Непомнящих Л.М., Кащеева М.В. Эндоскопическая и морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка у детей Крайнего Севера // Вестн. РАМН. — 1994. — №2. — С. 26-28.
15. Хаскин В.В. О некоторых ошибках в теоретических концепциях индивидуальной адаптации // Адаптация человека в различных климатогеографических и производственных условиях: тез. докл. III Всесоюз. конф. — Новосибирск, 1981. — Т.1. — С.32-34.
16. Хаснулин В.И., Надточий Л.А., Хаснулин П.В. Патология органов пищеварения и экологически обусловленный северный стресс // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: Мат-лы Шестой Восточно-сибирской гастроэнтерологической конф. — Красноярск, 2006. — С. 39-40.

17. Хаснулин В.И., Вильгельм В.Д., Селятицкая В.Г. Этно-экологические аспекты жизнедеятельности коренных жителей Севера // 13-й Международный конгресс по приполярной медицине. — Новосибирск, 2006. — С. 118.

18. Цель В.Ф., Сидоренков О.К. Влияние профессионального охлаждения и влажности на функцию желудка // Адаптация человека: тез. докл. VI симпозиума. — Якутск, 1974. — С. 111-113.

19. Цуканов В.В., Штыгашева О.В., Баркалов С.В. Эпидемиология язвенной болезни. — Красноярск, 2004. — 198 с.

20. Цуканов В.В. Этно-экологические особенности заболеваний органов пищеварения у населения Сибири // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: Мат-лы Всерос. гастроэнтерологической конференции. — Абакан, 2002. — С. 3-8.

21. Шмальгаузен И.И. Факторы эволюции. — М.: Медицина, 1968. — 451 с.

22. Штыгашева О.В., Цуканов В.В. Генетическая структура *Helicobacter pylori* и язвенная болезнь // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: тез. докл. третьей Восточно-сибирской гастроэнтерологической конф. — Красноярск, 2003. — С. 86-87.

23. Ягья Н.С. Здоровье человека Севера — Ленинград: Медицина, 1980. — 254 с.

24. Ames B.N., Cathcart R., Schwiers E., et al. Uric acid provides an antioxidant defence in humans against oxidant- and radical caused aging and cancer. A hypothesis // PNAS. — 1981. — V. 78. — P. 6858-6862.

Информация об авторе: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3-г, тел/факс (3912) 2280863; e-mail: impn@impn.ru; tamara-polivanova@yandex.ru
Поливанова Тамара Владимировна — заведующая отделением, д.м.н.

© СОБОЛЕВА Е.Л., ОРЛОВ Ю.П. — 2011
УДК 616-036.882-08

О ВОЗМОЖНЫХ ПУТЯХ ПРОФИЛАКТИКИ РЕПЕРFUЗИИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Елена Леонидовна Соболева¹, Юрий Петрович Орлов²

(¹Иркутская областная орден «Знак Почёта» клиническая больница, гл. врач — к.м.н. П.Е. Дудин;
²Омская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.И. Новиков)

Резюме. В обзоре освещается анализ современных литературных данных, которые позволяют предположить, что расстройства микроциркуляторного русла, лежащие в основе органических дисфункций при критических состояниях, во многом связаны с внутрисосудистым гемолизом эритроцитов, выходом свободного гемоглобина и его последующим катаболизмом до ионов Fe²⁺. Предполагается, что в условиях массивного внутрисосудистого гемолиза формируется недостаточность системы связывания, транспорта и утилизации микроэлемента. Избыток ионов Fe²⁺, обладающих высокой каталитической активностью, может оказывать прямое повреждающее действие на эндотелий капилляров с развитием синдрома «капиллярной утечки».

Ключевые слова: микроциркуляция, органические дисфункции, гемолиз эритроцитов, свободный гемоглобин, ионы Fe²⁺, реперфузия.

THE POSSIBLE WAYS OF REPERFUSSION PROPHYLAXIS IN CRITICAL CONDITIONS

E.L. Soboleva, Y.P. Orlov

(¹Irkutsk Regional Clinical Hospital; ²Omsk State Medical Academy)

Summary. The review covered the analysis of the modern literary data, which suggest that disorders of microvasculature, lying in the basis of the organ dysfunctions in critical conditions, mainly connected with the intravascular hemolysis of erythrocytes, the release of free hemoglobin and its subsequent catabolism to ions Fe²⁺. It is supposed that in the conditions of massive intravascular hemolysis the lack of a system of binding, transportation and disposal of microelement is formed. Excess of ions Fe²⁺ with high catalytic activity can have a direct damaging effect on the endothelium of capillaries with the development of the syndrome of “capillary leakage”.

Key words: microcirculation, organ dysfunction, hemolysis of erythrocytes, free hemoglobin, Fe²⁺ ions, reperfusion.

К настоящему времени одной из наиболее актуальных задач медицины остается поиск средств эффективной профилактики и лечения острой ишемии органов и тканей [1, 3]. В рамках этой проблемы изучение механизмов развития расстройств интестинального кровообращения при ишемии с целью их коррекции является одним из самых сложных и, вместе с тем, недостаточно изученных направлений в современной патологической физиологии, хирургии и интенсивной терапии. Ишемия кишечника может осложнить течение ряда терминальных состояний, сопровождающихся синдромом гипоперфузии внутренних органов: клиническую смерть, кардиогенный и геморрагический шок, синдром обкрадывания при аортобедренном шунтировании, перитонит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, некротический энтероколит и другие [4].

Особое место в хирургии и реаниматологии занимает “абдоминальный компартмент-синдром”. Он во многом обусловлен длительным повышением внутрибрюшного давления, что имеет место после обширных операций, направленных на восстановление мезентериального кровотока, а также большого количества опе-

ративных вмешательств, выполняющихся по поводу ущемленных грыж и других видов странгуляционной кишечной непроходимости [5].

В последние годы возможности фармакологического и хирургического вмешательства в процессы ишемии значительно расширились. В этой связи возросло число случаев спонтанной, медикаментозной или возникшей в результате операции реперфузии органов, что помогло установить существование не только ишемических, но и реперфузионных повреждений органов и тканей, вызванных негативным влиянием на ишемизированную ткань процесса восстановления кровотока.

Относительно механизмов повреждения кишечника исследователи рассматривают, как правило, отдельные звенья патогенеза локальных и дистантных реперфузионных расстройств: свободно-радикальные процессы, кальциевые нарушения, фосфолипоз и арахидоновый каскад, лейкоцитарные и эндотелиальные взаимодействия, биологические эффекты оксида азота, активацию комплемента. В связи с расширением поля исследований в области патогенеза реперфузионных расстройств органов и тканей, было сформулиро-

Антиоксидантная система защиты эритроцита

Ферменты эритроцитов	Функции ферментов
Супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза	Катализируют реакции превращения O_2^- и H^+ в H_2O_2 и в дальнейшем ее разрушают
НАД-, НАДФ-, ФАД-зависимые дегидрогеназы	Являются донаторами H^+ для связывания O_2^- и превращают O_2^- в O_2 .

вано понятие о “критических сроках” ишемии или, другими словами о “критической ишемии”. В пределах “критического срока” существует принципиальная возможность сохранения жизнеспособности ишемизированного органа, несмотря на выраженные структурно-функциональные изменения. В случае же превышения “критического срока” ишемии, реперфузия, как правило, не приводит к восстановлению тканевого кровотока, что сопровождается гибелью клеток паренхимы и стромы [4, 5].

По мнению многих исследователей, лечебные усилия должны быть направлены на уменьшение степени выраженности реперфузионных повреждений [1, 3]. Этого можно достигнуть только путем воздействия на звенья каскада патологических реакций, инициируемых в ишемическую, но реализуемых в реперфузионную фазу процесса. Однако, несмотря на значительные успехи последних лет в изучении патогенеза процессов ишемии и реперфузии, в арсенале клиницистов пока отсутствует столь необходимый набор высокоэффективных средств.

Профилактика нарушений функций микроциркуляторного русла должна учитывать основную угрозу периода реперфузии — массивное поступление в кровоток продуктов внутрисосудистого гемолиза. Ионы железа, образующиеся в процессе катаболизма свободного гемоглобина, обладают прямым токсичным действием на мембраны клеток, а присутствие там же большого количества кислорода за счет реоксигенации, инициирует активацию свободно-радикального окисления (СРО) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) [2, 5, 23]. На сегодняшний день накоплено много достоверных клиничко-лабораторных данных о роли ионизированного железа, как в формировании окислительного стресса, так и в формировании полиорганной недостаточности, которая, в конечном счете, обуславливает высокую летальность среди пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии [14, 25, 26].

Внутрисосудистый гемолиз (ВГ) эритроцитов может быть рассмотрен как с точки зрения нормальной физиологии, так и с учетом патофизиологических аспектов, и в этом заключается уникальность этого процесса. Путем ВГ организм освобождается от старых эритроцитов, и это является нормальным процессом, и гемолиз развивается при ряде критических состояний, как следствие гипоксии, ацидоза, активации процессов СРО, что в сумме приводит к нарушению целостности эритроцитарной мембраны и мембран других клеток [12, 20].

В уникальной публикации Дж. Котрелл (1998) наиболее ярко и наглядно приведена как бы виртуальная картина, происходящая в тканях в период реперфузии. Автор пишет, что в любом учебнике гистологии есть фото тканей, перенесших или находящихся в состоянии ишемии. Но нет в этих учебниках фото тканей, где бы была видна «катастрофа при реперфузии», когда картина восстановления кровотока аналогична той, когда река возобновляет течение по когда-то пересохшему своему руслу — она просто сносит все со своего пути» [6].

Однако, реперфузия всегда предшествует стаз крови, и только потом наступает реперфузия и реоксигенация, как следствие лечебных мероприятий. Таким образом, реперфузия инициирует комплекс серийных нарушений, которые ведут к каскаду воспалительных реакций, вызывают локальный клеточный ответ с включением большого числа молекулярных механизмов [10, 13].

В период реперфузии происходит восстановление притока кислорода к некробиотическим клеткам. Наибольшую патогенетическую значимость имеет образование свободных радикалов [2, 12, 27]. При ограниченном поступлении кислорода происходит повреждение митохондрий, что проявляется в структурно-функциональных нарушениях митохондриальных мем-

бран и снижении вязкости митохондриальных липидов. Поврежденные митохондрии за счет присутствия в них ионов свободного железа начинают вырабатывать активные кислородные радикалы, которые приводят к повреждению тканей [15, 18]. Клетки гибнут не на высоте ишемии, а после полного или частичного восстановления кровообращения, будучи не в состоянии устоять перед окислительным ударом реактивных кислородных продуктов. Подобное происходит при артериализации смешанной венозной крови и наблюдается либо при наличии грубых нарушений микроциркуляции, характерных для гиповолемии, централизации кровотока при спазме артериол, либо при нарушении свойств гемоглобина, а вернее эритроцитов, которые подверглись гемолизу. Это явление всегда сопровождается затруднением диссоциации оксигемоглобина и нарушением отдачи кислорода тканям [17, 18, 22, 24, 25, 27].

В эритроцитах, в силу особенностей их структурной организации и метаболизма, а также специфических функций имеются все предпосылки для самопроизвольной ферментативной генерации активных форм кислорода (АФК) в больших объемах (таб. 1). Вероятно, поэтому в эритроцитах имеется собственная, достаточно сбалансированная и логически обоснованная система антиоксидантной защиты, чего не наблюдается в соматических клетках различных органов и тканей [13, 18].

При расширении очага воспаления увеличивается как протяженность микрососудистого русла, вовлеченного в воспалительный очаг, так и количество эритроцитов, заблокированных в капиллярах за счет отека, и подвергающихся гемолизу [10]. Соответственно этому, увеличивается и количество гемолизированных эритроцитов и СГ, который катаболизируется до Fe^{2+} [2]. По мнению Г.И. Мчедlishvili (2002), главными патогенетическими факторами нарушения микроциркуляции является усиленная агрегация и пониженная деформируемость эритроцитов на фоне высокого показателя гематокрита и возросшей вязкости плазмы [17]. Работами А.П. Симоненкова и соавт. (1998) доказана роль СГ в развитии нарушений микроциркуляции. Авторы отмечают, что СГ, появившийся из разрушенных эритроцитов, взаимодействуя с серотониновыми рецепторами гладкой мускулатуры, вызывает патологическое сокращение последней с последующим снижением чувствительности серотониновых рецепторов к серотонину более чем в 10 раз [17].

Гиперперфузия в сосудах подкожно жировой клетчатки, печени, почек и кишечника приводит к усиленной агрегации большого количества эритроцитов в капиллярном русле значительной протяженности, что подтверждается наличием стойкого мраморного рисунка кожи и длительностью симптома «белого пятна» более 10-12 секунд. В данной ситуации до 10-20% циркулирующих эритроцитов подвергаются гемолизу [7, 19].

Уникальность гемолиза также обусловлена присутствием в его механизме многогранных биохимических трансформаций, где очень важное, если не главное место, занимает метаболизм высвободившегося из разрушенных эритроцитов свободного гемоглобина (СГ), его катаболизм до ионов двухвалентного железа, и восстановление под влиянием ферритина, трансферрина и церулоплазмينا до трехвалентного состояния с последующим депонированием [21, 22].

Исследования, касающиеся роли эритроцитов и сосудистого эндотелия в патогенезе тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ), позволяют проследить существенную роль ВГ в формировании посттравмати-

ческой энцефалопатии и, учитывая универсальность механизмов, экстраполировать их к расстройствам кровообращения в кишечнике. В работе Ю.А. Плюченко (2006) отмечается, что непосредственно в зоне механического удара патоморфологические изменения соответствовали развитию коагуляционного некроза. При этом, разные звенья микрогемодикуляторного русла по-разному реагировали на повреждающее действие черепно-мозговой травмы: чаще всего микрогеморрагии оказывались в приносящем звене (артериолах, метаартериолах), реже — в обменном (капиллярах и посткапиллярных венулах) и лишь изредка — в дренажном (венулах разного калибра). С аналогичной закономерностью проявлялись отечные изменения в составе стенок разных микрососудов, а также явления диapedеза форменных элементов крови [16].

Причиной травматизации сосудистого эндотелия и развитием его последующего отека, особенно в периферических отделах коры головного мозга, являются эритроциты, подвергшиеся гемолизу в условиях стаза крови, гипоксии и ацидоза. Это мнение косвенно подтверждается материалами автора, который отмечает, что «значительное количество микрососудов приносящего звена микрогемодикуляторного русла имели резко расширенный просвет, переполненный форменными элементами, а в просвете гемокapилляров часто оказывались фрагменты десквамированных эндотелиоцитов рядом с одиночными деформированными эритроцитами», что очень убедительно подтверждают фотографии [16].

Аналогичная патоморфологическая картина имеет место и при ЧМТ, осложненной тяжелой пневмонией. В исследовании А.М. Голубева и Д.В. Сундукова (2003) отмечается, что уже через 15-60 мин после тяжелой ЧМТ на фоне централизации кровообращения «в альвеолах выявляются эритроциты, в некоторых их них много макрофагов с гранулами пигмента (гемосидерина). Через 3-8 часов после травмы патоморфологическая картина меняется: вены и венулы более расширены, а в крупных венах наблюдается сепарация плазмы, в капиллярах эритроциты располагаются плотно, а края их плохо различимы [3]. Это, по мнению З.С. Баркагана и соавт. (2000), не что иное, как локальный микротромботический процесс, филогенетически очень древний (наблюдается уже у членистоногих на уровне гемолимфы, т.е. до появления в организме крови и замкнутого типа кровообращения) и являющийся закономерной биологической реакцией, носящей явно защитный характер [1]. При ишемии, стазе крови, развитии ацидоза и последующем ВГ, эритроциты наряду со СГ выделяют весь блок собственных антиоксидантов для уменьшения активности ПОЛ, которые активируются ионами Fe^{2+} , большим количеством синтезированного $O^{\cdot -}$ и H_2O_2 . Это мнение еще раз подтверждается исследованиями А.П. Симоненков и соавт. (1998).

Есть мнение, что только в ответ на первичное раздражение продуктами ВГ «эндотелий вторично продуцирует биологические активные вещества с вазоактивными и провоспалительными свойствами» [12, 19, 21, 22]. Только разрушенные эритроциты, а точнее ионы Fe^{2+} могут представлять опасность для эндотелиоцитов [12, 22].

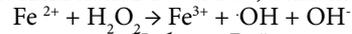
В исследованиях отмечено, что именно ионы Fe^{2+} , обладающие прижигающим (коагуляционным) свойством за счет своей химической активности, приводят к развитию коагуляционного некроза и диффузному геморрагическому пропитыванию тканей непосредственно в зоне черепно-мозговой травмы, или в участке интенсивного воспаления в каком-либо органе (ишемизированный кишечник), что только подчеркивает универсальность указанного механизма [12, 19, 21, 22].

В условиях интенсификации воспаления, при массивных микроциркуляторных расстройствах кровообращения (тромбоз мезентериальных сосудов, парез кишечника, шок), или при экзогенном кислотном ВГ, в кровь выделяется столько СГ, что система связывания,

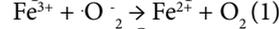
транспорта и утилизации микроэлемента не справляется с его избытком [12, 21] и очень токсичный ион Fe^{2+} «оседает» в тканях, где является причиной дальнейшей разрушения клеточных мембран и гибели других клеток [27]. Одновременно с этим организм лишается и переносчика кислорода, что усугубляет тканевую гипоксию и способствует развитию ацидоза с накоплением перекиси и лактата [1, 19, 21, 28].

Важной причиной развития реперфузионных повреждений считается усиление процессов СРО, нарушение баланса между генерацией активных форм кислорода (АФК) и факторами антиоксидантной защиты [17, 19, 28]. Возникающий дисбаланс между потребностью тканей в кислороде и его доставкой, избыток свободных радикалов и активация процессов ПОЛ приводят в конечном результате к повреждению клеточных и субклеточных мембранных структур [18]. Активация процессов ПОЛ на фоне гипоксии сопровождается интенсивным синтезом $O^{\cdot -}$, который активно атакует именно эритроцитарную мембрану, внося свою лепту в ее структурно-функциональную перестройку [3, 5, 25, 28].

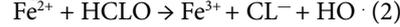
Очень существенно, что основные защитные реакции направлены на устранение H_2O_2 , что указывает на явную приоритетность этих реакций в организме [18, 23]. Объяснение этому факту можно найти, если проанализировать последовательность и течение СРО в присутствии ионов Fe^{2+} и Fe^{3+} , а именно в реакции Фентона



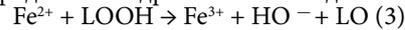
в реакции Хабер—Вайса с ионом Fe^{3+}



в реакции Осипова



в реакции с гидроперекисью липидов, где образуются радикалы гидроксила и липидов



Приоритетность в устранении H_2O_2 , и возможно, большое количество каталазы в эритроцитах, связано с задачей максимального устранения H_2O_2 и недопущение интенсивности реакции Фентона — основного источника гидроксильного радикала, способствующего разветвлению цепи ПОЛ [6, 7, 8, 18, 28].

Устранение избытка ионов железа возложено в организме на ряд белков, часто именуемых «беками острой фазы воспаления», к которым относятся: трансферрин, ферритин, лактоферрин и церулоплазмин, ввиду наличия феррокиназной активности [7, 12, 21]. Названные белки выполняют задачу восстановления, связывания, транспорта и депонирования избыточного количества железа. Так, по всей видимости, и происходит при физиологической гибели «старых» эритроцитов и естественного клеточного апоптоза. Метаболизм СГ до его конечного звена (гемина), как и перемещение железа из разрушенных митохондрий во внеклеточную жидкость контролируется выше названными белками, что исключает необходимость активации ферментов антиоксидантной защиты.

Одной из главных задач настоящего этапа развития медицины критических состояний остается выявление временного промежутка и лабораторного критерия профилактики нарушений функций микроциркуляторного русла [1, 13, 26]. В основе нарушений этих функций лежит достаточно изученный комплекс патофизиологических процессов: спазм сосудистой стенки капиллярного русла, замедление и остановка движения эритроцитов на фоне нарушенной реологии крови, сладжирование и ВГ на фоне гипоксии, ацидоза и нарушенного кислотно-основного состояния [13]. Профилактика нарушений функций микроциркуляторного русла должна учитывать основную угрозу периода реперфузии — массивное поступление в кровоток продуктов ВГ, а именно ионов железа, обладающих цитотоксичным действием на мембраны клеток. По нашему глубокому убеждению, нарушения в обмене железа являются основой упомянутого каскада необратимых изменений, на которые так пророчливо указывал академик В.А. Неговский. Вполне

вероятно, что единственно приемлемым путем устранения патологического влияния на организм и, на клетку, в частности, продуктов гемолиза и перекисного окисле-

ния липидов, является путь устранения избытка ионов Fe^{2+} , что позволит профилактировать в период реперфузии полиорганные нарушения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Шойхет Я.Н., Бобоходжаев М.М. Связь эффективности лечения воспалительно-деструктивных заболеваний легких с деблокадой микроциркуляции в пораженных органах. // Вестник РАМН. — 2001. — №3. — С. 25-29.
2. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты. // Вестник РАМН. — 1998. — №7. — С. 43-51.
3. Голубев А.М., Мороз В.В., Кузовлев А.Н., Сундуков Д.В. Значение ишемии-реперфузии в развитии острого повреждения легких (обзор) // Общая реаниматология. — 2007. — Т. III, № 3. — С. 107-113.
4. Биленко М.В., Климакова Л.В., Ладыгина В.Н. Цитотоксичность и защитный эффект антиоксидантов на жизнеспособность эндотелиальных клеток и окисление ЛПН при ишемии и реперфузии. //Тез. Докладов. VII Российский конгресс «Человек и лекарство», 2000, 10-14 апреля, Москва. — 2000. — С. 392.
5. Бутров А.В., Онегин М.А. Важность измерения внутрибрюшного давления как рутинного метода диагностики у больных в критическом состоянии //Новости анестезиологии и реаниматологии. — 2006. — № 4. — С. 51-56.
6. Дж. Е. Коттрелл. Защита мозга //Анестезиология и реаниматология. -1996. — № 2. — С. 81-85.
7. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии (Учебник для студентов медицинских ВУЗов). — СПб., ЭЛБИ-СПб, 2001.
8. Кожура В.Л., Глатова Т.А., Кондакова Н.В. Цитогенетические изменения костного мозга при массивной кровопотере и их коррекция мексидолом // Анестезиология и реаниматология. — 2003. — № 6. — С. 21-23.
9. Мильчаков В.И., Дементьева И.И., Трекова Н.А. Перекисное окисление липидов и хемилюминесценция плазмы крови при искусственном кровообращении // Анестезиология и реаниматология. — 1993. — № 1. — С. 26-29.
10. Михайлович В.А., Марусанов В.Е., Бичун А.Б., Доманская И.А. Проницаемость эритроцитарных мембран и сорбционная способность эритроцитов — оптимальные критерии тяжести эндогенной интоксикации //Анестезиология и реаниматология. — 1993. — № 5. — С. 66-69.
11. Мороз В.В., Молчанова Л.В., Герасимов Л.В. Влияние перфторана на гемореологию и гемолиз эритроцитов у больных с тяжелой травмой и кровопотерей // Общая реаниматология. — 2006. — Т. II, №1. — С. 5-11.
12. Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Регуляция гомеостаза железа //Гематол. и трансфузиол. — 2003. — Т. 48, №1. — С. 36-39.
13. Мчедlishvili Г.И. Гемореология в системе микроциркуляции: ее специфика и практическое значение //Тромбоз, гемостаз и реология. — 2002. — Т. 4, №12. — С. 18-24.
14. Орлов Ю.П., Долгих В.Т., Глущенко А.В., Притыкина Т.В. Роль сывороточного железа в активации процессов ПОЛ при развитии критических состояний // Общая реаниматология. — 2006. — Т. II, №3. — С. 18-22.
14. Остапенко Д.А., Радаев С.М., Герасимов Л.В. и др. Влияние перфторана на состояние оксидантно-антиоксидантной системы у больных с тяжелой травмой и кровопотерей // Анестезиология и реаниматология. — 2003. — №6. — С.13-15.
16. Плющенко Ю.А. Роль сосудистого эндотелия в патогенезе тяжелой черепно-мозговой травмы (клинико-экспериментальное исследование) // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. — 2005. Т.1, №2. — С. 101-106.
17. Симоненков А.П., Фендоров В.Г. О генезе нарушений микроциркуляции при тканевой гипоксии, шоке и диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови // Анестезиология и реаниматология. — 1998. — № 3. — С. 32-35.
18. Сторожук П.Г. Ферменты прямой и косвенной антирадикальной защиты эритроцитов и их роль в инициации процессов оксигенации гемоглобина, антибактериальной защите и делении клеток // Вестн. интенсив. терапии. — 2000. — № 3. — С. 8-13.
19. Шиффман Ф. Дж. Патология физиологии крови. Пер. с англ. СПб.: «Издательство БИНОМ» — «Невский Диалект», 2000.
20. Beale R., Bihari D.J. Multiple organ failure: the pilgrims progress // Crit. Car Ved. — 1993. — № 21. — P. 1-22.
21. Beaumont C., Vaulont S. Iron homeostasis. Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis // Eur. Sc. Hematologes. — 2006. — № 33. — P. 393-405.
22. Gordon W. Simulated blood circulation during hemolysis // Perfusion. — 2001. — № 16. — P. 345-351.
23. Gutteridge J.M., Halliwell B. Free radical and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2000; 899: 136-147.
24. Linder H. Peripheral blood mononuclear cells induce programmed cell death in human endothelial cells and may prevent repair: role of cytokines. Blood 1997; 89, (6): 1931-1938.
25. Palec J., Kahr K.E. Mutations of the red blood cell membrane proteins: from clinical evaluation detection of the underlying genetic defect. Blood. 1992; 80: 308-330.
26. Rana M.W. Deferoxamine and hespan complex as a resuscitative adjuvant in hemorrhagic shock rat model / M.W. Rana, M.J. Shapiro, M.A. Ali // Shock. — 2002. — Vol. 17, № 4. — P. 339-342.
27. Trop M., Schiffrin E.R., Meyer P., et al. Effect of hemolysis on reticuloendothelial system (RES) phagocytic activity in rats. // Burns. — 1991. — Vol. 17 (3). — P. 288-289.
28. Zimmerman J.J. Defining the role of oxyradicals in the pathogenesis of sepsis. // Crit. Care Med. — 1995. — Vol. 23 (3). — P. 616-621.

Информация об авторах: 644119, Омск, ул. Перелета 7, Больница скорой медицинской помощи №1, кафедра анестезиологии и реаниматологии, тел. (381-2) 75-32-64, e-mail: orlov-up@mail.ru

Орлов Юрий Петрович — доцент кафедры, д.м.н.,

664079, Иркутск, мкр. Юбилейный 100, Областная клиническая больница. Т.(3952) 40-79-31

Соболева Елена Леонидовна — врач анестезиолог-реаниматолог,

МУЛЬТИСПИРАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ КАК МЕТОД ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ТРАВМ ТАЗА

Наталья Владимировна Балицкая

(Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова, Москва)

Резюме. В статье, подготовленной в формате лекций, рассматриваются основные вопросы, связанные с механизмом переломов костей таза, тазобедренных суставов и повреждением органов малого таза. Освещаются современные требования, предъявляемые к обследованию пострадавших с повреждениями таза, определяющие высокую актуальность методов лучевой диагностики. Подчеркивается необходимость комплексного подхода в диагностическом процессе включающего в себя выполнение рентгенографии, ультразвукового исследования и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Освещаются методические аспекты проведения МСКТ, включая общую схему исследования, выбор параметров и последующую обработку данных, выделена необходимость стандарти-

зации протоколов в зависимости от клинических задач с целью улучшения качества диагностики переломов таза разных сроков давности, выявления повреждений тазовых органов, предоперационного обследования и контроля лечения данной группы пациентов.

Ключевые слова: травма таза, лучевая диагностика, мультиспиральная компьютерная томография.

MULTISLICE COMPUTER TOMOGRAPHY AS THE METHOD OF BEAM DIAGNOSTICS OF THE TRAUMAS OF THE PELVIS

N. V. Balitskaya
()

Summary. In the paper the basic questions, associated with mechanism of fracture of bones of the pelvis, hip joint and damage of the organs of small pelvis have been considered. The up-to-date requirements, presented to examination of persons with damages of the pelvis, defining high urgency of the methods of the beam diagnostics have been discussed. The necessity of the complex approach in examination of a patient, including X-ray examination, ultrasonic investigation and computer tomography is underlined. The methodical aspects of conducting MCT, including general scheme of investigation, choice of the parameters and further processing of the data are described. There has been substantiated the necessity of protocols standardization, depending on the clinical problems with the purpose of quality improvement of diagnosis of pelvic fracture of various terms of remoteness, revealing the damages of pelvic organs, preoperative examination and the control for the treatment of the present group of patients.

Key words: trauma of the pelvis, beam diagnostics, multispiral computer tomography.

По статистическим данным в последнее десятилетие отмечается значительный рост травматизма как во всем мире [43,47], так и в нашей стране [1, 16, 38]. Количество переломов таза в последние полвека возросло с 0,5 до 20,0% и составляют от 7,0 до 10,0% всех травматологических больных, большинство из них — мужчины активного возраста [27, 28, 33, 43].

Переломы и разрывы тазового кольца, часто в сочетании с повреждениями других отделов костно-суставной системы и внутренних органов, относят к наиболее тяжелым травмам.

Моменты, вызывающие переломы таза: давление в сагиттальном или фронтальном направлении — сдавление между буферами вагонов, придавливание автомобилем; падение при соскакивании с подножки движущегося вагона; удар подножкой движущегося поезда или трамвая и т. п.; падение на бок, под влиянием толчка или при переноске груза; падение с высоты на сидельные бугры. Главенствующее место принадлежит автодорожной травме, для которой характерным является преобладание среди пострадавших мужчин молодого трудоспособного возраста, что обуславливает социально-экономическую значимость проблемы и определяется не только смертностью, но и высокими показателями инвалидизации. Повреждения опорно-двигательного аппарата, особенно полисегментарные переломы, так как переломы таза редко бывают изолированными [8, 20, 26, 32, 46]. В отдаленном периоде у значительной части пациентов перенесших травмы таза, даже при отсутствии признаков инвалидности, отмечается снижение качества жизни, остаются проблемы социальной и бытовой адаптации в течение многих лет после травмы. Частота временной или постоянной нетрудоспособности среди пострадавших с травмами таза и тазобедренных суставов составляет около 18,5% [3, 39, 51].

Повреждения костей и сочленений таза возникают в ходе травмирующего воздействия высокой кинетической энергии. Поэтому, 90,0% из них носят сочетанный и множественный характер, сопровождаются травматическим шоком II-III степени [3, 43, 47, 50]. Тяжелое состояние пострадавших обусловлено не только нейрогенным компонентом травмы, вследствие раздражения обширных рефлексогенных зон, но и массивным внутритканевым кровотечением, которое может достигать до 1 литра в час, что сопоставимо с кровотечением из паренхиматозных органов. Выраженные волевические нарушения являются основной причиной смертности в реанимационном периоде, которая по данным отечественных и зарубежных авторов достигает 50% и не имеет тенденции к снижению [4, 39 45.]. При этом большинство пострадавших гибнут в первые часы с момента травмы от массивной кровопотери. Основным крите-

рием в лечении данного контингента больных является urgency [10, 12, 17, 44, 48].

Практика показывает, что даже при использовании современных методов диагностики и лечения травм таза у больных с политравмой является актуальной проблемой до настоящего времени. Это объясняется как общей тяжестью состояния пострадавших, как и наличием у них вне тазовых повреждений опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. Даже в специализированных многопрофильных клиниках далеко не всегда в ранние сроки после травмы можно осуществить лечение в должном объеме из-за шока, кровопотери и сопутствующих повреждений [12, 26, 41].

По данным современной литературы, к тому времени, когда витальные функции пациента стабилизируются, как правило, повреждение тазового кольца переходит в застарелое, которое требует особого подхода к оценке его тяжести, необходимости хирургического пособия и выборе адекватного способа дальнейшего лечения. Кроме того в 5,0% случаев при обширном повреждении остаются серьезные деформации тазового кольца [12, 31, 38, 43].

Чаще всего переломы костей таза сочетаются с травмой мочевого пузыря, уретры. По статистике повреждение мочевого пузыря отмечается у каждого десятого больного [10, 23, 24, 29, 39]. Это связано с особенностями механизма повреждения. При прямом ударе повреждается переднее полукольцо таза. За счет смещения фрагментов лобковых и сидельных костей происходит перерастяжение, а затем разрыв мышц уrogenитальной диафрагмы, вследствие чего повреждается передняя стенка мочевого пузыря и чаще всего разрыв перепончатого отдела уретры. Несколько другой механизм повреждения отмечается при поездной травме. При приложении силы в поперечном направлении, т. е. при сдавлении таза со стороны вертелов, тазовое кольцо принимает вид эллипса (яйцевидную форму) и может разорваться в передней своей части в области симфиза. Чаще, однако, вместо разрыва симфиза происходит перелом горизонтальной лобковой и восходящей сидельной кости; при сильной травме тазовое кольцо разрывается одновременно и в заднем отделе вследствие того, что сближающиеся подвздошные кости, вращаясь вокруг вертикальной оси, разрывают задний связочный аппарат — получается зияние крестцово-подвздошного синхондроза в заднем отделе. Благодаря крепости связок и самого крестцово-подвздошного сочленения вместо разрыва синхондроза чаще происходит перелом подвздошной кости [25, 28, 43].

При действии травматической силы в переднезаднем направлении уменьшается сагиттальный размер тазового кольца и крылья подвздошных костей как бы разворачиваются (таз уплощается); если связки, покры-

вающие переднюю поверхность крестцово-подвздошного сочленения, не выдерживают, последнее разрывается и зияет (спереди) на передней поверхности со стороны, обращенной в полость таза. При достаточной крепости связок происходит перелом — разрыв крыльев крестцовой кости [15, 25, 34].

Закрытые повреждения мягких частей часто сопровождаются обширными гематомами. Гематомы, возникающие в глубине ягодичных мышц, рассасываются медленно, легко инфицируются и дают флегмону клетчатки таза. Обширные гематомы, появляющиеся на промежности, в паховой и ягодичной области через 1-2 недели после ушиба, заставляют подозревать перелом костей таза. В трудных случаях диагноз решает лучевые методы исследования. Закрытые повреждения тазового кольца представляют переломы и вывихи таза [3, 20, 46, 47].

Повреждения тазовой области можно разделить на три категории: 1) повреждения мягких тканей, окружающих тазовое кольцо; 2) повреждения собственно тазового кольца; 3) повреждения органов, заключенных в тазовом кольце. Все эти повреждения могут быть открытыми — с нарушением целостности кожи или закрытыми — без нарушения целостности кожи [13].

Классифицирование важно не только для клинической практики, но и для изучения отдаленных результатов лечения [13, 11, 31]. Условно эти классификации можно разделить на 3 основные группы: 1 группа — это классификации, учитывающие повреждения вертлужной впадины; 2 группа — это классификации, основанные на систематизации переломов вертлужной впадины и центрального вывиха бедра; 3 группа — классификации, объединяющие воедино основные виды переломов вертлужных впадин.

В настоящее время, как у нас в стране, так и за рубежом большинство специалистов пользуются более универсальной классификацией Tile-AO (1990), которая наиболее полностью отвечает требованиям как практикующих травматологов и лучевых диагностов, так и специалистов в области экспертизы.

Адекватное и своевременное оказание квалифицированной помощи играет ведущую роль в лечении данного контингента больных, позволяет снизить летальность среди этой категории пострадавших в 2 раза и сократить ошибки в тактике лечения, что оказывает влияние на его конечный результат [5, 35, 40, 51].

Для оценки повреждений костей таза следует использовать современные клинические и инструментальные исследования с применением высоких технологий получения и обработки изображений. В основу исследований следует положить принципы полимодальности и единства лучевой диагностики, которые заключаются в применении нескольких методов медицинской визуализации диагностики и одновременном изучении и сопоставлении их результатов. Это позволяет наиболее точно сформулировать единое диагностическое заключение и уточнить роль каждого метода в диагностическом алгоритме у больных повреждениями костей таза.

Ранняя и полноценная лучевая диагностика травм таза и внутритазовых органов является ведущей в плане обследования пациентов. Комплексное лучевое обследование пациентов включает в себя выполнение рентгенографии, УЗИ и мультиспиральной компьютерной томографии.

У пострадавших с сочетанной и множественной травмой, тяжесть которых обусловлена объемом повреждений, нарушением сознания, ведущее значение отведено рентгенологическим методам диагностики [2, 4, 5, 37]. Традиционная рентгенография остается



Рис. 1. Укладка больного для проведения спиральной КТ таза

методом скрининга повреждений тазового кольца и вертлужной впадины, в первую очередь — при оказании неотложной специализированной помощи. Тем не менее, существующие методики рентгенологического обследования недостаточно информативны, особенно в диагностике повреждений заднего полукольца и тазобедренного сустава [26].

Для экстренной топической диагностики повреждения мочевого пузыря и уретры применяют методы ультразвуковой диагностики и рентгеноконтрастной уретроцистографии. Лечение таких повреждений достаточно сложное,

поскольку одновременно нужно решить две задачи: восстановление функций мочевой системы и стабилизация отломков [7, 23, 24, 31].

Ультразвуковая диагностика у пострадавших с литравмой является обязательным элементом комплексного обследования и, особенно важна при тяжелых повреждениях таза. Благодаря этому исследованию определяется сопутствующая внутрибрюшная и внутри тазовая патология паренхиматозных органов, кишечника и мочевыводящей системы, выявить забрюшинные гематомы с измерением их объема в отдельных случаях [12, 30].

Среди рентгеноконтрастных исследований на первое место при повреждениях мочевого пузыря, уретры и мочеточников находится цистография, восходящая уретроцистография и внутритазовая урография. Необходимость таких обследований не вызывает сомнений, так как патология мочевыводящей системы сопутствует тяжелым повреждениям таза в 19% случаев. При этом летальность у данной категории пострадавших составляет, по данным различных авторов, 22,8%-50,7% [1, 14, 26, 38].

Для оценки повреждений костей таза следует использовать современные клинические и инструментальные исследования с применением высоких технологий получения и обработки изображений. В основу исследований следует положить принципы полимодальности и единства лучевой диагностики, которые заключаются в применении нескольких методов медицинской визуализации диагностики и одновременном изучении и сопоставлении их результатов. Это позволяет наиболее точно сформулировать единое диагностическое заключение и уточнить роль каждого метода в диагностическом алгоритме у больных повреждениями костей таза.

Принципиально новые возможности в решении данного вопроса представляет мультиспиральная компьютерная томография.

Среди веских причин необходимости применения МСКТ при повреждениях таза и вертлужных впадин — это достаточно большое количество диагностических ошибок при рентгенодиагностике данной патологии в остром периоде травмы, особенно у пострадавших с множественным характером повреждений. Так отдельные переломы вертлужной впадины не диагностируются рентгенологически в 20% случаев, а при разрывах сочленений таза расхождение диагноза достигает почти 55% [5, 47, 47, 49].

Мультиспиральная компьютерная томография является наиболее информативным методом исследования таза, поскольку позволяет получать трехмерные изображения толщиной срезов 1-1,5 мм, создавать MPR и 3D-реконструкции, создавать проекции соответствующие рентгенограммам входа и выхода в полость малого таза, а также переднезаднюю, заднепереднюю и боковую проекции. Дополнительно возможно выполнять виртуальную экзартикуляцию головки бедренной кости обеспечивая визуализацию поверхности вертлужной впадины, а так же переформатирование в полу-



Рис. 2а, 2б. МСКТ — ангиография с 3D реконструкцией. Состояние после металлоостеосинтеза костей таза. Вертикальный сдвиг (тип С по Tile) с трансфораминальным оскольчатый переломом крестца справа. Перелом переднего тазового кольца с обеих сторон, правого поперечного отростка L5.

фронтальной плоскости вдоль продольной оси крестца и виртуальное удаление перекрывающихся фрагментов таза для улучшения визуализации отдельных участков в зоне интереса и оценить состояние органов малого таза, и мягких тканей. Все это позволяет уменьшить или устранить диагностический брак [35, 38].

Укладка больного для компьютерно-томографического исследования осуществляется в положении лежа на спине с вытянутыми ногами и поднятыми вверх или сложенными на груди руками (Рис.1.).

Положение конечности намеренно используются физиологическое, так как укладка в стандартной позиции нередко невыполнима из-за болевого синдрома, наличия гипсовой повязки и особенно при наложенных металлоконструкциях. Исследование начинается с топограммы таза в прямой проекции от гребней подвздошных костей до подвертельной области. Протяженность поля сканирования при ее получении составляет 256 мм.

Топограмма перед началом поперечного сканирования позволяет локализовать область исследования и осуществляет ее разметку для определения уровня первого скана и протяженности зоны исследования. В ходе сканирования топограмма помогает контролировать расположение выполненных «срезов». Сканирование проводится без наклона Гентри по следующим техническим параметрам: напряжение — 140 кВ, сила тока — 94 мА, длительность 30-35 с.

Для изучения таза выполняется 60-70 аксиальных сканов в режиме спирального сканирования с ядром приращения АН/АВ 40/80 при ширине коллимации 1,5-2 мм, питче — 1,5 или выше, интервалом реконструкций 0,75-1 мм, с обязательным анализом изображений в мягкотканом и костном режимах. При этом ширина реконструкции изображений не должна превышать 50% от ширины коллимации, что дает улучшение качества последующих MPR и 3D — реконструкций. Примерная эффективная эквивалентная доза облучения составляет около 3,36 мЗв. Для уточнения изменений крестцово-подвздошных суставов, крестца, тазобедренных суставов необходимо уменьшать толщину коллимации до 1-1,5 мм и использовать методику высокого разрешения (kernel 80-90). Такой алгоритм исследования является оптимальным для визуализации всех типов поврежденный тазового кольца, крестцово-подвздошных суставов и вертлужных впадин, а также внутритазовых органов и сосудов. Виртуальная экзартикуляция головки бедренной кости позволяет обеспечить прямой обзор вертлужной впадины.

При прогрессировании шока для исключения повреждений внутритазовых сосудов, при наличии инородных тел и костных фрагментов в полости малого таза необходимо выполнять спиральную компьютерно-томографическую ангиографию, с последующей реконструкцией изображений во фронтальной, сагиттальной, косой фронтальной, косой сагиттальной и криволинейных плоскостях (рис.2а, 2б.).

При проведении МСКТ-ангиографии, используют задержку сканирования 30-40 с, которая позволяет

одномоментно получить все три фазы накопления контрастного вещества (артериальную, венозную, паренхиматозную) и более четко определять наличие повреждений сосудов и их взаимоотношение с инородными телами, внутритазовыми гематомами. Через 5 мин при повторном сканировании определяют выделение контрастного вещества почками, визуализируется мочевыводящая система — мочеточники и мочевой пузырь (КТ-уроцистография). После сканирования обязательно следует выполнять построение многоплоскостных реконструированных изображений (MPR) во фронтальной, в сагиттальной, в косо-фронтальных, косо-сагиттальных и криволинейных плоскостях. Также выполняется построение MIP-

реконструкций (проекция максимальной интенсивности) и получают изображения оттенённых поверхностей (SSD) в различных проекциях. На многоплоскостных реконструкциях оценивают вертикальные смещения отломков. Реконструкции оттенённых поверхностей костей таза используют для наглядности и формирования общего представления о повреждении тазового кольца.

Применение программ постпроцессорной обработки существенно расширяет возможности мультиспиральной компьютерной томографии, позволяет повысить качество диагностики и тем самым оказывает помощь хирургам в планировании оперативных вмешательств. В то же время некорректное их использование может привести к диагностическим ошибкам. В зависимости от сроков проведения исследования ставятся разные цели и задачи КТ и, соответственно, используются различные методики компьютерной томографии.

Анализ изображений. Анализ полученных данных включает построение вторичных реконструированных изображений в различных плоскостях. Наиболее часто используются реконструкции в сагиттальной, коронарной и косых плоскостях (мультиспиральные реконструкции MPR). Кроме того, всегда производится трехмерная (3D) реконструкция изображений затенённых по поверхности (SSD) с сохранением тканей, денситометрические показатели которых превышают 150 HU. При наличии металлоконструкций порог построения 3D изображений повышается до 500 HU. В случаях гипсовой повязки предварительно производится компьютерная послойная редакция аксиальных изображений. Полученные 3D реконструкции изучаются под любым оптимальным углом зрения.

Оценка компьютерно-томографических изображений осуществляется в двух основных диапазонах: 1) при ширине окна 4000 HU и центре окна 250 HU для костных структур и 2) при ширине окна 500 HU и центре окна 40 HU для мягкотканых структур. Однако при наличии металлоконструкций диапазон ширины и центра окна широко варьирует и подбирается индивидуально.

На завершающем этапе проводится сопоставление результатов рентгенографических, рентгеноскопических, КТ исследований с клиническими данными. В результате анализа информации по приведенной схеме на каждом из ее этапов определяется дальнейшая тактика ведения пациента — консервативная или оперативная.

Таким образом, МСКТ является эффективным способом диагностики повреждений таза, позволяет определить характер изменений тазового кольца, в частности заднего полукольца, вертлужных впадин, а также диагностировать повреждения мягких тканей, наличие и локализацию внутритазовых и забрюшинных гематом, а также повреждения мочевыводящих органов. Оптимальной методикой компьютерной томографии при повреждении таза является спиральное сканирование всей области таза широкими срезами, с последующим построением MPR-, SSD-реконструкций. При повреждении КПС, вертлужных впадин необходимо использовать методику высокого разрешения зоны

интереса. Исследование позволяет определить тип повреждения тазового кольца в соответствии с современной классификацией (АО и Young Burgess), применя-

мой в клинической практике, что значительно помогает хирургам в определении лечебно-диагностического алгоритма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян В.В., Миллюков А.Ю. Оценка результатов лечения больных, перенёсших травму таза // Вест, травм, и ортопед. — 2002. — № 3. — С. 67-70.
2. Ан Р.Н., Виноградов Б.В., Блинов И.М. Современные аспекты лучевой диагностики травм таза и тазовых органов в условиях мирного и военного времени // Военно-медицинский журнал. — 2002. — №12. — С. 21.
3. Афаунов А.И., Блаженко А.Н. Лечение переломов и разрывов тазового кольца аппаратами внешней фиксации на основе анкерно-спицевого захвата костей таза. // Диагностика, лечение и реабилитация больных с повреждениями костей таза: Сб. статей. — Екатеринбург, 1996. — С. 7-9.
4. Бесаев Г.М. Повреждения таза у пострадавших с множественной и сочетанной травмой: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — СПб., 1999. — 38 с.
5. Бесаев Г.М., Воронова И.Н. К вопросу о лечении пострадавших с тяжелой травмой таза // Ортоп., травм, и протез. — 1994. — №6. — С. 48-50.
6. Габуня Р.И., Колесникова Е.К. Компьютерная томография в клинической диагностике: рук. для врачей. — М.: Медицина, 1995. — 351с.
7. Ганин В.Н. Лечение множественных переломов костей таза у пострадавших с тяжёлыми; сочетанным — травмами универсальными стержневыми аппаратами комплекта KGT-1: Дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2000. — 217с.
8. Ганин В.Н., Бечик Л. Трудности диагностики повреждений таза и тазовых органов // Мат. научн. конф. «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения». — СПб., 1995. — С. 64.
9. Гуманенко Е.К., Шаповалов В.М., Дулаев А.К., Дыдыкин А.В. Современные подходы к лечению пострадавших с нестабильными повреждениями тазового кольца // Военно-мед. журнал. — 2003. — №4. — С. 17-19.
10. Довлатян А.А., Черкесов Ю.В. Травмы органов мочеполовой системы // Урология. — 2003. — №4. — С. 52-57
11. Дыдыкин А.В. Клинико-экспериментальная разработка и обоснование способов репозиции и фиксации нестабильных повреждений таза: Дис. ...канд. мед. наук. — СПб., 2000. — 228 с.
12. Дятлов М.М. Лучевая диагностика повреждений тазового кольца в остром периоде травмы // Вест. рент, и рад. — 2000. — № 4. — 34-42.
13. Каралин А.И. К вопросу о классификации переломов костей таза // Ортоп., травм, и протезир. — 1985. — №6. — С. 60-62.
14. Кишковский А.Н., Тютин Л.А. Неотложная рентгенодиагностика. — М.: Медицина, 1989. — С. 367-376.
15. Котляров П.М., Глаголев Н.А. Методики КТ исследования малого таза в клинической практике: Метод. реком. — М., 2000. — 23 с.
16. Кутепов М., Рунков А.В. Лечение переломов таза с повреждением вертлужной впадины // Травм, и ортоп. — 1995. — №3. — С. 13-17.
17. Лазарев А.Ф. Оперативное лечение повреждений таза: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — М., 1992. — 39 с.
18. Лобанов Т.Е. Компьютерная томография в диагностике повреждений таза // Ортопед, травматол. — 1993. — №3. — С. 72-74.
19. Мальгень Ж.Ф. Учение о переломах костей. — М., 1950. — С. 646-670.
20. Минеев К.П., Баландин А.Н., Марусев А.Л. и др. Особенности рентгенодиагностики повреждений тазового кольца: Метод. реком. — Саранск, 1995. — 5 с.
21. Мухаметов Ф.Ф. Диагностика, хирургическое лечение заболеваний и оследствий травм тазобедренного сустава у взрослых: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Уфа, 2001. — 38 с.
22. Оценка исходов лечения повреждений таза и вертлужной впадины / Сост. А.Н. Челноков, К.К. Стэльмах, А.В. Рунков — Екатеринбург, 2002. — 10 с.
23. Петров Б., Шпиленя Е. Цисто- и уретрография в ранней диагностике ранений мочевого пузыря и уретры // Мат. научн. конф. «Современные возможности лучевой диагностики заболеваний и повреждений у военнослужащих». — СПб., 1999. — С. 93-94.
24. Ратников В.А., Труфанов Г.Е., Серебрякова С.В. SYNGO-MR-технология: методика и возможности визуализации органов брюшной полости и таза на высокопольном (1,5 Т) магнитном томографе «MAGNETOM SYMPHONY» // Материалы неевского радиологического форума «Из будущего в настоящее». — СПб., 2003. — С.343.
25. Релин В.Е. Травматический синдром крестцово-подвздошного сочленения у больных с переломами переднего полукольца таза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 17с.
26. Серебрякова С.В., Черемисин В.М., Позднякова О.Ф. Спиральная компьютерная томография в диагностике повреждений вертлужной впадины // Материалы неевского радиологического форума «Из будущего в настоящее». — СПб., 2003. — С. 113-115.
27. Черкес-Заде Д.И., Лазарев А.Ф. Случай стабильной посттравматической деформации тазового кольца // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Прирова. — 1999. — №4. — С. 11-13.
28. Щеткин В.А. Лечение повреждений костей и сочленений таза у пострадавших с политравмой: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999. — 46 с.
29. Agnew S.G. Hemodynamically unstable pelvic fractures // Orthop. clin. north. Am. — 1994. — Vol.25. — № 4. — P. 715-721.
30. Ashwood N., Challanor E. Managing vascular impairment following orthopaedic injury // J. Hosp Med. Review. — 2003. — Vol. 64. — № 9. — P. 530-534.
31. Berg E.E. Open book (ap compression) pelvis fracture // Orthop. nurs. — 1998. — Vol. 17 — №2. — P. 59-62.
32. Berger P.E., Ofstein R.A. Mri demonstration of radiographically occult fractures: what have we been missing? // Radiographic. — 1989. — Vol. 9. — №3. — P. 407-436.
33. Burgess A.R., Eastbridge B.J., Young J.E. Pelvic ring disruption: effective classification system and treatment protocol // J. Trauma. — 1990. — Vol. 30. — P. 845-856.
34. Charani H., Wisborg T., Hansen K.S., Brattebo G., Stenseth L.B. Clinical examination of the pelvis in patients with multiple traumas is unreliable // J. Tidsskr Nor Laegeforen. Norwegian. — 2003. — Vol. 123 — P. 2881-2883.
35. Dunn E.L., Berry P.H., Connally J.D. Computed tomography of the pelvis in patients with multiple injuries // J. Trauma. — 1993. — Vol. 23. — №5. — P. 378-383.
36. Ersoy G., Karcioğlu O., Enginbas Y., et al. Should all patients with blunt trauma undergo «routine» pelvic X-ray? // Eur. J. Emerg Med. — 1995. — Vol. 2. — P. 65-68.
37. Gansslen A., Pohlemann T., Paul C., et al. Epidemiology of pelvic ring injuries // J. Injury. — 1996. — Vol. 27, Suppl. 1. — P. 13-20.
38. Harris H. J., Harris Jr. The Radiology of emergency medicine. — William, Lippincott, USA, 2000. — 170-180 p.
39. Kellam J.F., Browner B.D. Fractures of the pelvic ring. In: Browner B. D., Jupiter J. B., Levine A. M., Trafton P. G. (eds). Skeletal trauma.: Saunders, Philadelphia, 2003. — № 3. — P. 16-19.
40. Leung D.A. Mc Kinnon G.C., Davis C.P. Breath-hold contrast— enhanced, three-dimensional MR angiography // J. Radiology. — 1996. — Vol. 20. — №1. — P. 569-571.
41. Loberant N., Goldfeld M. A pitfall in triple contrast CT of penetrating trauma of the flank // Clin Imaging. — 2003. -Vol. 27. №5. — P. 351-352.
42. Martinez C., Pasquale T. di, Helfet D., et al. Evaluation of acetabular fractures with two— and three-dimensional CT // J. Radiographic — 1997. — Vol. 12. — P. 227-242.
43. Miller J. Pelvic trauma // Emerg. Med. Serv. — 2003. — Vol. 32. № 5. — P. 65-73.
44. Potter H.G., Montgomery K.D., Heise C.W., et.al. MR imaging of acetabular fractures: value in detecting femoral head injury. Itraarticular fragments, and sciatic nerve injury // J. Roentgenol. — 1994. — Vol. 163. — P. 881-886.
45. Schachter A.K., Roberts C.S., Seligson D. Occult bilateral acetabular fractures associated with high-energy trauma and osteoporosis // J. Orthop. Trauma. — 2003. — Vol. 17. № 5. — P. 386-389.
46. Shaw B.A., Holman M. Traumatic lumbosacral nerve root avulsions in a pediatric patient // J. Orthop. — 2003. — Vol. 26. №1. — P. 89-90.
47. Teichmann J., Stephan E., Lange U., et al. Osteopenia in HIV-infected women prior to highly active antiretroviral therapy // J. Infect. — 2003. — Vol. 46. №4. — P. 221-227.
48. Tile M. Fractures of the pelvis and acetabulum. — Baltimore.: Williams and Wilkins, 1995. — 160 p.
49. Wedegartner U., Gatzka C., Rueger J.M., Adam G. Multislice C.T. MSCT in the detection and classification of pelvic and acetab-

ular fractures. — *Rofo Fortschr. Geb. Rontgenstr.: Neuen Bildgeb. Verfahr.*, German, 2003. — P. 10-11.

50. Young J.W., Burgess A.R. Imaging of pelvic trauma // *J. South. Or— thop. Assoc.* — 1996. — Vol. 5. — №1. — P. 63-70.

Информация об авторах: 111539, г. Москва, ул. Вишняковская, 23, тел.: (499) 770-07-88, e-mail: Balitskaya@rambler.ru Балицкая Наталья Владимировна — к.м.н., врач-рентгенолог

© ХУДОНОВ А.А. — 2012
УДК: 617.7-007:681-07

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Александр Анатольевич Худонов

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра глазных болезней, зав. — д.м.н., проф. А.Г. Шуко)

Резюме. В данной статье проведен литературный анализ современных методов ранней диагностики глаукомной оптической нейропатии. В результате установлено, что ведётся работа по повышению специфичности и чувствительности функциональных тестов раннего выявления глаукомы и дифференциальной диагностики глазной гипертонии и начальных стадии первичной открытоугольной глаукомы, а также по определению патогенетических механизмов лежащих в основе данного весьма серьезного заболевания.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, компьютерная периметрия, глаукомная оптическая нейропатия, синеклоблочковая электроретинограмма, ганглиозные клетки сетчатки.

THE FUNCTIONAL METHODS OF STUDY IN THE EARLY DIAGNOSIS OF PRIMARY OPENANGLE GLAUCOMA

A.A. Khudonogov

(Irkutsk State Medical University)

Summary. The paper presents the analysis of modern methods of functional diagnosis of primary openangle glaucoma. As a result it has been established that the work is conducted in the field of specificity and sensitivity of functional tests of early revealing of glaucoma and differential diagnostics of an eye hypertension and initial stages of primary openangle glaucoma, as well as in the field of definition of pathogenetic mechanisms underlying the present serious disease.

Key words: computer perimetry, oscillatory potentials, S-cone-ERG, off-channels retinal cone system, retinal ganglion cells.

В настоящее время проблема применения современных методов диагностики на ранних этапах развития глаукомной оптической нейропатии остается востребованной и весьма актуальной. Хорошо известно, что стандартная статическая пороговая периметрия выявляет функциональные дефекты поля зрения при гибели 30% ганглиозных клеток сетчатки. С другой стороны стандартные виды электроретинографии (ЭРГ) мало чувствительны и неспецифичны при развитии глаукомных первичных повреждений.

Актуальность ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы связана так же и с тем, что этот вид офтальмопатологии встречается в 70% случаев от всех видов глаукомы в целом. Кроме того, первичная открытоугольная глаукома чаще всего развивается бессимптомно, медленно, и при отсутствии своевременного лечения, как правило, заканчивается необратимой слепотой.

Из исторических данных обращает на себя внимание тот факт, что Фон Грефе еще в 1856 году первично определил основную диагностическую триаду симптомов характерных для развития глаукомы: сочетание повышенного внутриглазного давления с дефектами поля зрения и формированием специфичной для глаукомы экскавации диска зрительного нерва [1].

Основоположник отечественной школы глаукоматологов академик А.П. Нестеров в 1978 году дал определение глаукомы как процесса, который начинается с нарушения оттока внутриглазной жидкости, приводящего к повышению внутриглазного давления, появлению скопом с патологическим изменением диска зрительного нерва.

При появлении термина «глаукомы низкого давления» стали выделять разновидности глаукомы, протекающие без повышения внутриглазного давления (ВГД). Исходя из этого, в отечественной и зарубежной литературе все чаще приводятся доводы о том, что

тонометрия в обычном ее представлении постепенно уходит из практики выявления глаукомы. С другой стороны, все чаще в литературных источниках, отмечается необходимость сопоставления цифр истинного и тонометрического ВГД с колебаниями артериального и ликворного давления с расчетом величины толерантного внутриглазного давления. Поэтому термин глаукомы в современном представлении можно охарактеризовать как развитие глаукомной оптической нейропатии с характерными изменениями диска зрительного нерва и дефектами полей зрения, которые нередко сопровождаются подъемом внутриглазного давления [2].

В связи с этим, основной акцент в ранней диагностике глаукомы направлен на функциональные методы исследования, которые способны определить начальные доклинические проявления глаукомной оптической нейропатии.

R.W. Campbell в 1965 году высказал предположение о том, что зрительная система человека состоит из множества параллельных каналов-фильтров, каждый из которых чувствителен к определенным пространственным частотам, то есть имеет свою полосу пропускания [4]. В настоящее время известно, что нейрофизиологической основой каналов-фильтров для различных пространственных, яркостных и цветовых стимулов являются рецептивные поля нейронов зрительной системы. Из всего многообразия рецептивных полей зрительной системы в последние двадцать лет особое внимание уделяют трем классам нейронов с резко отличающимися свойствами. Это система нейронов, организованная крупными (parsol) клетками с большими рецептивными полями и толстыми аксонами — магноцеллюлярная система. Кроме того, существует система нейронов организованная мелкими (midget) клетками с малыми рецептивными полями — это парвоцеллюлярная система. Третья система организована пылевидными (konio) клетками, топографически расположенными между

предыдущими системами М— и Р-клеток. В действительности в нейрофизиологии имеется большее число групп нейронов с различными свойствами, однако, эти три класса нейрональных систем наиболее четко выделяются в условиях электрофизиологического эксперимента. Известно, что парвосистема выделяет сигналы, имеющие высокие пространственные и низкие временные частоты, которые отвечают за центральное «объектное зрение». Магносистема выделяет низкие пространственные и высокие временные частоты, обеспечивая обработку информации о пространственных координатах объекта (контурах, ориентации, направлении движения предмета), то есть отвечает за пространственное зрение [3,4,5]. Кониосистема имеет наименьшее пространственное и темпоральное разрешение, однако, именно эта система имеет чистый цветовой канал передачи информации от коротковолновых синих колбочек.

В 1983 году офтальмолог Quegley подтвердил идею о наличии трёх типов нейрональных проводников: магноцеллюлярных, парвоцеллюлярных и кониоцеллюлярных ганглионарных клеток. Каждая из систем, по мнению автора, дискретно дифференцирует различные свойства внешних объектов и отвечает за передачу мельканий, движений и цвета. Автор указывает на то, что магноцеллюлярных и кониоцеллюлярных клеток в общей популяции мало: всего по 10%, поэтому данные ганглионарные клетки начинают повреждаться задолго до проявления первой стадии глаукоматозного процесса.

С другой позиции этот вопрос рассмотрела А.М. Шамшинова. По её мнению сине-желтая периметрия позволяет изолированно исследовать состояние сине-колбочковой системы при подавлении чувствительности красных и зеленых фоторецепторов специфическим желтым фоном [3]. Синий канал представляет собой достаточно обособленную колбочковую подсистему. Максимальная плотность синих колбочек топографически соответствует кольцевой зоне примерно в 7-10 градусах от макулярной области. Как известно, при глаукоме возникает не только повышение ВГД, но так же снижается устойчивость опорных структур диска зрительного нерва к их сдавлению в каналах решетчатой мембраны. Это изменение сопровождается появлением специфических нарушений в поле зрения в зоне Бьеррума, то есть в области максимальной плотности синих фоторецепторов.

На основе данных предпосылок была разработана методика коротковолновой (SWAP) периметрии, которая позволяет выявить начальные глаукоматозные дефекты в полях зрения намного раньше, чем стандартные методы компьютерной периметрии (SAP-бело-белая периметрия) [9]. Для изучения изменений в парвосистеме А.М. Шамшинова в 1985 году разработала методику цветной кампиметрии под названием «ОКУЛЯР» [6]. В 1987 году L. Frisen предложил так называемую High-pass Resolution Perimetry — высокоразрешающую или кольцевидную периметрию. Полагают, что эта методика избирательно оценивает парвосистему. Ее суть заключается в проекции на экран компьютера трех колец различного размера в 30° от центра фиксации взора. Причем, центральная часть кольца светлее от обрамляющих его наружных и внутренних контуров. При тестировании определяют два порога: момент появления стимула и момент различения его кольцевидной структуры [8,12,14].

Получены данные о достаточно высокой специфичности в выявлении глаукомы при детекции магносистемы при помощи периметрии с иллюзией удвоения низкой пространственной частоты (FDT-Frequency Doubling Technology Perimetry). За последние десять лет в зарубежной печати FDT— периметрии уделяется много внимания, как к перспективному методу скрининговой диагностики глаукомы [7,11,13]. По мнению одного из ведущих специалистов в области диагно-

стики глаукомы В.В. Волкова, для раннего выявления патологического процесса в ганглиозных клетках сетчатки необходимо сопоставлять данные стандартной пороговой статической периметрии с одним из современных специализированных видов периметрии (SWAP, FDT, HRP). Однако по финансовым и экономическим соображениям зачастую практическая диагностика чаще ограничивается методом динамической периметрии периферических границ поля зрения, которые изменяются в запущенных стадиях глаукоматозного процесса [1].

Не менее актуальным и перспективным направлением в ранней диагностике глаукомы являются электрофизиологические методы исследования. Хорошо известно, что общая ЭРГ не изменяется на начальных этапах развития глаукомы т.е. показатели ее остаются в пределах нормы. Поэтому для раннего выявления глаукомной оптической нейропатии применяют паттерн-ЭРГ, а так же анализируют активность осцилляторных потенциалов сетчатки. Паттерн-ЭРГ, вызываемая структурированным стимулом в виде шахматного поля отражает функцию контрастной чувствительности и характеризует состояние ганглиозных клеток сетчатки [3].

По данным различных авторов, при глаукоме на фоне нормальной общей ЭРГ отмечено снижение амплитуды и увеличение латентности комплекса N95 паттерн-ЭРГ. Другим высокочувствительным, но мало-специфичным критерием в выявлении глаукомы является изменение активности осцилляторных потенциалов [3,4,15]. Источник осцилляторных потенциалов связан с активностью внутренних отделов сетчатки-амакриновых биполярных и ганглиозных клеток. Более ранние осцилляторные потенциалы генерируются в нейронах, связанных с путями палочковой системы, а поздние осцилляторные потенциалы тесно связаны с off-каналами колбочковой системы. Сумма амплитуд первых трех пиков представляет собой осцилляторный индекс. Считается, что величина индекса ОП зависит от интенсивности регионального кровотока и изменяется у пациентов с латентной фазой глаукомы задолго до появления изменений на глазном дне [3,5].

Среди механизмов нейрональных нарушений в сетчатке особое внимание уделяется изменению синих колбочек. Обнаружено, что при глаукоме имеется селективное поражение коротковолновой системы синих колбочек [9]. Исследование функции синих колбочек осуществляют с использованием ганцфельд синего стимула на ярком желтом адаптивном фоне. Особые свойства синих колбочковых фоторецепторов заключаются в значительно большей амплитуде коротковолновой ЭРГ по сравнению с ответом на красные длинноволновые и зеленые средневолновые стимулы, что необходимо учитывать в диагностике поражения зрительного нерва при глаукоме.

Физиологические особенности колбочковой системы предусматривают использование в электроретинографии стимулов большой длительности позволяющих выделить off-биполярный темновой ответ, т.е. каналы темновой колбочковой чувствительности, которые первично поражаются на начальных этапах развития глаукомы. Для регистрации off-ответа необходимы специализированные условия выделения — длительный до 200 мс стимул на ярком белом адаптирующем фоне. При таких условиях появляется возможность подавления палочковой и активация колбочковой системы ретинального ответа [3,4,5].

В настоящее время разработка функциональных критериев диагностики и мониторинга глаукомы продолжается по двум направлениям, имеющим цель: 1) повышение специфичности и чувствительности тестов раннего выявления глаукомы и дифференциальной диагностики глазной гипертензии и начальных стадий первичной открытоугольной глаукомы, 2) определение патогенетических механизмов лежащих в основе данного весьма серьезного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении. — М.: Медицина 2001. — 349 с.
2. Нестеров А.П. Глаукома. — М.: Медицина, 1995. — 256 с.
3. Хьюбел Д. Глаз, мозг, зрение. — Пер. с англ. — М., 1990. — 239 с.
4. Шамишинова А.М. Клиническая физиология зрения. — М.: МБН, 2006. — 956 с.
5. Шамишинова А.М. Электроретинография в офтальмологии. — М.: МБН, 2009. — 304 с.
6. Шамишинова А.М., Нестерюк Л.И., Ендриховский С.Н. и др. Цветовая кампиметрия в диагностике заболеваний сетчатки и зрительного нерва // Вестн. офтальмол. — 1995. — № 2. — С. 24.
7. Flammer J., Mozaffarieh M. Autoregulation, a balancing act between supply and demand. // Can. J. Ophthalmol. — 2008. — Vol. 43. — P. 317-321.
8. Frisen L.A. A computer graphics visual field screener using high-pass spatial frequency resolution targets and multiple feedback devices // Doc. Ophthalmol. Proc. Ser. — 1987. — Vol. 12. — P. 441-446.
9. Johnson C.A., Samuels S.J. Screening for glaucomatous visual field loss with Frequency Doubling Perimetry // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1997. — Vol. 38. N2. — P. 413-424.
10. Kelly D.H. Frequency doubling in visual responses // J. Opt. Soc. Amer. -1966. Vol. 56. — No. 11. — P. 1628-1633.
11. Quigley H.A. Identification of glaucoma visual field abnormality with
12. The screening protocol of frequency doubling technology // Am. J. Ophthalmol. — 1998. — Vol. 125. — No. 6. — P. 819-829.
13. Wanger P, Vancea L., et al. Concordance of high-pass resolution perimetry and frequency-doubling technology perimetry results in glaucoma: no support for selective ganglion cell damage // J. Glaucoma. — 2003. — Vol. 12. — N1. — P. 40-44.
14. White A.J., Sun H., Swanson W.H., Lee B.B. An examination of physiological mechanisms underlying the frequency doubling illusion // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2002. — Vol. 43. — P. 3590-3599.
15. Yampangi R., Chaudhuri Z., Menon V., Saxena R. Cone-rod dystrophy and acquired dissociated vertical nystagmus // J. Pediatr. Ophthalmol. & Strabism. — 2005. — V. 42, N2. — P. 114-116.
16. Zenyon G.T., Moore B., Jeffs J., et al. A model of high-frequency oscillatory potentials in retinal ganglion cells. // Vis Neurosci. — 2003. — Vol. 20(5). — P. 465-480.
17. Wachtmeister L., Hahn I. Spatial properties of the oscillatory potentials of the electroretinogram in relation to state of adaptation. // Acta Ophthalmol. (Copenh.) — 1987. — Vol. 65. — P. 724-730.

Информация об авторе: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: kgb-irk@mail.ru
Худоногов Александр Анатольевич — ассистент

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ВАСИЛЬЕВА Л.В., ЭВЕРТ Л.С., МАКАРОВА М.В., МАСЛОВА М.Ю. — 2012
УДК 616.85-053.2

ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ГОЛОВНОЙ БОЛИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Людмила Викторовна Васильева¹, Лидия Семеновна Эверт¹, Марина Владимировна Макарова²,
Маргарита Юрьевна Маслова³

¹НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, директор — член-корр. РАМН, д.м.н. В.Т. Манчук;

²Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор — д.м.н., проф., И.П. Артюхов; ³МУЗ «Городская детская больница № 8», Красноярск, гл. врач — М.Ю. Маслова)

Резюме. С целью изучения частоты встречаемости, структуры и особенностей клинических проявлений головной боли у детей с синдромом вегетативной дисфункции обследовано 93 ребенка 7-17 лет, находящихся на обследовании и лечении в детском соматическом отделении. Верификация вида головной боли проводилась по разработанному авторами алгоритму согласно критериям Международной классификации головной боли (2005). Показана высокая частота встречаемости первичной головной боли у детей с синдромом вегетативной дисфункции. В структуре первичной головной боли у детей преобладала головная боль напряжения, реже выявлялась мигрень. Головной болью напряжения чаще страдали девочки, а мигренью — мальчики. Представлен сравнительный анализ особенностей клинических проявлений при различных видах головной боли у детей.

Ключевые слова: дети, головная боль, мигрень, синдром вегетативной дисфункции.

THE CHARACTERISTIC OF VARIOUS TYPES OF HEADACHE IN CHILDREN WITH SYNDROME OF VEGETATIVE DYSFUNCTION

L. V. Vasileva¹, L. S. Evert¹, M. V. Makarova², M. J. Maslova³

¹Scientific Research Institute for Medical Problems of the North, Russian Academy of Medical Science, Krasnoyarsk;

²V.F. Voyno-Yasenskiy Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ³MEE CMH № 8, Krasnoyarsk)

Summary. For the purpose of studying the frequency of occurrence, structure and features of clinical manifestations of a headache in children with a syndrome of vegetative dysfunction 93 children aged 7-17 years, which are on inspection and treatment at children's somatic department have been examined. Verification of a type of headache has been conducted according to the algorithm developed by the authors according to the criteria of the International classification of headache (2005). High frequency of occurrence of primary headache in children with a syndrome of vegetative dysfunction has been shown. In the structure of a primary headache in children the tension headache prevailed, the migraine was revealed rarely. Girls suffered more often from tension headache, but boys had migraine more often. The comparative analysis of the features of clinical manifestations of various types of a headache in children has been presented.

Key words: children, headache, migraine, syndrome of vegetative dysfunction.

Головная боль (ГБ) — любое неприятное ощущение в области кверху от бровей и до затылка — одно из наиболее частых болезненных состояний человека, встречающихся у населения. В отечественной и зарубежной литературе представлены немногочисленные клинко-эпидемиологические исследования, которые свидетельствуют о все большей встречаемости головной боли как у взрослых, так и у детей. Ею страдает более 70% населения развитых стран Европы и Америки.

Рецидивирующие головные боли являются одной из наиболее частых жалоб у детей и подростков [4]. Среди детей 3-5 лет распространенность головных болей составляет около 3%, детей 6 лет — 15%, а среди школьников достигает 82%, при этом распространенность частых (ежедневных) головных болей среди школьников составляет 0,3-1,2%. Большинство исследователей показывают, что 2,5-10% детей испытывают приступы мигрени [6]. При этом частота мигренозных приступов один и более в месяц составляет около 30%, соотношения мальчиков и девочек 1:1,5.

Распространенность головной боли напряжения (ГБН) у детей школьного возраста около 50% (в общей популяции 70%), а хронической головной боли напряжения — 1%. Показано, что 90% всех видов головной боли составляет головная боль напряжения [5]. Разноречивость имеющихся в литературе данных относительно структуры головной боли свидетельствует, скорее всего, о различиях диагностических подходов в квалификации головной боли у детей.

Головную боль подразделяют на первичную, когда ГБ и связанные с ней симптомы составляют ядро кли-

нической картины и объединяются в самостоятельную нозологическую форму (мигрень, головная боль напряжения, кластерная ГБ), и вторичную, когда она становится следствием очевидных или маскированных патологических процессов.

Цель работы: Изучить частоту встречаемости, особенности структуры и клинических проявлений головной боли у детей с синдромом вегетативной дисфункции.

Материалы и методы

Проведены клинические наблюдения и обследования 93 детей 7-17 лет с синдромом вегетативной дисфункции, находящихся на лечении в детском соматическом отделении. Дизайн исследования был согласован с этическим комитетом УРАМН НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН (протокол №3 от 18.10.2010 г.). Обязательным условием было наличие информированного согласия подростка или родителей (для детей моложе 15 лет) на участие в проводимом исследовании. Все исследования разрешены этическим комитетом УРАМН НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН. Для верификации вида цефалгии использовался диагностический алгоритм, разработанный нами на основе международной классификации головной боли (2005). Диагноз ГБ устанавливали согласно критериям Международной классификации головных болей [10].

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере с применением ППП «Statistica 5.5 for Windows». Анализ ста-

статистической значимости различий качественных признаков проведен с помощью критериев χ^2 с поправкой Йетса, а для малых выборок — двусторонний точный критерий Фишера. Для оценки силы связи между признаками использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные о распространенности различных видов головной боли отражены в таблице 1.

Таблица 1

Структура головной боли у детей с синдромом вегетативной дисфункции

Возраст	Пол	Вид головной боли			Всего
		ГБН	Мигрень	Вторичная ГБ	
7-17 лет	м	24	13	6	43
	ж	32	7	11	50

У детей, поступивших в детское соматическое отделение с диагнозом синдрома вегетативной дисфункции, в 82% случаев была верифицирована первичная ГБ, в 18% случаев — вторичная ГБ. У 21,4% детей выставлен диагноз мигрени.

Мигрень — один из видов первичной головной боли, имеющее хроническое течение, проявляющееся периодическими приступами пульсирующей головной боли, как правило, односторонней, которая сопровождается фото- и/или фонофобией, нередко тошнотой и рвотой, продолжительность которой составляет от 4 до 72 часов. В настоящее время наиболее признанными теориями возникновения приступа мигрени являются сосудистая, нейрогенная и биохимическая, дополняемые иммунной, тромбоцитарной, тригеминоvascularной [1]. Патогенез мигрени отличается большой сложностью.

Приступ мигрени в большинстве случаев провоцируется психогенными причинами, перегреванием, длительной ездой в транспорте, резкими запахами, изменением погоды, а также приемом пищи, богатой тирамином (шоколад, орех, цитрусовые и др.). У девочек отмечается определенная связь с началом менструального периода. Большую роль играет изменение режима сна: имеет значение как его недостаточность, так и избыточность сна. Приступ мигрени является церебральным сосудистым кризисом, проявляющимся ангиодистонией мозговых сосудов в виде спазма и дилатации отдельных сосудов мозга с последующим развитием гиперемии и отека в зонах измененной васкуляризации. Этим и обусловлена фазность в развитии и течении приступа.

Мигрень у детей и подростков имеет клинические особенности, например меньшую, чем у взрослых, продолжительность болевого приступа — от 1 до 72 ч. Частота мигрени увеличивается в возрастной группе 10-12 лет. Продолжительность головной боли увеличивается с возрастом. Изменяется и ее характер: в младшей возрастной группе чаще выявляется неппульсирующая головная боль, нередко двусторонняя, с 10-12 лет ее характеристика соответствует таковой у взрослых. Неврологический осмотр, проводимый с учетом детского возраста, как правило, не выявляет очаговых неврологических симптомов. Для детей характерны «абдоминальные маски» мигрени, которые нередко сочетаются с мигренозной головной болью. В нашем исследовании мигрень без ауры (простая мигрень) отмечалась у 16,1% пациентов, мигрень с аурой — у 4,3%, вероятная мигрень — у 1,1% детей.

В 60,2% случаев у обследованных нами детей был выставлен диагноз «головная боль напряжения». Головная боль напряжения является наиболее распространенной формой цефалгий не только у взрослых, но и у детей. По данным, Т.М. Маневич (2002) и И.Б. Немковского (1997) [7,8] в 80% случаев головная боль у школьников

является индикатором психовегетативных расстройств. Головную боль напряжения определяют как головную боль, возникающую в ответ на психическое перенапряжение при остром или хроническом стрессе. Выделяют ее хроническую и эпизодическую формы, с напряжением и без напряжения перикраниальных мышц [11]. Распространенность ГБН у взрослых достигает 70%, у школьников составляет 36,8% и чаще встречается у девочек [3,9].

В диагностике ГБН у детей используют международные диагностические критерии: длительность эпизода головной боли не менее 30 мин, продолжительность при эпизодической форме до 7 дней, при хронической может быть ежедневной, длительной, иногда многолетней; двусторонняя локализация головной боли; сжимающий, стягивающий, монотонный характер боли; незначительная зависимость головной боли от повседневной физической деятельности; присоединение на высоте головной боли гиперчувствительности к свету и звуку, анорексии, тошноты. Условно принято считать, что при эпизодической форме головная боль беспокоит не менее 15 дней в месяц, при хронической — более 15 дней в месяц. Среди причин ГБН первое место занимают реакция на психосоциальный стресс, аффективные состояния, длительное напряжение мышц при нефизиологичной позе [2,9,12].

В нашем исследовании нечастая эпизодическая головная боль напряжения отмечалась у 20,4% детей, частая эпизодическая ГБН — у 29,0%, хроническая головная боль напряжения — у 10,8% обследованных. В 18,4% случаев зарегистрирована вторичная головная боль и не классифицируемая головная боль.

Нами была проанализирована частота встречаемости головной боли в зависимости от пола. Установлено, что мигрень чаще отмечалась у мальчиков, чем у девочек. У большего числа детей приступу мигрени предшествовали симптомы ауры (у 66,7%), реже регистрировалась мигрень без ауры. Другие виды головной боли значительно чаще встречались у девочек — в 58,9% случаев ($p=0,0314$).

У половины (48,4%) обследованных пациентов продолжительность головной боли составляла от 30 мин до 2 ч и у 21,51% длительность цефалгии составляла от 4 ч до 1 суток. Чаще всего в стационар поступали дети с выраженной интенсивностью ГБ. Так, на слабую интенсивность головной боли указывали 3,3%, на среднюю — 44,1%, на сильную — 33,3%, на очень сильную — 19,4% обследованных детей.

В 80% случаев пациенты с мигренью указывали на локализацию головной боли в области лба и висков. Большинство пациентов с другими видами головной боли (55,7%) указывали на локализацию головной боли в области лба и висков, 12,9% — в области затылка и 31,4% отмечали разлитой характер головной боли.

Односторонняя головная боль при мигрени без ауры отмечалась в 73,3% случаев, при мигрени с аурой — в 100% случаев, при других видах головной боли — в 8,3% случаев. Пульсирующий характер головной боли при мигрени отмечали 78,9% обследуемых, при других видах головной боли — 29,6%.

У 37,63% детей головная боль сопровождалась тошнотой. Причем при мигрени без ауры жалобы на тошноту предъявляли 80% обследуемых, при мигрени с аурой — 50%, при других видах головной боли — 27,4%. Связь головной боли у девочек с менструальным циклом отмечалась в 8,1% случаев.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлена высокая частота встречаемости первичной головной боли у детей с синдромом вегетативной дисфункции. Чаще у детей с данным синдромом верифицируется первичная головная боль и реже цефалгия имеет вторичный генез. У 1/5 обследованных головная боль имеет характер мигренозных приступов. В структуре первичной головной боли преобладающим вариантом является головная боль напряжения.

Мигрень чаще встречается у мальчиков, а головная боль напряжения — у девочек.

Имеются особенности клинических проявлений при различных видах головной боли у детей. В связи с чем, диагностика первичных форм головной боли должна

быть основана на тщательном изучении клинической картины цефалгии, ее соответствии международным диагностическим критериям и факте отсутствия патологических изменений при инструментальном обследовании больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. Мигрень: патогенез, клиника, диагностика. — СПб, 2001. — 200 с.
2. Бадалян Л.О., Берестов А.И., Дворников А.В. Головные боли у детей и подростков. — М., 1991. — 60 с.
3. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Данилов А.Б. и др. Болевые синдромы в неврологической практике. — М.: МЕДпресс, 1999. — 372 с.
4. Вейн А.М., Осипова В.В., Колосова О.А. и др. Хроническая ежедневная головная боль. // Неврол. журн. — 2000. — № 2. — С. 46-53.
5. Зуева Г.А. Особенности микроциркуляции у подростков при головной боли напряжения // XI конгресс педиатров России: Тез. докл. — М., 2006. — С. 234.
6. Кваскова И.В., Шварков С.Б. Клинические проявления мигрени у детей // Журн. неврол. и психиатр. — 1999. — № 1. — С. 15-17.
7. Маневич Т.М. Хронические головные боли напряжения у детей и подростков. Клиническая и психологическая оцен-

ка: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.: Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова, 2002. — 22 с.

8. Немковский И.Б. Состояние когнитивных функций у детей школьного возраста с психогенной головной болью: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997. — 27 с.

9. Рачин А.П. Головная боль напряжения у школьников (эпидемиология, клиника, лечение): автореф. дис. канд. мед. наук. — Смоленск, 2002. — 30 с.

10. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders 2-nd Edition 1-st revision (May, 2005). // Cephalalgia. — 2005. — Vol. 25. — P. 460-465.

11. Katz N. Role of invasive procedures in chronic pain management. // Semin Neurol — 1994. — Vol. 14 (3). — P. 225-236.

12. von Frankenberg S., Pothmann R. Epidemiology and interview survey on tension-type headache in childhood. In: Tension-Type Headache: Classification, Mechanisms and Treatment. // J. Olesen (ed). — New York: Raven Press, 1993. — P. 38-44.

Информация об авторах: 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г, тел. 8 (391) 228-06-83, 228-06-81, 228-06-62, e-mail: impn@impn.ru
Васильева Людмила Викторовна — старший научный, к.м.н.;
Эвэрт Лидия Семеновна — ведущий научный сотрудник, д.м.н.;
Макарова Марина Владимировна — старший научный сотрудник, к.м.н.;
Маслова Маргарита Юрьевна — главный врач МУЗ ГДБ № 8.

© БЕЛЯЕВ Н.Г., БОЛОТОВА Е.Г. — 2012
УДК 612.015.31:615.357.631

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА КАЛЬЦИЯ В УСЛОВИЯХ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

Николай Георгиевич Беляев, Елена Геннадьевна Болотова
(Ставропольский государственный университет, ректор — д.с.н., проф. В.А. Шаповалов)

Резюме. В эксперименте установили, что характер влияния тестостерона на метаболизм кальция определяется концентрацией вводимого гормона. Андроген в дозе 0,125 и 0,25 мг на 100г массы тела животного оказывал гипокальциемическое действие. Предположительно гипокальциемический эффект тестостерона опосредован повышением секреторной активности С-клеток щитовидной железы. Введение тестостерона тиропаратиреоидэктомизированным животным вызывало незначительный гипокальциемический эффект. Тестостерон в дозе 0,5 и 1,0 мг на 100 г массы тела животного способствовал развитию гиперкальциемии, регистрируемой в течение 6 часов, с последующим снижением концентрации общего Са через 24 и 48 часов эксперимента. Механизм гиперкальциемического действия до конца не ясен.

Ключевые слова: тестостерон, кальцитонин, кальций, гиперандрогения, гипокальциемия, гиперкальциемия, тиропаратиреоидэктомия.

THE FEATURES OF CALSIUM METABOLISM IN THE CONDITION OF HYPERANDROGYNATION

Belyaev Nikolay, Bolotova Elena
(Stavropol State University)

Summary. During the experiment it has been shown that the influence of testosterone on metabolism of calcium is determined by the concentration of introduced hormone. The androgyn (in the dose of 0.125 and 0.25 ml) had the hypocalcium action on 100gr. of the mass of an animal. There are some suggestions that hypocalcium action of testosterone is mediated by rising the secrete activity of C-cells of the thyroid gland. The animals without thyroid gland received testosterone and the hypocalcium effect was non-significant. The testosterone in the dose of 0.5 and 1.0 gr. per 100 gr. of an animal weight promoted the development of hypercalcinemia, which was registrated during 6 hours. As a result the mechanism of hypercalcinemic action is not clear.

Key words: testosterone, calcitonin, calcium, hyperandrogynation, hypocalciemia, hypercalciemia, thyroparathyroidectomy.

Роль кальция (Са) в жизнедеятельности организма весьма значительна не только как основного неорганического вещества костной ткани, но и как активного участника внутриклеточных процессов в качестве мессенджера. Передача нервного импульса, сокращение мышечной клетки, секреторная активность клеток желез внутренней секреции и многие другие жизненно важные

физиологические процессы зависят от присутствия ионов Са. Адаптационные возможности организма связаны с сохранением кальциевого гомеостаза. Изменение уровня Са в плазме крови можно причислить к неспецифическим признакам стресс-реакции и использовать в качестве маркера уровня адаптационных возможностей организма к стресс-фактору. Знание интимных механиз-

мов регуляции кальциевого гомеостаза позволяет контролировать и корректировать ход приспособительных процессов в организме, что дает возможность избежать срыва адаптации и связанных с ним заболеваний.

Регуляция Са обмена на всех этапах (всасывание, депонирование, выведение) в организме не ограничивается влиянием основных кальцийрегулирующих гормонов — паратгормона (ПТГ), кальцитонина (КТ) и гормональной формы витамина Д₃, а включает обширный потенциал гуморальных факторов. Это, прежде всего глюкокортикоиды, половые гормоны, соматотропин и тиротропин, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли альфа, простагландины, инсулиноподобные факторы роста, трансформирующий фактор роста бета, факторы роста фибробластов и другие [2,5,7,9-11]. Из перечисленных гуморальных факторов определенный интерес представляет изучение роли тестостерона в поддержании Са гомеостаза в связи с широким его использованием в медицинской практике и в практике спортивных тренировок.

Цель экспериментальной работы — изучить возможные механизмы влияния тестостерона на кальциевый обмен. При этом до настоящего времени отсутствуют данные о влиянии различных доз тестостерона на метаболизм Са в организме. Учитывая вышеизложенное, в условиях экспериментальной модели на крысах производилось исследование особенностей метаболизма Са при различных уровнях гиперандрогении.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на крысах-самцах линии «Вистар» массой 180-200 г в возрасте 6 месяцев, содержащихся в обычных условиях вивария при сбалансированном рационе питания, в светлое время суток. Так как в организме фосфорно-кальциевый обмен имеет 24-часовую хроноструктуру с высокой амплитудой колебания содержания кальция в плазме, то все эксперименты проводились в одно и то же время — в утренние часы. Все процедуры в работе с крысами осуществлялись согласно нормам и правилам гуманного обращения с лабораторными животными и рекомендациям, содержащимся в Директивах Европейского Сообщества (№86/609 ЕС). При взятии крови из хвостовой вены применяли ингаляционный наркоз с использованием этилового эфира, рану обрабатывали дезинфицирующим раствором.

В соответствии с задачами работы гиперандрогения моделировалась у тиропаратиреоидэктомирован-

ных животных и у животных с интактными железами. Тиропаратиреоидэктомия у белых лабораторных крыс проводилась в соответствии с рекомендациями Я.Д. Кириенко [3]. Гиперандрогения создавалась путем внутримышечного инъекционного введения пропионата тестостерона в дозах 0,125; 0,25; 0,5; 1,0 мг на 100 г массы тела.

В плазме крови определяли общий Са методом абсорбционной фотометрии на фотометре КФК-2 с применением набора реагентов КАЛЬЦИЙ ОКФ «ДДС» и КТ методом двухстадийного твердофазного иммуноферментативного анализа на микропланшетном ридере модели Benchmark с помощью набора реагентов DRG Calcitonin (EIA-3648).

Результаты были обработаны с использованием пакета прикладных программ «Statistica». Для оценки нормальности распределения использовали критерий Шапиро-Уилка. Данный критерий не выявил нормального распределения во всех исследуемых группах. Поэтому для сравнения связанных (зависимых) переменных использовался критерий Вилкоксона, а для сравнения не зависимых групп критерий Манна — Уитни. Критерий отклонения нулевой гипотезы $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что влияние тестостерона на кальциевый метаболизм определяется степенью моделируемой гиперандрогении. Так, введение гормона в дозах 0,125 и 0,25 мг/100 г массы тела сопровождалось развитием гипокальциемии, которая сохранялась в течение 6 ч при введении дозы 0,125 и 24 ч — 0,25 мг/100 г массы тела, с максимумом проявления через 3 и 6 ч после введения тестостерона.

Гипокальциемия, регистрируемая в первые часы после введения тестостерона, вероятнее всего опосредована повышением функциональной активности С-клеток щитовидной железы. В частности статистически значимое повышение КТ регистрировалось в течение первого часа после введения мужского полового гормона и сохранялось в течение всего эксперимента (табл. 2).

Дополнительным подтверждающим фактором опосредованного гипокальциемического действия тестостерона могут служить результаты эксперимента, полученные на паратиреоидэктомированных животных (табл. 3).

В данном случае максимальное снижение уровня общего Са через 3 часа после введения тестостерона составило 9,5%, тогда как инъекция гормона животным с

Таблица 1

Динамика уровня кальция (ммоль/л) в условиях гиперандрогении (медиана (Me) и границы интерквартильного размаха с 25-го по 75-й процентиля)

Сроки эксперимента	Вводимые дозы тестостерона мг/100 г массы тела											
	0,125			0,25			0,5			1,0		
	Me	25	75	Me	25	75	Me	25	75	Me	25	75
I	2,17	2,15	2,32	2,17	2,15	2,32	2,17	2,15	2,32	2,17	2,15	2,32
30 мин	1,90	1,79	2,14	2,15	1,80	2,25	2,78	2,55	2,85	2,67	2,40	2,95
P ₁	0,249			0,463			0,028*			0,028*		
60 мин	1,96	1,79	2,14	2,13	1,90	2,30	2,83	2,70	2,90	2,75	2,60	2,80
P ₁	0,249			0,917			0,028*			0,028*		
90 мин	1,58	1,40	1,65	1,70	1,5	1,80	2,75	2,70	3,00	2,73	2,70	3,10
P ₁	0,028*			0,028*			0,028*			0,028*		
3 ч	1,31	1,24	1,35	1,63	1,50	1,75	2,80	2,50	3,00	2,75	2,60	3,00
P ₁	0,028*			0,028*			0,028*			0,028*		
6 ч	1,45	1,40	1,60	1,60	1,45	1,70	2,63	2,50	2,80	2,75	2,50	3,10
P ₁	0,028*			0,028*			0,046*			0,028*		
24 ч	2,07	2,04	2,17	1,60	1,50	1,80	2,05	1,90	2,20	2,00	1,80	2,30
P ₁	0,144			0,028*			0,345			0,345		
48 ч	2,06	2,04	2,10	2,00	1,80	2,20	1,85	1,70	2,00	1,97	1,90	2,00
P ₁	0,080			0,345			0,046*			0,046*		

Примечание: I — данные на начало эксперимента; P — значимость отличий по сравнению с данными на начало эксперимента по критерию Вилкоксона; * статистически значимые значения; n — во всех случаях равно 6.

Динамика уровня кальцитонина (пг/мл) в условиях гиперандрогении (медиана (Ме) и границы интерквартильного размаха с 25-го по 75-й процентилю).

Сроки эксперимента	Вводимые дозы тестостерона мг/100 г массы тела											
	0,125			0,25			0,5			1,0		
	Ме	25	75	Ме	25	75	Ме	25	75	Ме	25	75
I	27,00	21,00	29,00	27,00	21,00	29,00	27,00	21,00	29,00	27,00	21,00	29,00
30 мин P ₁	69,5 0,027*	66,0	72,0	36,0 0,059	30,0	42,0	12,0 0,046*	11,0	17,0	15,0 0,046*	14,0	15,0
60 мин P ₁	83,0 0,027*	80,0	90,0	106,0 0,027*	89,0	122,0	23,50 0,463	18,0	27,0	23,0 0,753	19,0	31,0
90 мин P ₁	91,0 0,027*	84,0	100,0	59,5 0,027*	56,0	64,0	27,5 0,345	26,0	30,0	22,5 0,753	21,0	26,0
3 ч P ₁	109,5 0,027*	98,0	133,0	79,0 0,027*	70,0	85,0	23,5 0,715	21,0	27,0	28,5 0,833	24,0	30,0
6 ч P ₁	142,0 0,027*	134,0	145,0	83,0 0,027*	73,0	85,0	42,5 0,027*	40,0	45,0	26,5 0,529	24,0	32,0
24 ч P ₁	56,5 0,027*	54,0	64,0	71,0 0,027*	61,0	74,0	70,00 0,027*	59,0	77,0	67,0 0,027*	61,0	71,0
48 ч P ₁	35,0 0,027*	32,0	38,0	88,0 0,027*	82,0	92,0	88,0 0,027*	83,0	91,0	87,0 0,027*	82,0	90,0

Примечания: I — данные на начало эксперимента; P — значимость отличий по сравнению с данными на начало эксперимента по критерию Вилкоксона; * статистически значимые значения; п — во всех случаях равно 6.

интактными щитовидными и околощитовидными железами обеспечивала, в аналогичные сроки эксперимента, снижение концентрации общего Са на 41,2%.

В то же время введение гормона в дозах 0,5 и 1,0 мг/100 г массы тела обеспечивало фазовые изменения концентрации общего Са в организме животных. Первоначально регистрировалась гиперкальциемия, с последующим снижением концентрации Са через 24 и 48 ч эксперимента. Необходимо отметить, что высокие дозы тестостерона на начальных этапах эксперимента обеспечивали снижение уровня КТ в плазме животных. В то же время в периоды: 60 мин, 90 мин и 3 ч при наличии высоких концентраций общего Са в крови животных регистрировались статистически незначительные изменения уровня КТ. Соответственно, возможно наличие иных, помимо КТ, механизмов действия тестостерона на Са гомеостаз.

Быстроразвивающаяся гиперкальциемия при введении больших доз тестостерона может быть опосредована повышением секреторной активности околощитовидных желез, учитывая, что вторым основным кальцийрегулирующим гормоном в организме высших животных является паратгормон. Но данное предположение нуждается в дополнительных экспериментальных исследованиях.

Гиперкальциемии можно объяснить также участием тестостерона в стресс-реакции организма. Ранее установлено, что гипофизарно-гонадная система не менее чувствительна к стресс-воздействиям, чем гипофизарно-надпочечниковая, и нет принципиальных различий в характере активации обеих систем при стрессе [6]. Тогда как на начальных этапах действия стресс-фактора любой природы отмечается развитие гиперкальциемии [1,4,5,7,11,12,13].

Нельзя исключить и опосредованного влияния тестостерона на кальциевый гомеостаз через другие гормональные системы, в частности, через изменение секреторной активности надпочечников. Известно, что избыток глюкокортикоидов стимулирует секрецию кальцитонина [7], и соответственно способствует развитию гипокальциемии. В свою очередь, тестостерон стимулирует секрецию глюкокортикоидов [9], но выраженность активирующего действия андрогенов на секреторную активность коры надпочечников определяется уровнем гормона в крови

[8]. Так при введении крысам различных доз анаболического стероида (неробола), наибольший эффект получен при дозе 0,25 мг/100 г массы тела и наименьший при дозе 1,0 мг/100 г массы тела. Доза 0,5 мг/100 г массы тела заняла промежуточное положение. Возможно, что большие дозы вводимого тестостерона изменяют нормальное соотношение в ансамбле гормонов, принимающих участие в регуляции кальциевого обмена, и способствуют нарушению гомеостаза в организме.

В условиях продолжительного введения тестостерона развивающаяся гиперкальциемия, независимо от механизмов, лежащих в её основе, обеспечивается выходом Са из депо — костной ткани, что может сопровождаться снижением механической прочности кости. Необходимо учитывать и тот факт, что поступление Са в клетки при повышении их функциональной активности происходит по градиенту концентрации, соответственно, высокая концентрация данного иона во внеклеточной среде может способствовать избыточному накоплению Са в клетке, что обеспечивает кальциевый токсикоз, который часто является причиной повреждения клеточных структур.

Из представленных данных следует, что характер влияния тестостерона на кальциевый обмен определяется концентрацией вводимого гормона. Высокие дозы тестостерона способствуют развитию гиперкальциемии. Механизм гиперкальциемического действия гормона пока до конца не ясен.

Таблица 3.

Влияние тестостерона на метаболизм кальция (ммоль/л) в организме тиропаратиреоидэктомированных животных (медиана (Ме) и границы интерквартильного размаха с 25-го по 75-й процентилю)

Контроль	Группы животных и условия эксперимента					
	Через 3 часа			Через 6 часов		
	I (25/75)	II (25/75)	III (25/75)	I (25/75)	II (25/75)	III (25/75)
2,17 (2,15/2,32) P P ₁	3,20 (3,10/3,23) 0,018*	2,87 (2,80/2,93) 0,018*	1,30 (1,24/1,35) 0,028*	3,09 (2,85/3,11) 0,018*	2,59 (2,55/2,61) 0,018*	1,45 (1,40/1,60) 0,028*

Примечание: использован U — критерий Манна-Уитни; p — значимость отличий по сравнению с данными на начало эксперимента в покое; p — значимость отличий по сравнению с неандрогенированными животными в группе тиропаратиреоидэктомированных; п — во всех случаях равно 7.

I — тиропаратиреоидэктомированные животные;

II — тиропаратиреоидэктомированные животные, получавшие тестостерон;

III — животные с интактными железами, получавшие тестостерон.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арокина Н.К. Возобновление функции терморегуляции у крыс при глубокой гипотермии с помощью ЭДТА без отогрева тела // Российский физиол. журнал им. И.М. Сеченова. — 1998. — Т.84. — №8. — С.806-811.
2. Барабанова Т.А., Клюева Н.З., Рыжов Д.Б., Чефу С.Г. Влияние паратиреоидного гормона и паратиреоидного гипертензивного фактора на механические свойства миокарда нормотензивных крыс // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. — 2000. — Т.№2. — №2. — С.182-189.
3. Беляев Н.Г. Определение концентрации общего кальция в крови как потенциального маркера состояния перетренированности // Теория и практика физической культуры. — 2002. — №5. — С. 14-16.
4. Држевецкая И.А., Држевецкий Ю.М. Гормональная регуляция обмена кальция и секреторные процессы. — М.: ВИНТИ, 1983. — Т. 27. — 131 с.
5. Иванов К.П., Арокина Н.К., Дидина С.Е., Волкова М.Д. Содержание Са⁺⁺ в крови животных и их устойчивость к холоду // Российский физиол. журнал им. И.М. Сеченова. — 1999. — Т. 85. №12. — С. 1550-1559.
6. Колесов Д.В. Пластический стресс и реакция системы гипотиз-гонады при мышечной деятельности. // Ученые записки Тартуского государственного университета «Эндокринные механизмы регуляции приспособления организма к мышечной деятельности». — Тарту, 1977. — Т. 419. — С. 161-165.
7. Мишина Н.Ф. Участие кальцитонина в развитии стресса в постнатальном онтогенезе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1981. — 20 с.
8. Похолечук Ю.Т., Свечников Г.Б., Свечникова Н.В. Влияние больших физических нагрузок и I — дегидрометилтестостерона (неробол) на функцию коры надпочечников белых крыс. // Ученые записки Тартуского государственного университета «Эндокринные механизмы регуляции приспособления организма к мышечной деятельности». — Тарту, 1977. — Т. 419. — С. 169-175.
9. Фельдкорен В.И., Коцегуб Т.П. Влияние анаболических стероидов на содержание кортикостерона в надпочечниках при систематической мышечной деятельности. // Ученые записки Тартуского государственного университета «Функционирование эндокринных желез и механизмы действия гормонов при мышечной деятельности» 1981. — Т. 562. — С. 114120.
10. Худавердян Д.Н., Тер-Маркосян А.С., Саргасян А.Р. К механизму действия паратиреоидного гормона на функциональную активность нервных клеток // Нейрохимия. — 1989. — Т.8. — №2. — С.210-215.
11. Худавердян Д.Н., Аракелян К.П. О включении кальцийрегулирующих гормонов, кортизола и электролитов крови в ранние приспособительные реакции организма // Российский физиол. журнал им. И.М. Сеченова. — 2002. — Т. 88. №3. — С. 381-386.
12. Aloia J.F., Rasulo Ph., Defos L.J., et al. Exercisy-induced hypercalcemia and the calcitropic hormones // J. Lab. and Clin. Med. — 1985. — V. 106. — №3. — P. 229-232.
13. Vora N.M., Kukreja S.C., Iork P.A.J., et al. Effect of exercise on cerum calcium and parathyroid hormone//Clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — V. — №5. — P.1067-1069.

Информация об авторах: 355009, г. Ставрополь, ул. Пушкина 1, тел. (8652) 35-34-65, e-mail: Беляев Николай Георгиевич — профессор, д.б.н., Болотова Елена Геннадьевна — соискатель.

© АНЬШАКОВА В.В., ШАРИНА А.С., КАРАТАЕВА Е.В., КЕРШЕНГОЛЬЦ Б.М. — 2012
УДК 615.453.2

ПОЛУЧЕНИЕ СОРБЦИОННОГО БИОМАТЕРИАЛА ИЗ СЛОЕВИЩ ЛИШАЙНИКОВ

Вера Владимировна Аньшакова¹, Анастасия Сергеевна Шарина¹,
Елена Владимировна Каратаева¹, Борис Моисеевич Кершенгольц²

(¹Северо-Восточный федеральный университет, ректор — д.п.н. проф. Е.И. Михайлова, биолого-географический факультет, декан — к.б.н. А.Н. Николаев; ²Институт биологических проблем криолитозоны СО РАН, директор — к.б.н. П.А. Ремигайло, лаборатория экологической и медицинской биохимии и биотехнологии, зав. — д.б.н., проф. Б.М. Кершенгольц)

Резюме. Исследованы адсорбционные свойства порошкообразных биоматериалов из слоевищ лишайников рода *Cladonia*. Показано, что механоактивация ягеля способствует получению сорбционного материала с более развитой поверхностью, выраженными бактерицидными свойствами, также большей адсорбционной активностью по отношению к средне- и низкомолекулярным токсинам и солям тяжелых металлов.

Ключевые слова: адсорбция, лишайник, энтеросорбент, механоактивация.

OBTAINING THE SORPTION BIOMATERIAL FROM LICHEN THALLUS

V.V. Anshakova¹, A.S. Sharina¹, E.V. Karataeva¹, B.M. Kershengoltz²

(¹«North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov»;

²Institute of Biological Problems of Cryolithozone, Siberian Branch of RAS)

Summary. There have been analyzed the adsorptive characteristics of powdery biomaterials from lichen thallus (genus *Cladonia*). The research has shown that mechanic activation of lichen leads to obtaining sorption material with more developed surface, strongly marked bactericidal characteristics, higher adsorptive activity to middle-molecular and low-molecular toxins and heavy metal salts.

Key words: adsorption, lichen, gastrointestinal sorbents, mechanic activation.

Интерес человека к метаболитам растений вызван не только поиском продуктов питания, но и лекарств и средств, повышающих качество жизни. Одно из основных направлений предусматривает разработку сорбционных материалов из растительного сырья и дальнейшее их применение в медицине и медицинской промышленности в качестве незаменимых материалов для энтеросорбции. Метод сорбционной детоксикации занимает важное место в области эфферентной терапии, которая направлена на поддержание и восстановление естественных систем и функций организма [5,

7]. Поэтому задача получения эффективных сорбентов медицинского назначения считается актуальной и успешно решается с привлечением новых сырьевых источников или новых технологий их переработки [4, 5, 10]. Известные энтеросорбенты можно объединить в следующие группы:

1. Углеродные адсорбенты на основе активированного угля и углеволокнистых материалов (уголь активированный, карболен, гастросорб, Энсорал, Карбодон, актилен и др.);

2. Ионообменные материалы (холестирамин);

3. Энтеросорбенты на основе лигнина (лигносорб, прлифепан);

4. Производные поливинилпирролидона (энтеросорб, энтеродез);

5. Сорбенты на основе природных минералов (белая глина, кремнеземсодержащего минерального сырья, цеолиты);

6. Энтеросорбенты растительного происхождения (семена подорожника, камедь гуары, слизь алтея, корень цикория, семена тыквы, пищевые волокна, отруби злаковых, пектин). Оправдан интерес к энтеросорбентам растительного происхождения, т.к. они имеют ряд преимуществ: не обладают раздражающим эффектом на желудочно-кишечный тракт, не вызывают побочных и токсических явлений, также продолжительна длительность их приема.

С целью расширения ассортимента сорбционных материалов растительного происхождения, способов их получения и увеличения их сорбционной активности в настоящей работе исследовали влияние механохимической активации сухих слоевищ лишайников для улучшения его адсорбционных характеристик.

Материалы и методы

В качестве источника для создания сорбционных материалов нами использовались слоевища лишайников родов *Cladonia* или ягель.

Лишайники рода *Cladonia* — природное лекарственное и пищевое сырье, используемое в народной медицине для лечения многих заболеваний. В слоевищах лишайников содержатся гормональные физиологически активные вещества (НФАВ) различных групп: углеводы (70-80%) в виде лишайниковых β -полисахаридов лихенина и изолихенина; дубильные вещества (1-2%); лишайниковые кислоты (2-3%) — леканоровая, физодовая, усниновая; микроэлементы (в используемом сырье содержание тяжелых металлов намного меньше ПДК).

Содержание в слоевище лишайников НФАВ обуславливает довольно широкое их использование в официальной и народной медицине для лечения болезней желудочно-кишечного тракта, дистрофий, общего истощения, заболеваний дыхательных путей и легких, инфекционных заболеваний кожи, ожогов и опрелостей, нарушений деятельности щитовидной железы и других эндокринных заболеваний, также применение их в качестве иммуномодулирующих, противоопухолевых, гепатопротекторных и детоксикационных препаратов. Установлено, что лишенин и изолихенин тормозят у животных рост некоторых опухолей [12].

Вместе с тем, являясь β -полисахаридами, β -гликозидные связи в которых практически не расщепляются в желудочно-кишечном тракте, сами лишайниковые углеводы почти не усваиваются организмом человека. Задача состоит в том, чтобы в процессе предварительной обработки слоевищ лишайников повысить биодоступность составляющих компонентов. Эта задачу мы предлагаем решить путём механохимической активации.

Сухие слоевища лишайников, предварительно измельченные до 1-3 мм, подвергаются механохимической активации без участия растворителей в одну технологическую стадию при скорости 1200-1500 об/мин в течение 1-3 мин в воздушной среде в мельнице-активаторе планетарного типа, ударно-истирающий режим работы которой, обеспечивает максимальное воздействие мельющих тел на объект исследования. Полученный порошок — сорбционный биоматериал «Ягель-сорбент».

Эффективность использования механохимической активации слоевищ лишайников оценивали по изменению рельефа поверхности методом атомно-силовой микроскопии. Для исследования изменения состава слоевищ лишайников при твердофазной механохимической обработке использовали метод ИК-

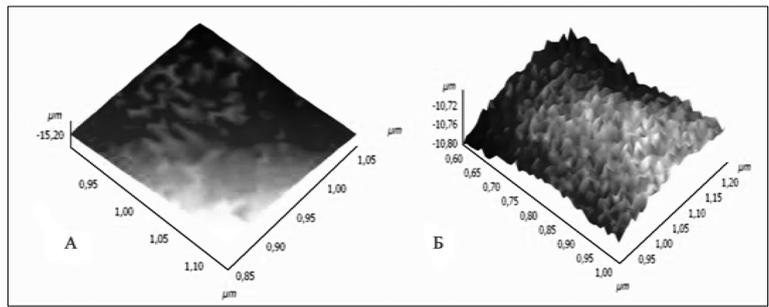


Рис. 1. Структура поверхности порошка ягеля: А — грубого помола, Б — механохимического.

спектроскопии. Антибактериальные свойства сорбционного биоматериала определяли *in vitro* на культурах бактериальных штаммов четырех условно-патогенных и патогенных микроорганизмов по стандартным методикам. Использовались стандартные питательные среды: среда Эндо, молочно-желточно-солевой агар, среда Плоскирева, мясо-пептонный агар (МПА), которые были приготовлены по стандартной прописи [9] с добавлением в питательную среду контрольного и исследуемого образца количеством 5,0 mg/ml. Газонным методом был произведен посев культур микроорганизмов и после культивации в термостате при 37,0°C оценивалась интенсивность их роста.

Сорбционную активность по отношению к маркеру метиленовому синему, моделирующему средне- и низкомолекулярные токсины и ионам Co^{2+} , представляющему ионы тяжелых металлов, измеряли методом прямой спектрофотометрии по модифицированной методике ГОСТ 4453-74 на спектрометре с программным обеспечением LAMBDA 20 при длинах волн (λ) 400 и 590 нм соответственно в кюветах толщиной поглощающего свет слоя 10 мм относительно дистиллированной воды [2]. Модификация заключалась в дополнительном фильтровании на этапе центрифугирования, т.к. центрифугирование не дает полного разделения фаз.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010. Полученные данные обработаны статистически стандартными параметрическими методами с вычислением средней величины, стандартного отклонения, доверительного интервала по Стьюденту ($n=9<20$) при уровне значимости $p=0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение, m — доверительный интервал.

Результаты и обсуждение

Образование новых структур и большей удельной поверхности было зафиксировано методом атомно-силовой микроскопии (рис. 1б), в то время как неструктурированная поверхность порошка ягеля грубого помола отличалась отсутствием таковых и наличием более гладкого рельефа (рис 1а).



Рис. 2. ИК-спектры образцов ягеля различного помола

Таблица 1
Адсорбционная активность порошка ягеля по различным маркерам, ммоль/кг

Маркер — сорбтив	Сорбционный материал	Адсорбционная активность, ммоль/кг	
		20 мин	24 часа
Метиленовый синий	Порошок ягеля грубого помола	84±3	121±2
	Порошок «Ягель-сорбент»	138±4	150±3
Ион Co^{2+}	Порошок ягеля грубого помола	42±2	60±2
	Порошок «Ягель-сорбент»	150±4	185±4

Исследование порошков ягеля методом ИК-спектроскопии показало, что характер ИК-спектров в случае всех образцов ягеля идентичен по наличию характерных функциональных групп (рис. 2). Набор пиков поглощения не меняется от условий обработки. Вместе с тем, интенсивность всех наблюдаемых полос поглощения зависит от способа получения образца биопрепарата. Увеличение интенсивности поглощения в области валентных колебаний ОН-группы ($3450-3350 \text{ см}^{-1}$) механохимического ягеля свидетельствует о разрыве части прочных β -гликозидных связей в исходных нерастворимых полисахаридах, входящих в состав лишайникового сырья, и как следствие, об образовании более биодоступных β -олигосахаридов. Наличие в ИК-спектре ряда полос (1670 см^{-1} — ОС связи сопряженных систем; $1200-1270 \text{ см}^{-1}$ — С-О-С — группы атомов; $1100-1000 \text{ см}^{-1}$ — как пиранозные циклы, так и -С-ОС — группы атомов; 900 см^{-1} — деформационные колебания С-Н.) выше для механоактивированного образца, что свидетельствует о большей насыщенности его функциональными группами и об увеличении содержания НФАВ в исследуемом механохимическом ягеле.

Проведены сравнительные исследования антибактериального действия слоевищ лишайников грубого помола без механохимической обработки (порошок №1 — контроль) и исследуемого препарата «Ягель-сорбент» на следующих культурах по стандартам мутности культур на 5 и 10 единиц:

1. *Staphylococcus aureus* — 6538-p
2. *Escherichia coli* -H-257
3. *Pseudomonas aeruginosa* — 33105
4. *Klebsiella pneumoniae*

Контрольный образец показал либо едва заметную попытку к лизису, либо микроорганизмы лизировались частично, в то время как порошок «Ягель — сорбент» показал почти полное лизирование исследуемых микро-

организмов. Таким образом, продемонстрирована более высокая эффективность препарата «Ягель-сорбент» в отношении условно-патогенных и патогенных бактериальных штаммов, включая *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и др.

Сорбционная суточная емкость у механоактивированного образца составила $48,0 \text{ мг/г}$ или $150,0 \text{ ммоль/кг}$ (табл. 1). Следует отметить, что это очень высокие показатели по сравнению с известными адсорбентами, такими как полифепан и глина белая, адсорбционная емкость которых по метиленовому синему составляет $10,0$ и $11,4 \text{ мг/г}$ соответственно [6, 11]. Скорость адсорбции также выше у механоактивированного препарата: в первые 20 мин адсорбция составила 92% его суточной адсорбционной емкости, в отличие от ягеля грубого помола, где за этот же промежуток времени адсорбционная емкость была в 2 раза ниже, чем у механоактивированного образца и составила лишь 69% суточной активности.

Ранее было показано, что природные лишайниковые β -олигосахариды проявляют себя как комплексообразователи с катионами металлов [1]. Адсорбционную емкость для солей тяжелых металлов определяли на примере ионов Co^{2+} из стандартных растворов хлорида кобальта (II) в интервале концентраций $0,2-1 \text{ М}$. Адсорбционная емкость биоматериала «Ягель-сорбент» составила 185 ммоль/кг , что в 2,5 раза превосходит адсорбционные свойства порошка ягеля грубого помола.

Таким образом, механохимическая активация ягеля с получением твердофазного порошка «Ягель-сорбент» позволяет упростить технологию обработки растительного сырья, расширить ассортимент сорбционных биоматериалов из растительного сырья в целях получения энтеросорбентов с более высокой адсорбционной активностью и с широким спектром действия.

Полученный сорбционный биоматериал обладает повышенной сорбционной способностью к маркерам средне- и низкомолекулярных токсинов, солям тяжелых металлов, что связано не только с развитой поверхностью, но и с возрастанием числа функциональных групп. Полученные результаты, наряду со способностью β -олигосахаридов увеличивать число и активности бифидо- и лактобактерий, модулировать липидный метаболизм, снижать уровень холестерина и триглицеридов и предотвращать развития рака кишечника [8], позволяют предположить, что препарат «Ягель-сорбент» будет оптимизировать функции кишечника, связывать и выводить экзогенные и эндогенные токсины, лизировать патогенные и условно патогенные бактериальные клетки, сорбировать и элиминировать продукты их жизнедеятельности и способствовать формированию здоровой микрофлоры в ЖКТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аньшакова В.В., Кершенгольц Б.М., Хлебный Е.С., Шейн А.А. Механохимические технологии получения биологически активных веществ из лишайников // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. — 2011. — Т.13, №1. — С.236-240.
2. Белянская Т.А., Большова Т.А., Брыкина Г.Д. Хроматография неорганических веществ. — М.: Высшая школа, 1986. — 296 с.
3. Веприкова Е.В., Щипко М.Л., Кузнецова С.А., Кузнецов Б.Н. Получение энтеросорбентов из отходов окорки березы // Химия растительного сырья. — 2005. — №1. — С. 65-70.
4. Исмаилов М.Г., Махкамов Х.М., Исмаилов П.Л. Высокоэффективный углеродный сорбент медицинского назначения из хлопкового лигнина // Химико-фармацевтический журнал. — 2000. — Т. 34. №12. — С. 38-40.
5. Лукичев Б.Г., Цюра В.И., Панина И.Ю., Авизова Т.С. Энтеросорбция / Под ред. Н.А. Белякова. — Л., 1991. — 328 с.
6. Маркелов Д.А., Ницак О.В., Геращенко И.И. Сравнительное изучение адсорбционной активности медицинских сорбентов // Химико-фармацевтический журнал. — 2008. — Т. 42. №7. — С. 30-33.
7. Мащенко И.С., Помойницкий В.Г. Сорбционные методы

детоксикации в клинике. — Минск, 1983. — 182 с.

8. Мельникова Т.И. Растительные олигосахариды — перспективный класс пребиотиков // Российские аптеки. — 2003. — № 5. — С. 21-23.

9. МУК 4.2.1890-04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания, утв. главным государственным санитарным врачом РФ 04.03.2004.

10. Пак Т.С., Тахтаганова Д.Б., Кристаллов Э.Л. Энтеросорбент на основе фиброина натурального шелка и его механохимическая модификация дезоксипеганин гидрохлоридом // Химико-фармацевтический журнал. — 2007. — Т. 41. №1. — С. 21-26.

11. Решетников В.И. Оценка адсорбционной способности энтеросорбентов и их лекарственных форм // Химико-фармацевтический журнал. — 2003. — Т. 37. №5. — С. 28-32.

12. Филиппова Г.В., Павлов Н.Г., Шашиурин М.М., Кершенгольц Б.М. Влияние биологически активных веществ из слоевищ северных лишайников, экстрагированных различными методами, на биологические свойства микобактерий туберкулеза // Сибирский медицинский журнал. — Иркутск, 2008. — №3. — С. 99-103.

Информация об авторах: 677000, г. Якутск, ул. Кулаковского, 48. АИЦ
Аньшакова Вера Владимировна — к.п.н., доцент, e-mail: anshakova_v@mail.ru
Шарина Анастасия Сергеевна — доцент, к.х.н., Каратаева Елена Владимировна — старший преподаватель,
Кершенгольц Борис Моисеевич — заведующий лабораторией, д.б.н., профессор.

© АЛЕКСЕЕВ А.М., БАРАНОВ А.И., СЕРЕБРЕННИКОВ В.В. — 2012
УДК 616.366-089.87

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ

Андрей Михайлович Алексеев¹, Андрей Игоревич Баранов², Вадим Викторович Серебрянников³
(¹Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н.,
проф. А.В. Колбаско; ²Городская клиническая больница №1, Новокузнецк, гл. врач — Д.Г. Данцигер)

Резюме. Проведено ретроспективное исследование медицинских документов больных, оперированных по поводу острого холецистита (ОХ), с использованием традиционных схем оперативного лечения и преимущественным применением малоинвазивных доступов. Установлено, что за наблюдаемый период увеличилось количество больных, прооперированных по поводу ОХ, на 9,6%. При сравнительной оценке констатировано, что удельный вес лиц, страдающих ОХ, преобладает в старшей возрастной группе. Более 50,0% больных — это пациенты старше 60 лет. Разработанная тактика преимущественного использования лапароскопической холецистэктомии и холецистэктомии из мини-доступа позволила выполнить у 88,2% больных одномоментное радикальное оперативное лечение по поводу ОХ. При этом выявлены важные данные, что статистически значимо уменьшились летальность (до 2,2% случаев), количество послеоперационных осложнений (до 7,3%), а послеоперационный койко-день сократился.

Ключевые слова: острый холецистит, хирургическое лечение.

COMPARISON OF METHODS OF SURGICAL TREATMENT IN ACUTE CHOLECYSTITIS

A.M. Alekseev¹, A.I. Baranov², V.V. Serebrennikov³
(¹Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, ²Novokuznetsk Municipal Clinical Hospital №1)

Summary. The retrospective study of medical records of patients operated for acute cholecystitis, using traditional patterns of surgical treatment and preferential use of less invasive approaches has been conducted. It has been established that during the observed period the number of patients, operated for acute cholecystitis, 9.6% increased. In comparative assessment it has been determined that the proportion of persons suffering from acute cholecystitis, predominates in the older age group. More than 50% of patients — are patients older than 60 years. The developed tactics of preferential use of laparoscopic cholecystectomy and cholecystectomy from mini— access allowed to perform one-stage radical surgery for acute cholecystitis in 88.2 % of patients. At the same time the significant data have been obtained: the mortality significantly reduced (2.2% of cases) as well as, the number of postoperative complications (up to 7.3%), and postoperative hospital stay was reduced.

Key words: acute cholecystitis, surgery.

Лечение больных с острым холециститом (ОХ) остается одной из самых актуальных проблем urgentной хирургии. Количество осложненных форм ОХ достигает 35 % случаев и не имеет тенденции к уменьшению [1]. В настоящее время около половины больных, поступающих в хирургический стационар с острым холециститом, подвергаются экстренным или срочным операциям, уступая по этому показателю лишь острому аппендициту [5, 8, 10]. Послеоперационная летальность при ОХ составляет 2-5% за счет высокой доли осложненных форм и после традиционной холецистэктомии [4].

Особенно высоко количество послеоперационных осложнений у лиц пожилого и старческого возраста с сопутствующими заболеваниями [2].

На многочисленных научных форумах обсуждается тактика и сроки хирургического лечения больных с ОХ. Выбор способа оперативного вмешательства (видеолапароскопия, минидоступ, лапаротомия) зависит от клинической ситуации, оснащенности и квалификации хирургов. Основным методом лечения остается холецистэктомия из лапаротомного доступа.

Использование малотравматичных операций, внедрение эндоскопических технологий привлекает специалистов к проблеме выбора наиболее рационального метода лечения ОХ [7]. Это особенно актуально в настоящее время, учитывая недостаточное количество сравнительных рандомизированных исследований в хирургии при желчнокаменной болезни и других нозологических формах [6, 9]. Тактика и методы лечения пациентов с ОХ за последние десятилетия перетерпели многочисленные изменения. До сих пор нет единого мнения в вопросе выбора лечения при ОХ.

Цель работы: оценить результаты лечения пациентов с ОХ путем преимущественного использования лапароскопической холецистэктомии и холецистэктомии из минидоступа.

Материалы и методы

За 2002-2004 г. по поводу ОХ прооперировано 407 пациентов, эти лица образовали 1-ю группу наблюдения. Среди них мужчин было 108 (26,5%), женщин — 299 (73,5%). Им выполнено 187 (45,9%) лапароскопических холецистэктомий, 159 (39,1%) традиционных холецистэктомий и 61 (15,0%) холецистостомия. Пациенты, оперированные по поводу ОХ в период 2007-2009 г., составили 2-ю группу (n=450). Мужчин было 122 (27,2%) человека, женщин — 328 (72,8%). Распределение по половому признаку в группах не было достоверным, составляя соотношение приблизительно 1 : 3. Возраст пациентов в обеих группах варьировал от 18 до 93 лет. Больным 2-й группы выполнено 257 (57,1%) лапароскопических холецистэктомий, 140 (31,1%) холецистэктомий из мини-доступа, 14 (3,1 %) традиционных холецистэктомий и 39 (8,7 %) холецистостомий. Выбор этих групп основан на том, что с 2005 г. в практику экстренной хирургии внедрена круглосуточная эндоскопическая неотложная хирургическая помощь, а с 2006 г. началось выполнение экстренных операций с использованием набора инструментов «Мини-Ассистент» («Лига 7», Россия), предложенный М.И. Прудковым [3].

При лечении больных с ОХ в клинике применялась активно-индивидуальная тактика. При поступлении

Таблица 1

Осложнения острого холецистита

Осложнение острого холецистита	1-я группа (n=407)		2-я группа (n=450)	
	абс.	%	абс.	%
Околопузырный инфильтрат	28	6,9	43	9,6
Околопузырный абсцесс	7	1,7	11	2,4
Перфорация желчного пузыря	4	1,0	3	0,7
Перитонит	9	2,2	8	1,6
Механическая желтуха	13	3,2	17	3,8
Холангит	3	0,7	5	1,1
Наружный и внутренний желчный свищ	2	0,5	2	0,4
Всего	66	16,2	89	19,8
p=0,253				

пациента в стационар проводился комплекс консервативного лечения и предоперационное обследование. Показанием к оперативному лечению служило отсутствие положительной динамики от проведенной консервативного лечения и/или признаки острого деструктивного холецистита, основанные на следующих критериях: клиническая картина деструктивного холецистита; ультразвуковые признаки деструкции стенки желчного пузыря; сохраняющиеся воспалительные изменения в общем анализе крови. Выбор способа операции осуществлялся на основании тяжести состояния больного, которая оценивалась по классификация американской ассоциации анестезиологов — ASA (American Society of Anesthesiologists).

В 1-й группе больных при наличии I и II классах по классификации ASA выполнялась лапароскопическая холецистэктомия либо традиционная холецистэктомия лапаротомным доступом. При III, IV классах пациентам проводилось двухэтапное лечение: на первом этапе формировалась холецистостома, на втором осуществлялась холецистэктомия.

После внедрения в клинику новых методов неотложной хирургии преимущественно выполнялись малоинвазивные операции: лапароскопическая холецистэктомия и холецистэктомия из минидоступа. Показаниями к традиционной холецистэктомии служили распространенный перитонит, интраоперационные осложнения при малоинвазивных холецистэктомиях. При тяжести состояния больных I-II классов по ASA предпочтение отдавалось лапароскопической холецистэктомии. Однако, если в ходе операции выявлялись выраженные воспалительные изменения в области шейки желчного пузыря, затрудняющие дифференцировку тканей, то производился переход на холецистэктомию из минидоступа. При тяжести состояния пациентов III класса проводилась холецистэктомия из минидоступа. При IV классе тяжести выполнялась холецистостома и последующем, на втором этапе, одна из малоинвазивных холецистэктомий.

Критериями сравнения в группах явились: гендерные и возрастные аспекты, способ операции, характеристика формы ОХ, наличие осложнений, оценка тяжести по ASA, сроки выполнения операций. Критериями оценки результатов в группах были: летальность, наличие послеоперационных осложнений, конверсия доступа, продолжительность послеоперационного койко-дня.

Таблица 2

Распределение больных по длительности заболевания

Длительность заболевания	1-я группа (n=407)		2-я группа (n=450)	
	абс.	%	абс.	%
До суток	82	20,1	97	21,6
24-72 часа	216	53,1	221	49,1
Более 3 суток	109	26,8	132	29,3
p=0,508				

При проведении исследования строго соблюдались права пациентов, включение в анализ производилось после письменного добровольного информированного согласия больного.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием пакета программ Statistical Package for the Social Science 13.0. Сравнительный анализ проводился с использованием t-критерия Стьюдента и критерия χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе морфологических форм воспаления желчного пузыря, по данным патологоанатомического и макроскопического исследования, катаральная форма холецистита в 1-й группе диагностирована у 87 (21,4%) пациентов, флегмонозная — у 188 (46,2%), гангренозная — в 132 (32,4%) случаях. Во 2-й группе эти формы устанавливались соответственно в 111 (24,7%), 181 (40,2%) и 158 (35,1%) случаях. Таким образом, более 75% всех операций выполнены по поводу острого деструктивного холецистита (78,6% и 75,3% соответственно, $p>0,05$). Осложненное течение ОХ наблюдалось в 1-й группе у 66 (16,2%) больных, во 2-й — у 89 (19,8%) пациентов ($p>0,05$). Структура осложнений при ОХ представлена (табл. 1).

По тяжести состояния больные 1-й группы по классификации ASA распределились следующим образом: I класс тяжести установлен у 97 (23,8%) лиц, II — у 155 (38,1%), III — у 118 (29,0%), IV — у 32 (7,9%) и V класс констатирован у 5 (1,2%) пациентов. Во 2-й группе аналогичные показатели представлены таким образом: I класс определен у 62 (13,8%) больных, II — у 149 (33,1%), III — у 164 (36,4%), IV — у 63 (14,0%) и V класс тяжести выявлен у 12 (2,7%) пациентов. Наиболее часто у больных обеих групп отмечены болезни органов кровообращения (48,0%): гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, нарушение сердечного ритма, а также патология дыхательной системы (16,6%): ХОБЛ, пневмосклероз, дыхательная недостаточность.

Сроки с момента заболевания до поступления в хирургический стационар проиллюстрированы (табл. 2); они не отличались в исследованных группах пациентов с ОХ.

Установлено, что за 5 лет количество оперируемых больных с ОХ увеличилось на 9,6%, при этом констатировано преобладание лиц старшей возрастной категории с сопутствующей патологией, что ограничивало возможности проведения лапароскопических холецистэктомий.

Таким образом, сравниваемые группы были сопоставимы по полу, морфологическим формам, количеству осложненных форм ОХ и срокам от начала заболевания до госпитализации.

Интраоперационные осложнения в 1-й группе возникли у 14 пациентов. Кровотечение из культи пузырной артерии или ложа желчного пузыря выявлено у 12 (3,0%) больных, травма общего печеночного протока диагностирована у 2 (0,5%) человек при выполнении лапароскопической холецистэктомии. Во 2-й группе травма общего печеночного протока также зафиксирована у 2 (0,4%) пациентов, которым выполнялись лапароскопические холецистэктомии, кровотечение из ложа желчного пузыря и культи пузырной артерии выявлено у 10 (2,2%) больных.

Послеоперационные осложнения выявлены у 37 (9,1%) и 22 (4,9%) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно (табл. 3). Общее количество осложнений составило 51 (12,5%) и 33 (7,3%) случаев ($p<0,05$).

Конверсия доступа во 2-й группе осуществлена у 12 (2,7%) пациентов. Переход с лапароскопической холецистэктомии на мини-доступ проведен у 8 лиц. Причиной такого перехода был выраженный спаечный инфильтративный процесс: абсцесс и выраженный ин-

фильтрат в области шейки желчного пузыря. В одном случае выполнен переход на лапаротомию в связи с тем, что у пациента началось массивное кровотечение в области шейки желчного пузыря. Переход с холецистэктомии из мини-доступа на традиционную холецистэктомию выполнен у 3 пациентов. В 2 случаях причиной послужил спаечно-инфильтративный процесс и в одном — холедохо-дуоденальный свищ.

Конверсия в 1-й группе выполнялась с лапароскопической холецистэктомии на традиционную холецистэктомию в 8 (2,0%) случаях ($p > 0,05$). Причиной перехода явился воспалительный инфильтрат в области шейки желчного пузыря, кровотечение из пузырной артерии, перивезикальный абсцесс.

Количество летальных исходов среди больных 1-й группы составило 15 (3,7%). В 4 случаях причиной смерти стала тромбоэмболия легочной артерии, в 5 — острая сердечно-легочная недостаточность, в 3 — острое нарушение мозгового кровообращения и у 3 пациентов развился тяжелый желчный перитонит.

Во 2-й группе летальные исходы констатированы в 10 (2,2%) случаях ($p < 0,05$). Смерть наступила в 2-х случаях вследствие тромбоэмболии легочной артерии, у 3 больных констатирована острая сердечно-легочная недостаточность, у 2 — желчный перитонит и по одному случаю мезентериальный тромбоз, острое нарушение мозгового кровообращения, кровотечение и геморрагический шок.

Послеоперационные осложнения

Вид осложнения	1-я группа (n=407)		2-я группа (n=450)	
	абс.	%	абс.	%
Абсцесс подпечёночного пространства	7	1,7	3	0,7
Нагноение раны	9	2,2	5	1,1
Серома раны	7	1,7	3	0,7
Эвентрация	4	1,0	1	0,2
Железистечение	6	1,5	7	1,6
Панкреатит	4	1,0	3	0,7
p=0,022				

Более 70% летальных исходов в обеих группах установлены у пациентов старшей возрастной группы с тяжелой сопутствующей патологией, которым выполнена неотложная холецистостомия. После малоинвазивных холецистэктомий во 2-й летальные исходы установлены у 2 (0,2%) пациентов, в 1-й группе — после традиционной холецистэктомии в 4 (1,0%) случаях.

Средняя продолжительность послеоперационного пребывания больного на койке составила 14,8 и 11,3 койко-дня в 1-й и 2-й группах соответственно ($p < 0,05$). Следовательно, выздоровление наступало быстрее у лиц, наблюдавшихся во 2-й группе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бебуришвили А. Г., Быков А. В., Зюбина Е. Н., Бурчуладзе Н.Ш. Эволюция подходов к хирургическому лечению осложненного холецистита // Хирургия. — 2005. — №1. — С.43-48.
2. Ветшев П.С. Желчнокаменная болезнь и холецистит // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2005. — №1. — С. 16-25.
3. Гальперин Э.И., Ветшева П.С. Руководство по хирургии желчных путей. — 2-е изд. — М.: Издательский дом Видар-М, 2009. — 176 с.
4. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Хирургическая тактика при остром холецистите у больных старческого возраста // Хирургия. — 2001. — №9. — С. 30-34.
5. Еременко В.П., Майстренко Н.А., Нечай А.И., Стукало В.В. Гепатобилиарная хирургия. — СПб., 1999. — С. 23-27.
6. Пахомова Р.А., Селезов Е.А., Лоншаков С.В. и др. Тактика лечения больных острым калькулезным холециститом, осложненным холедохолитиазом и механической желтухой. //

Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). — 2007. — Т. 70. № 3. — С. 18-22.

7. Серова Е.В. Современный взгляд на проблему тактики ведения больных с острым калькулезным холециститом // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). — 2009. — Т. 89. № 6. — С. 25-28.

8. Шелест В.Л., Шелест А.П., Миронов В.И. Особенности диагностики острых хирургических заболеваний органов брюшной полости на догоспитальном этапе. // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). — 2008. — Т. 80. № 5. — С. 59-62.

9. Bernard H. R., Hartman Th. W. Complications after laparoscopic cholecystectomy // Am. J. Surg. — 1993. — Vol. 165. — P. 533-535.

10. Grace P.A., Quereshi A., Coleman J., et al. Reduced postoperative hospitalization after laparoscopic cholecystectomy // Br. J. Surg. — 1991. — Vol. 78, № 2. — P. 160-162.

Информация об авторах: г. Новокузнецк, пр-т Бардина, 28, тел.: (3843)796404, e-mail: dok_alekseev@mail.ru

Алексеев Андрей Михайлович — аспирант,
Баранов Андрей Игоревич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой,
Серебренников Вадим Викторович — к.м.н., ассистент кафедры.

© КОЛЕСНИКОВА Л.И., ДОЛГИХ В.В., БЕЛЯЕВА Е.В., ШЕНИН В.А., АЛЬБОТ В.В., АСТАХОВА Т.А. — 2012
УДК: 616-053.2 / 575.22

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В РЕАЛИЗАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ С ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Любовь Ильинична Колесникова¹, Владимир Валентинович Долгих¹, Елена Владимировна Беляева¹, Владимир Анатольевич Шенин¹, Вадим Владимирович Альбот², Татьяна Александровна Астахова¹

¹Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН г. Иркутск, директор — член-кор. РАМН, д.м.н. проф., Л.И.Колесникова;

²Иркутская областная детская клиническая больница, гл. врач — д.м.н., проф. Г.В. Гвак)

Резюме. В статье представлены результаты генотипирования образцов крови детей с гломерулонефритом и различным уровнем артериального давления по полиморфизму гена ACE методом полимеразной цепной реакции. Обнаружено, что в группе детей с гломерулонефритом и артериальной гипертензией наблюдается статистически значимое преобладание D аллеля и DD генотипа гена ACE, по сравнению с группой детей с гломерулонефритом без артериальной гипертензии и группой контроля. Показан высокий риск формирования артериальной гипертензии для детей с гломерулонефритом и генотипом DD по гену ACE.

Ключевые слова: симптоматическая артериальная гипертензия, ген ангиотензин-превращающего фермента (ACE).

THE ROLE OF POLYMORPHISM GENE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME IN DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS

L.I.Kolesnikova¹, V.V.Dolgikh¹, E.V.Belyaeva¹, V.A.Shenin¹, V.V.Alybot, T.A. Astakhova
(Scientific Centre of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS
Irkutsk; Irkutsk Regional Children Clinical Hospital)

Summary. The paper presents the results of typing the blood samples of children with glomerulonephritis and with different levels of blood pressure according to polymorphism of *ACE* gene by means of polymerase chain reaction. It has been shown that in the group of children with glomerulonephritis and arterial hypertension the significant prevalence of *D* allele and *DD* genotype of *ACE* gene is observed, in comparison with children with glomerulonephritis without arterial hypertension and the control group. The high risk of arterial hypertension development in the children with glomerulonephritis and *DD* genotype on *ACE* gene has been shown.

Key words: symptomatic arterial hypertension, *ACE* gene.

Артериальная гипертензия является одним из наиболее распространенных заболеваний в развитых странах мира, в том числе и в России. При артериальной гипертензии значительно возрастает риск сердечно-сосудистых осложнений, она заметно снижает среднюю продолжительность жизни. Высокое артериальное давление увеличивает риск развития мозгового инсульта, ишемической болезни сердца, сердечной и почечной недостаточности, поэтому артериальная гипертензия является важной и актуальной проблемой современного здравоохранения.

Артериальная гипертензия в общей популяции составляет приблизительно 20%, а среди людей в возрасте старше 65 лет — 50% и более. В настоящее время общепризнано, что формирование артериальной гипертензии начинается еще в детском и подростковом возрасте [5]. Дети и подростки с высоким уровнем артериального давления имеют наибольший риск развития гипертонии в будущем. Артериальная гипертензия в детском возрасте приводит к большему числу осложнений и имеет более тяжелые последствия. Данные о распространенности высокого артериального давления у детей и подростков, по данным российских исследователей, колеблются от 1 до 29,35%. Так, в Новосибирской области этот показатель 6,25%, в Красноярском крае 2,89%, в республике Бурятия 10-12% [1].

Среди всех больных гипертонией пациенты с симптоматической артериальной гипертензией составляют около 5-10%, а по некоторым данным до 15%. Большая часть из них — пациенты с почечной патологией. Артериальная гипертензия, сопровождая любое заболевание почек, осложняет его течение [3,8], поэтому прогноз развития артериальной гипертензии для пациентов с болезнями почек очень важен.

В настоящее время общепризнано, что артериальная гипертензия является мультифакториальным заболеванием [9]. Важную роль в ее возникновении отводят генетическим факторам. Приблизительно у 50% больных обнаруживается наследственная предрасположенность к эссенциальной артериальной гипертензии. Установлена высокая положительная корреляция между величинами артериального давления родителей и детей.

Предрасположенность к развитию заболеваний, в том числе и к артериальной гипертензии, ассоциируется с полиморфизмом определенных генов, поэтому перспективным направлением, в молекулярной генетике заболеваний, является поиск полиморфных маркеров генов-кандидатов и выявление их ассоциаций с заболеваниями.

Под полиморфизмом понимают существование нескольких вариантов — аллелей одного и того же гена. Полиморфизм гена (генотип) определенным образом, положительно или отрицательно, связан с клиническим проявлением заболевания (фенотипом). Гены, продукты которых — ферменты, гормоны, рецепторы, структурные или транспортные белки, предположительно могут участвовать в развитии заболевания, называются

генами-кандидатами. Если между геном и заболеванием установлена ассоциативная связь, то становится возможным оценить индивидуальный риск развития заболевания для пациента.

Ренин-ангиотензиновая система является удобной моделью для исследования вклада аллелей соответствующих генов в сердечно-сосудистую патологию [4]. Для нашего исследования нами был выбран ген-кандидат ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), белковые продукты которого участвуют в превращении ангиотензиногена. Ген *ACE* расположен на 17-ой хромосоме и контролирует активность соответствующего фермента. Описан полиморфизм этого гена типа инсерция/делеция — *I/D*, заключающийся либо в отсутствии, либо в присутствии фрагмента ДНК размером 287 пар нуклеотидов. Различают аллели гена: *I* и *D* и генотипы: *II*, *ID*, *DD*. Полиморфизм гена обуславливает содержание фермента в крови. У людей, имеющих генотип *II*, наблюдается низкая активность фермента, а у лиц с генотипом *DD* активность фермента наиболее высокая. Аллель *I* и генотип *II* считаются факторами, защищающими от артериальной гипертонии. Аллель *D* и генотип *DD* — это генетические факторы риска развития не только артериальной гипертензии, но и различных ее осложнений.

В ряде исследований была показана роль полиморфизма гена *ACE* в развитии эссенциальной артериальной гипертензии [2,6,7]. Для пациентов с вторичной гипертензией такие сведения малочисленны и противоречивы [10].

Все вышесказанное обусловило цель нашего исследования: установить роль *I/D* полиморфизма гена *ACE* в реализации артериальной гипертензии у детей с гломерулонефритом.

Материалы и методы

Основную группу нашего исследования составили 47 детей с гломерулонефритом, которые были пациентами отделения нефрологии Областной детской клинической больницы г. Иркутска в 2007-2009 г. Основная группа исследования представлена подгруппами: дети с гломерулонефритом и артериальной гипертензией — 35 и дети с гломерулонефритом без артериальной гипертензии — 12 человек. Контрольную группу составили 51 практически здоровых детей без артериальной гипертензии и без патологии почек. Сравнимые группы детей сопоставимы по полу и возрасту. В работе с группами детей и подростков соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 ред.), согласие на обследование детей подписывали родители.

Материалом для исследования полиморфизма *ACE* гена служила ДНК, выделенная из образцов венозной крови, смешанной с антикоагулянтном. Выделение ДНК проводили сорбентным методом. Амплификацию участков ДНК с последующей рестрикцией проводили методом ПЦР в автоматическом термоциклере

«Терцик». Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли в 7% акриламидном геле.

Математическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft, USA). Для проверки соответствия фактического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга использовали критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для оценки роли I/D полиморфизма гена ACE в развитии артериальной гипертензии у пациентов с гломерулонефритом были определены частоты генотипов и аллелей этого гена в исследуемых группах детей. Во всех группах детей: с гломерулонефритом и артериальной гипертензией, гломерулонефритом без артериальной гипертензии и в группе здоровых детей наблюдались носители всех трех возможных генотипов: II, ID, DD (таб.1). Представленные группы детей по частотам встречаемости генотипов и аллелей мы проверили на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. В группе контроля и в группе нормотензивных детей с гломерулонефритом равновесие Харди-Вайнберга соблюдается. В группе гипертензивных детей с гломерулонефритом наблюдается отклонение от равновесия Харди-Вайнберга ($\chi^2=4,28$, d.f.=1, $P < 0,05$), которое вызвано избытком гомозигот как по нормальному, так и по делетированному аллелю. Уровень наблюдаемой гетерозиготности в этой группе детей ниже ожидаемого (D -0,35). Это позволило предположить, что полиморфизм гена ACE может быть связан с развитием артериальной гипертензии у детей с гломерулонефритом.

Соотношение частот генотипов в исследованных группах детей распределилось следующим образом. Обнаружено, что в контрольной группе преобладают носители гетерозиготного ID генотипа, его частота составила 51%. Носители гомозиготных генотипов II и DD в этой группе детей наблюдаются с частотами 27% и 22% соответственно. В группах детей с гломерулонефритом, в отличие от группы контроля, преобладают носители гомозиготных генотипов. Причем, среди гипертензивных детей с гломерулонефритом это гомозиготный по делетированному аллелю DD генотип. Его частота в этой группе детей составляет 60%. Среди нормотензивных детей с гломерулонефритом, напротив, преобладают носители гомозиготного по инсерции генотипа II. Его частота в этой группе составила 67%. Таким образом, по частотам встречаемости всех трех генотипов нормо- и гипертензивные группы детей с гломерулонефритом отличаются как между собой, так и от контрольной группы.

Сравнительный анализ распределения частот генотипов в группах детей с гломерулонефритом и различным уровнем артериального давления показал, что в группе детей с гломерулонефритом и артериальной гипертензией носители гомозиготного по инсерции II генотипа на-

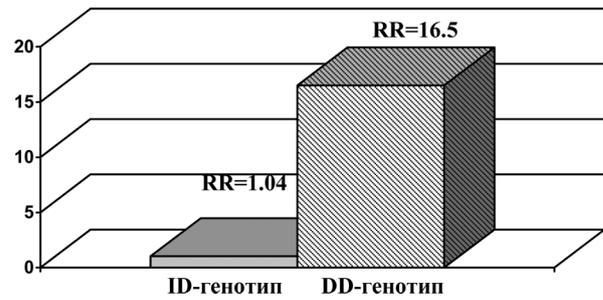


Рис. 1. Относительный риск реализации артериальной гипертензии у детей с гломерулонефритом, связанный с полиморфизмом гена ACE

блюдается статистически значимо реже ($p=0,0009$), а носители гомозиготного делетированного DD генотипа, напротив статистически значимо чаще ($p=0,0032$).

При сравнении гипертензивной группы детей с гломерулонефритом и группы здоровых детей наблюдаются статистически значимые различия по частоте встречаемости гетерозиготного ID генотипа, его частота в группе гипертензивных детей с гломерулонефритом статистически значимо ниже ($p=0,0229$). Указанные группы детей различаются также по частоте встречаемости гомозиготного по делеции DD генотипу, его частота статистически значимо выше в группе детей с гломерулонефритом и артериальной гипертензией ($p=0,0006$).

При сравнении группы нормотензивных детей с гломерулонефритом и группой контроля, было обнаружено различие по частоте встречаемости гомозиготного II генотипа. Его частота значимо выше в группе детей с гломерулонефритом без артериальной гипертензии по сравнению с контрольной группой ($p=0,0111$).

Таким образом, сравнительный анализ распространенности частот генотипов в исследованных группах детей показал, что в группе гипертензивных детей с гломерулонефритом значимо чаще наблюдается гомозиготный DD генотип как по сравнению с группой нормотензивных пациентов, так и по сравнению с группой здоровых детей.

Для уточнения роли делетированного D аллеля в развитии артериальной гипертензии при гломерулонефрите мы сравнили его частоту в трех указанных

Таблица 1

Частота генотипов и аллелей гена ACE в группах детей с гломерулонефритом

Генотип	N	Частота генотипов	Частота аллелей		Гетерозиготность			χ^2	P
			I	D	Наблюдаемая, Ho	Ожидаемая, He	D=(Ho-He)/He		
1. Дети с гломерулонефритом и артериальной гипертензией (n=35)									
II	5	0,143 ^{2***}	0,271	0,729 ^{2***} 3***	0,257	0,4	-0,35	4,28	<0,05
ID	9	0,257 ^{3*}	±	±	±	±	±		
DD	21	0,6 ^{2**3***}	0,05	0,05	0,07	0,05	0,133		
2. Дети с гломерулонефритом без артериальной гипертензии (n=12)									
II	8	0,667 ^{3*}	0,792	0,208	0,25	0,33	-0,242	0,70	>0,05
ID	3	0,25	±	±	±	±	±		
DD	1	0,083	0,08	0,08	0,125	0,095	0,275		
3. Контрольная группа (n=51)									
II	14	0,274	0,529	0,471	0,501	0,498	0,023	0,03	>0,05
ID	26	0,51	±	±	±	±	±		
DD	11	0,216	0,05	0,05	0,07	0,01	0,137		

N — наблюдаемая численность генотипов
 χ^2 — оценка соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга
^{*} P < 0,05
^{**} P < 0,01
^{***} P < 0,001
^{2, 2**, 2***} — при сравнении с группой детей с гломерулонефритом без артериальной гипертензии
^{3, 3**, 3***} — при сравнении с контрольной группой.

выше группах детей. Оказалось, что самая высокая частота *D* аллеля — 73% наблюдается в группе гипертензивных детей с гломерулонефритом. В группе контроля оно составила — 47%, а в группе нормотензивных детей с гломерулонефритом аллель *D* встречается с наименьшей частотой — 21%. Сравнительный анализ частоты встречаемости *D* аллеля показал, что группа гипертензивных детей с гломерулонефритом статистически значительно отличается от группы нормотензивных детей с гломерулонефритом ($p=0,000$) и от группы контроля ($p=0,0009$).

Таким образом, в группе гипертензивных детей с гломерулонефритом наблюдается статистически значимое преобладание *D* аллеля и *DD* генотипа, как по сравнению с группой нормотензивных детей с гломерулонефритом, так и по сравнению с группой контроля.

Для подтверждения роли полиморфизма гена *ACE* в развитии артериальной гипертензии у детей с гломерулонефритом была проведена оценка относительного риска (*RR*) развития патологии у носителей определенного генотипа. Оценку полученных значений проводили исходя из того что, при $RR=1$ и при $RR<1$ отсутствует ассоциация между генотипом и риском развития патологии, при $RR>1$ наблюдается положительная ассоциация, т.е. генотип можно считать фактором риска.

Для детей с гломерулонефритом высокий риск развития артериальной гипертензии был обнаружен при

носителем *DD* генотипа, $RR=16,5$ (рис.1). Таким образом, гомозиготный по делетированному аллелю *DD* генотип является фактором высокого риска развития артериальной гипертензии для детей с гломерулонефритом.

Таким образом, полиморфизм гена *ACE* играет важную роль в развитии не только эссенциальной артериальной гипертензии, но и при симптоматической артериальной гипертензии. Для пациентов с гломерулонефритом установлена ассоциация гомозиготного делетированного *DD* генотипа гена *ACE* с развитием артериальной гипертензии. Частота встречаемости этого генотипа значительно выше в группе гипертензивных детей с гломерулонефритом, как по сравнению с группой нормотензивных детей с гломерулонефритом, так и по сравнению с группой здоровых детей. У детей с гломерулонефритом и генотипом *DD* риск развития артериальной гипертензии в 16 раз выше, чем у детей с гломерулонефритом и другим генотипом — *II* или *ID*. Обследование детей, с указанной почечной патологией, на полиморфизм гена *ACE* может способствовать раннему выявлению детей с риском развития артериальной гипертензии, а также для принятия своевременных мер по профилактике и уменьшению возможных последствий, связанных с ухудшением течения основного почечного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баирова Т.А. Клинико-эпидемиологические и генетические особенности и закономерности формирования эссенциальной артериальной гипертензии у подростков разных популяций Восточной Сибири: дис. ... д-ра мед. наук. — Иркутск, 2008. — 287 с.
2. Бимбаев А.Б. Прогностические маркеры эссенциальной артериальной гипертензии у подростков разных этнических групп, проживающих на территории республики Бурятия: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2004. — 21 с.
3. Гогин Е.Е. Артериальная гипертензия и почки // Тер. архив. — 1997. — №6. — С. 65-68.
4. Готов А.С., Иващенко Т.Э., Образцова Г.И. и др. Зависимость между возникновением стабильной артериальной гипертензии у детей и полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем // Молекулярная биология. — 2007. — Т. 41, №1. — С. 18-25.
5. Долгих В.В., Колесникова Л.И. Патогенез эссенциальной артериальной гипертензии у детей. — Иркутск: Изд-во ВСНЦ СО РАМН, 1999. — 218 с.
6. Долгих В.В., Колесникова Л.И., Баирова Т.А. и др. Некоторые молекулярно-генетические предикторы, контролирующие разные звенья патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков Байкальского региона // Здоровье, медицинская экология, наука. — 2009. — №2. — С. 76-79.
7. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Урыбин И.Ю. и др. Полиморфизмы *ApoB3 VNTR*, *B1AR A145G*, *ACE I/D* и эссенциальная артериальная гипертензия у детей и подростков // Бюллетень СО РАМН. — 2008. — №3(131). — С. 63-66.
8. Кутырина И.М. Современные аспекты патогенеза почечной артериальной гипертензии // Нефрология. — 2000. — Т. 4, №1. — С. 112-115.
9. Мартынов А.И. Многофакторность артериальной гипертензии // Клиническая геронтология. — 2002. — №2. — С. 3-6.
10. Шадрин Н.А. Клинико-генетические детерминанты формирования симптоматической артериальной гипертензии при хроническом гломерулонефрите у детей и подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2006. — 27 с.

Информация об авторах: Колесникова Любовь Ильинична — директор, член-корр. РАМН, д.м.н., профессор,
Долгих Владимир Валентинович — заместитель директора по науке, д.м.н., профессор,
Беляева Елена Владимировна — аспирант, м.н.с., e-mail: belyeva_irk@mail.ru,
Шенин Владимир Анатольевич — заведующий лабораторией, д.б.н.,
Альбот Вадим Владимирович — заведующий отделением, к.м.н.,
Астахова Татьяна Александровна — с.н.с., к.м.н.

© АГЕЕВА Е.С. — 2012
УДК 616:612.017.1-092

ПОКАЗАТЕЛИ СПОНТАННОГО И ИНДУЦИРОВАННОГО АПОПТОЗА ПРИ *HELICOBACTER PYLORI*-ИНФЕКЦИИ

Елизавета Сергеевна Агеева

(Хакасский государственный университет им. Н. Ф. Катанова, г. Абакан, ректор — д.м.н., проф. О. В. Штыгашева, кафедра фундаментальной медицины и гигиены, зав. — к.м.н. Е.С. Агеева)

Резюме. *Helicobacter pylori*-ассоциированные заболевания (хронический гастрит, язвенная болезнь) сопровождаются дисрегуляцией процессов клеточной гибели. Оценивали спонтанный и индуцированный перекисью водорода апоптоз лимфоцитов крови у коренных и пришлых жителей Республики Хакасии. Обсуждается роль нарушений апоптоза в регуляции иммунного ответа при *Helicobacter pylori*-инфицировании.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, хакасы, апоптоз, лимфоциты

SPONTANEOUS AND INDUCED APOPTOSIS IN THE *HELICOBACTER PYLORI*-INFECTION

E.S. Ageeva

(State University of Khakasia named after N. F. Katanov, Abakan)

Summary. *Helicobacter pylori*-associated diseases (chronic gastritis and gastric ulcer) are accompanied by dysregulation of cellular death. The spontaneous and induced by hydrogen peroxide apoptosis of blood lymphocytes in native and strangers populations of Republic of Khakassia has been estimated. The role of disturbance of apoptosis in regulations of immune response in *Helicobacter pylori* infection is discussed.

Key words: *Helicobacter pylori*, gastric ulcer, Khakas, apoptosis, lymphocytes.

Helicobacter pylori (HP) является наиболее часто встречающейся инфекцией, уровень ее распространенности в разных регионах России колеблется от 50 до 70-80% [2]. Одним из механизмов длительной персистенции HP является способность данного инфекционного агента поражать лимфоциты и модифицировать иммунный ответ макроорганизма.

Эпидемиологическое исследование распространенности язвенной болезни (ЯБ) у коренных и пришлых жителей Хакасии показало, что при высоком уровне инфицированности HP (95,2% среди хакасов и 95,4% среди европеоидов) показатели заболеваемости различались (4,5% и 8,1%, соответственно) [1, 3]. В связи с этим определенный интерес представляет изучение закономерностей функционирования иммунной системы у разных этнических групп (хакасов и европеоидов), проживающих на одной территории. Новые знания о молекулярно-генетических механизмах патогенеза HP-ассоциированной гастродуоденальной патологии (ЯБ и хронического гастрита (ХГ)) могут позволить прогнозировать течение болезни и совершенствовать имеющиеся терапевтические подходы.

Целью исследования являлась оценка спонтанного и индуцированного апоптоза лимфоцитов крови у коренных и пришлых жителей Хакасии, больных ЯБ и ХГ, в условиях хронической инфекции HP.

Материалы и методы

Обследовано 126 этнически чистых хакасов (коренное население) и 125 европеоидов (русских, пришлое население). Из них 120 больных ХГ (хакасы — 60 и европеоиды — 60), 71 — больной ЯБ двенадцатиперстной кишки (хакасы — 36 и европеоиды — 35). Средний возраст хакасов — 44,3±9,2 года, европеоидов — 42,7±11,6 года. Контрольную группу составили 60 здоровых доноров (хакасы — 30 и европеоиды — 30) с аналогичными характеристиками по полу и возрасту.

Диагноз ЯБ и ХГ был верифицирован при помощи морфологической оценки изменений слизистой оболочки желудка. HP диагностировали с использованием четырех методов: морфологического, быстрого уреазного теста, полимеразной цепной реакции (ПЦР) и серологического метода — ИФА (уровень специфических IgG к HP в сыворотке крови).

Для оценки апоптотической гибели лимфоцитов крови (3×10^6 клеток/мл) культивировали в среде RPMI-1640 с L-глутамином (SIGMA, UK), содержащим 10% фетальной телячьей сыворотки и антибиотиков. Апоптоз лимфоцитов крови оценивали через 24 ч с использованием микроскопа «MICROS» (Австрия) при увеличении объектив 100 х окуляр 10 (окрашивание гематоксилин-эозином). Подсчитывали не менее 200 клеток. Критериями, характеризующими апоптоз *in vitro*, являлись кардио- и цитопатологические изменения (конденсация и маргинация хроматина, уменьшение объема клетки, пузырчатость и фрагментация клеточного ядра) [4]. Результаты выражали в %, характеризующих количество клеток с апоптотической морфологией ко всем остальным клеткам.

Для проверки нормальности распределения показателей использовали критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах в виде 25 и 75 процентилей (Q_{25} и Q_{75}). Для проверки статистической значимости различий показателей в сравниваемых группах использовали критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что относительное количество лимфоцитов у европеоидов, больных ЯБ и ХГ, соответствовало 36,2% (30,3-40,0) и 39,5% (36,2-43,3) и было статистически значимо выше, чем у здоровых доноров — 26,2 (20,3-27,9)%, $p < 0,05$. Абсолютное содержание лимфоцитов крови у больных ЯБ ($2,3 (1,9-2,7) \times 10^9/л$) и ХГ ($2,8 (2,1-3,5) \times 10^9/л$) статистически не отличалось от такового показателя у здоровых доноров ($1,9 (1,8-2,2) \times 10^9/л$).

У хакасов, больных ЯБ, абсолютное и относительное содержание лимфоцитов крови достоверно превышало аналогичные показатели у европеоидов, больных ЯБ, $p < 0,05$. Среди хакасов с ЯБ абсолютное количество лимфоцитов составило $3,4 (2,9-3,7) \times 10^9/л$, относительное — 52,3 (45,6-59,4) %. Данные значения были выше, чем в контроле — $2,1 (1,7-2,3) \times 10^9/л$ и 25,5 (21,0-29,0) %, $p < 0,05$. При ХГ статистически значимых различий между хакасами и европеоидами выявлено не было. Абсолютное количество лимфоцитов у хакасов, больных ХГ, составило $2,5 (2,2-2,8) \times 10^9/л$, относительное — 46,1 (39,5-53,4) %. Число лимфоцитов крови у больных ХГ было ниже, чем у больных ЯБ, но выше, чем у здоровых доноров ($p < 0,05$).

Анализ апоптотической гибели лимфоцитов у европеоидов показал, что уровень спонтанного апоптоза при ЯБ составил 21,4 (19,4-23,6) %, при ХГ — 24,3 (21,8-27,1) %. В группе здоровых доноров данный показатель был равен 17,9 (16,5-19,0) %. Полученные нами данные показывают, что у больных ЯБ и ХГ происходило достоверное увеличение апоптотически измененных лимфоцитов крови (табл. 1). У европеоидов уровень индуцированного перекисью водорода апоптоза лимфоцитов крови у пациентов с ЯБ составил 26,4 (22,0-28,6) %, у больных ХГ — 29,6 (27,8-33,8) %. Оба показателя были ниже по сравнению с контролем — 31,6 (27,1-34,8) %, $p < 0,05$ (табл. 1).

У хакасов, больных ЯБ, уровень лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза составил 18,5 (16,7-20,0) % и был статистически значимо выше, чем число апоптотически измененных клеток крови у лиц контрольной группы (15,7 (13,6-16,4) %; $p < 0,05$). У

Таблица 1

Показатели спонтанного и индуцированного перекисью водорода апоптоза лимфоцитов крови у хакасов и европеоидов, больных язвенной болезнью и хроническим гастритом, ассоциированными с *Helicobacter pylori*

Группы		Спонтанный апоптоз, %	Индукцированный апоптоз, %
Европеоиды	Здоровые доноры	17,9 (16,5-19,0)	31,6 (27,1-34,8) ³
	Больные ЯБ	21,4 (19,4-23,6) ¹	26,4 (22,0-28,6) ^{1,3}
	Больные ХГ	24,3 (21,8-27,1) ¹	29,6 (27,8-33,8) ^{2,3}
Хакасы	Здоровые доноры	15,7 (13,6-16,4) ⁴	27,9 (23,0-30,1) ³
	Больные ЯБ	18,5 (16,7-20,0) _{1,4}	23,7 (21,9-27,6) ³
	Больные ХГ	14,8 (11,2-21,0) ⁴	22,9 (19,8-25,6) ^{3,4}

Примечание: ¹ — $p < 0,05$ — статистически значимые различия при сравнении показателей со здоровыми донорами, ² — $p < 0,05$ — статистически значимые различия при сравнении показателей при сравнении показателей у больных язвенной болезнью и хроническим гастритом, ³ — $p < 0,05$ — статистически значимые различия при сравнении показателей при сравнении показателей спонтанного и индуцированного апоптоза, ⁴ — $p < 0,05$ статистически значимые различия при сравнении показателей у хакасов и европеоидов.

больных ХГ апоптоз лимфоцитов соответствовал 14,8 (11,2-21,0) % (табл. 1). Анализ уровня индуцированного апоптоза в лимфоцитах крови у хакасов, больных ЯБ, соответствовал 23,7 (21,9-27,6) %, в группе больных ХГ — 22,9 (19,8-25,6) %. Оба показателя статистически значимо не отличались от такового у здоровых доноров — 27,9 (23,0-30,1) %, (табл. 1).

Вероятно, что дифференциацию полученных нами результатов может объяснить гетерогенность субтипов НР. Исследования, проведенные нами ранее, показали этно-экологическую обусловленность распределения штаммов НР: у европеоидов с ЯБ связаны S_1S_2 субтипы *VacA* штаммы, у хакасов — *SagA* [7, 8]. Сочетание продуцируемых разными штаммами НР, биологически активных факторов (уреаза, муциназа, липаза, каталаза, супероксидсмутаза, цитотоксин, вызывающий вакуолизацию эпителиоцитов (*VacA*), цитокин-ассоциированный белок (*SagA*), белок теплового шока (*Hsp60*)) отличается спектром гисто- и цитотоксических эффектов: участие в модуляции экспрессии генов через различные сигнальные пути, модификация апоптотической гибели клеток [5]. Так, например, цитотоксин *VacA* усиливает апоптоз клеток эндотелия, макрофагов и Т-лимфоцитов [6]. *SagA*-штаммы вызывают «окислительный взрыв» в

фагоцитарных клетках, оказывают не прямое цитотоксическое действие на клетки слизистой оболочки желудка, усиливают *Fas*-опосредованный апоптоз, воспалительный процесс характеризуется более быстрым и злокачественным развитием.

Таким образом, апоптоз клеток иммунокомпетентного звена играет важную роль в поддержании регуляции и исхода воспаления. Повышение апоптоза приводит к дефициту иммунокомпетентных клеток, изменению субпопуляционного состава лимфоцитов и является одним из проявлений нарушений иммунореактивности. Нами было выявлено, что у хакасов и европеоидов, больных хроническим гастритом и язвенной болезнью, отмечались однонаправленные, но разной степени выраженности, изменения апоптотической гибели лимфоцитов крови. Обнаруженные закономерности реализации апоптотической гибели иммунокомпетентных клеток являются важным звеном нарушения иммунореактивности макроорганизма в патогенезе НР-ассоциированных заболеваний, так как уменьшение количества иммунокомпетентных клеток сопряжено с изменениями соотношения субпопуляций лимфоцитов и является одним из проявлений иммунореактивности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Цуканов В.В. и др. Иммунологические особенности течения гастроуденальной патологии у жителей Хакасии // Иммунология. — 2009. — Т. 30, № 3. — С. 162-165.
2. Костюнин К.Ю., Огарков О.Б., Суханов А.В. и др. Исследование хеликобактерного гастрита в Иркутской области: роль и место морфологического метода. // Сибирский медицинский журнал. — 2009. — Т. 85, №2. — С. 78-82.
3. Штыгашева О.В., Цуканов В.В. Ассоциация *sag A* и *vac A* штаммов *Helicobacter pylori* и язвенной болезни в организованной популяции г. Абакана. // Росс. журнал гастроэнтер., гепатологии и колопроктол. — 2004. — №2. — С. 84-87.
4. Allen R.T., Hunter W.J., Agrawal D.K. Morphological and Biochemical Characterization and Analysis of Apoptosis // Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. — 1997. — Vol. 37, №4. — P. 215-228.
5. Dixon M.F. Histological classification of gastritis and *Helicobacter Pylori* infection: an agreement at last? The International Workshop on the Histopathology of Gastritis // *Helicobacter*. — 1997. — Vol.2. — P. 17-24.
6. Soares G., Reyes V.E., Beswick E.J. Immune response to *H. pylori* // World J. Gastroenterology. — 2006. — Vol. 12 (35). — P.5593-5598.
7. Targa A.C., Cesar A.C., Cury P.M., et al. Apoptosis in different gastric lesions and gastric cancer: relationship with *Helicobacter pylori*, overexpression of p53 and aneuploidy // Genet. Mol. Res. — 2007. — Vol. 6 (3). — P. 554-565.
8. Wang J., Brooks E.G., Bamford K.B., et al. Negative Selection of T Cells by *Helicobacter pylori* as a Model for Bacterial Strain Selection by Immune Evasion // J. Immunol. — 2001. — Vol. 167, № 2. — P. 926-934.

Информация об авторах: 655004, Республика Хакасия, г. Абакан, ул. Родниковая, 13, тел. (3902) 342720; факс (3902) 222172, e-mail: Ageevaeliz@rambler.ru
Агеева Елизавета Сергеевна — заведующая кафедрой, к.м.н.

© ЛУКИЧЕВА Э.В., ТОНКИХ Ю.Л., ЦУКАНОВ В.В., БРОННИКОВА Е.П., ВАСЮТИН А.В. — 2012
УДК: 616.366-003.7-08

АССОЦИАЦИЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРА СЫВОРОТКИ КРОВИ С ЛИПИДНЫМ СОСТАВОМ ЖЕЛЧИ У КОРЕННЫХ И ПРИШЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЭВЕНКИИ, БОЛЬНЫХ ХОЛЕЛИТИАЗОМ

Элина Викторовна Лукичева², Юлия Леонгардовна Тонких¹, Владислав Владимирович Цуканов¹, Елена Петровна Бронникова¹, Александр Викторович Васютин¹

¹Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, директор — член-корр. РАМН, д.м.н., проф. В.Т. Манчук, клиническое отделение патологии органов пищеварения у взрослых, руководитель — д.м.н., проф. В.В. Цуканов, лаборатория планирования научных исследований и медицинской демографии, зав. — к.б.н. Е.П. Бронникова; ²Краевая клиническая больница, г. Красноярск, гл. врач — д.м.н. А.В. Протопопов)

Резюме. Целью исследования было изучить содержание, соотношение и взаимосвязь липидов желчи и крови у больных с холелитиазом среди коренных и пришлых жителей Эвенкии. В Эвенкии поперечным методом обследовано 411 коренных и 552 пришлых жителей. У европеоидов распространенность холелитиаза составила 6,9%; у эвенков — 3,4% ($p=0,02$). Содержание, соотношение и взаимосвязь липидов желчи и крови имели отличия у эвенков и европеоидов больных холелитиазом. Соотношение насыщенных к ненасыщенным жирным кислотам в сыворотке крови было повышенное у лиц с холелитиазом в сравнении со здоровыми пациентами в обеих обследованных популяциях.

Ключевые слова: холелитиаз, жирные кислоты, липидный метаболизм.

ASSOCIATION OF THE FATTY ACID SPECTRUM OF BLOOD SERUM WITH LIPID COMPOSITION OF BILE IN NATIVE AND ALIEN INHABITANTS OF EVENKIA SUFFERING FROM CHOLELITHIASIS

E.V. Lukicheva², J.L. Tonkikh¹, V.V. Tsukanov¹, E.P. Bronnikova¹, A.V. Vasyutin¹
(Scientific Medical Research Institute for Northern Problems of Siberian Division of RAMS;
Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk)

Summary. The aim of study was to examine the content, ratio and the interrelation of bile and blood lipids in patients with cholelithiasis among native and alien inhabitants of Evenkia. There have been examined 411 native and 552 alien inhabitants in Evenkia by transverse method. In Caucasoids the prevalence of cholelithiasis was 6,9% among the Evenks — 3,4% (p=0,02). The content, ratio and the interrelation of bile and blood lipids had differences among the Evenks and Caucasoids with cholelithiasis. The ratio of saturated fatty acids to unsaturated ones in blood serum was increased in patients with cholelithiasis in comparison with healthy patients in the two examined populations.

Key words: cholelithiasis, fatty acids, lipidic metabolism.

Желчные конкременты представляют серьезную проблему для здравоохранения всего мира: 10-20% европейцев и американцев имеют камни желчного пузыря, и распространенность желчнокаменной болезни растет в результате увеличившейся продолжительности жизни [15]. В этой связи предпринимаются огромные усилия для изучения патогенеза, клиники, лечения и диагностики билиарной патологии, но приведенная статистика указывает на их недостаточную эффективность.

В настоящее время самые современные разработки направлены на исследование роли генетических факторов в нарушении липидного метаболизма у больных холелитиазом [6]. При этом популяционные работы являются обязательным и важным разделом изучения генетических детерминант патологии [10].

Цель работы: Изучит содержание, соотношение и взаимосвязь липидов желчи и крови у больных с холелитиазом среди коренных и пришлых жителей Эвенкии.

Материалы и методы

Выполнено клинко-эпидемиологическое обследование поперечным (одномоментным) методом, в ходе которого ультразвуковое сканирование желчевыводящих путей на портативном аппарате фирмы «АЛОКА» выполнено по 50%-ной случайной выборке у 552 европеоидов (229 — мужчин, 323 — женщин) и 411 эвенков (175 — мужчин, 236 — женщин) в Эвенкийском муниципальном районе Красноярского края (п.п. Суринда, Полигус, Байкит). Средний возраст пациентов составил $44,9 \pm 0,4$ лет у европеоидов ($44,5 \pm 0,6$ лет — у мужчин и $45,2 \pm 0,4$ лет — у женщин) и $43,9 \pm 0,6$ лет у эвенков ($40,2 \pm 0,8$ лет — у мужчин и $46,1 \pm 0,6$ лет — у женщин). С учетом того, что 95% обследованных пришлых жителей составляли русские, украинцы и белорусы, в качестве синонима термину «пришлые жители» мы использовали термин «европеоиды».

112 пришлым (38 мужчинам, 74 женщинам) и 108 коренным (44 мужчинам, 64 женщинам) жителям проведено дуоденальное зондирование. 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. [2]. Общие фосфолипиды желчи определялись методом и реактивами фирмы «Lachema». Оценка насыщения желчи холестерином осуществлялась при помощи индекса литогенности по Thomas-Hofmann [13].

У 316 пациентов (152 эвенков и 164 европеоидов) проведено определение общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови биохимическими методами. Для определения липидов в сыворотке кровь забиралась из локтевой вены после 12 часового голодания перед началом дуоденального зондирования. Определение общего холестерина сыворотки крови проводилось по методу L.L. Abell и соавт. [4]. Холестерин липопротеидов высокой плотности определялся по методу В.Н. Титова и соавт. [3]. Содержание триглицеридов в

сыворотке определялось колориметрическим ферментативным методом [8].

У 155 пациентов (81 европеоидов и 74 эвенков) проведено определение спектра жирных кислот и содержания жирных кислот в сыворотке крови методом газожидкостной хроматографии по методу И.Д. Мансуровой и соавт. [1] на приборе «Цвет-104» с пламенно-ионизационным детектором.

Обследование пациентов осуществлялось после подписания ими добровольных информированных согласий, согласно Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований. Комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинских проблем севера данное исследование было рассмотрено и одобрено (протокол заседания №1 от 19.01.2009). Настоящая публикация также прошла экспертизу по биомедицинской этике (протокол №9 от 11.05.2011).

Статистическая обработка выполнена на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ «Statistic for Windows» (версия 7.0), SPSS v.12.0 for Windows. Статистическую значимость различий анализировали с помощью t-критерия Стьюдента в доверительном интервале более 95% при нормальном распределении вариационного ряда. В случае распределения вариационного ряда отличного от нормального статистическую значимость различий оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона, Манна-Уитни. Для сравнения относительных показателей использовали критерий χ^2 . Для оценки тесноты связи признаков применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов парной корреляции Пирсона при нормальном распределении вариационного ряда. Статистическая значимость коэффициента корреляции определялась при помощи критического значения t Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Распространенность холелитиаза в Эвенкии у европеоидов составила 6,9% (у мужчин — 2,6%, у женщин —

Таблица 1

Соотношение биохимических показателей печеночной желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у пришлых жителей (M±m)

Показатели/Диагноз	ХХК	ФЛ/ХС	I
1. Здоровые лица (n=26)	13,19 ± 0,41	2,87 ± 0,08	0,66 ± 0,01
2. Гипомоторная дискинезия (n=34)	11,87 ± 0,38	2,33 ± 0,05	0,76 ± 0,01
3. Хронический бескаменный холецистит (n=28)	10,90 ± 0,51	1,99 ± 0,06	0,85 ± 0,02
4. Желчнокаменная болезнь (n=24)	9,84 ± 0,69	1,7 ± 0,14	0,94 ± 0,04
p ₁₋₂	=0,05	<0,001	<0,001
p ₁₋₃	=0,01	<0,001	<0,001
p ₁₋₄	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: статистическая значимость различий показателей вычислена при помощи критерия Стьюдента
ХХК — холато-холестериновый коэффициент
ФЛ/ХС — коэффициент фосфолипиды/холестерин
I — индекс Томаса-Хофманна

Таблица 2
Соотношение биохимических показателей печеночной желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у эвенков (M±m)

Показатели/Диагноз	ХХК	ФЛ/ХС	I
1. Здоровые лица (n=63)	10,58 ± 0,22	3,25 ± 0,10	0,71 ± 0,01
2. Гипомоторная дискинезия (n=17)	11,16 ± 0,55	2,92 ± 0,13	0,72 ± 0,02
3. Хронический бескаменный холецистит (n=15)	10,66 ± 0,57	2,76 ± 0,12	0,75 ± 0,03
4. Желчнокаменная болезнь (n=13)	10,90 ± 0,56	2,24 ± 0,12	0,81 ± 0,03
p ₁₋₂	=0,3	=0,04	=0,7
p ₁₋₃	=0,9	=0,002	=0,2
p ₁₋₄	=0,6	<0,001	=0,002

Примечание: статистическая значимость различий показателей вычислена при помощи критерия Стьюдента
ХХК — холато-холестериновый коэффициент
ФЛ/ХС — коэффициент фосфолипиды/холестерин
I — индекс Томаса-Хофманна

9,9%; p<0,001); у эвенков — 3,4% (у мужчин — 1,7%, у женщин — 4,7%; p=0,1); p=0,02.

Выявляемость билиарной патологии в различных странах мира весьма вариабельна [12]. В Нигерии распространенность желчнокаменной болезни составляет 1,8% [5], в Аргентине — 20,5% [7]. До настоящего времени нет ясного объяснения географическим вариациям распространенности холелитиаза. Можно предполагать, что именно популяционные исследования позволяют более полно представить патогенез холелитиаза.

Мы изучили содержание липидов в сыворотке крови при заболеваниях желчевыводящих путей. У европеоидов, больных холелитиазом содержание в сыворотке крови общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов составило 7,11 ± 0,26 ммоль/л; 1,21 ± 0,11 ммоль/л и 2,48 ± 0,14 ммоль/л, соответственно, а у здоровых европеоидов эти показатели равнялись, соответственно, — 5,19 ± 0,14 ммоль/л (p<0,001); 1,52 ± 0,06 ммоль/л (p=0,01) и 1,6 ± 0,05 ммоль/л (p<0,001). Содержание общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов у эвенков с желчнокаменной болезнью было равно 5,77 ± 0,35 ммоль/л; 1,67 ± 0,15 ммоль/л и 1,48 ± 0,07 ммоль/л, соответственно, у здоровых эвенков — 4,74 ± 0,12 ммоль/л (p=0,005); 1,6 ± 0,06 ммоль/л (p=0,7) и 1,42 ± 0,04 ммоль/л (p=0,5), соответственно.

Результаты исследования липидов сыворотки крови при билиарной патологии являются противоречивыми [11]. До сих пор нет ясного мнения, какие показатели липидного метаболизма изменяются у больных холелитиазом в большей степени [16]. Мы надеемся, что проведенное нами исследование даст новую информацию для понимания роли популяционных факторов в патогенезе билиарной патологии.

При анализе соотношения липидов в печеночной порции дуоденальной желчи индекс Томаса-Хофманна у пришлых жителей с холелитиазом приближался к I и был более высоким, чем аналогичный показатель у здоровых лиц. Это позволяет считать, что у европеоидов с билиарной патологией существует печеночный дефект метаболизма липидов, то есть уже печень секретирует желчь, близкую к пределу насыщения холестерином (табл. 1). У эвенков столь выраженных колебаний насыщения печеночной порции желчи холестерином не отмечалось.

Индекс Томаса-Хофманна у коренных жителей с холелитиазом превышал аналогичный показатель у здоровых лиц на 14%, тогда как у пришлых жителей этот диапазон составлял 42%. Следует также подчеркнуть, что у эвенков холато-холестериновый коэффициент не имел

значительных отличий у пациентов с холелитиазом и здоровых лиц, тогда как у европеоидов с желчнокаменной болезнью этот показатель был на 34% ниже, чем у здоровых лиц (табл. 2).

В пузырной порции закономерности, полученные для печеночной порции, сохранялись в обеих популяциях. У пришлых жителей с холелитиазом индекс Томаса-Хофманна составлял 1,24 ± 0,05, тогда как у здоровых лиц этот показатель был равен 0,71±0,02 (p<0,001). У коренных жителей с желчнокаменной болезнью индекс Томаса-Хофманна в пузырной порции составлял 0,95±0,03, а у здоровых лиц — 0,78 ± 0,01 (p<0,001).

Необходимо подчеркнуть, что популяционные работы, включающие определение липидов желчи, весьма немногочисленны и безусловно важны для понимания этнических различий распространенности холелитиаза [17].

Как у европеоидов, так и у эвенков было зарегистрировано более высокое содержание насыщенных жирных кислот в сыворотке крови у больных холелитиазом в сравнении со здоровыми лицами. В

Таблица 3
Соотношение жирных кислот в сыворотке крови при заболеваниях желчевыводящих путей у больных холелитиазом (M±m; %)

Показатели/Диагноз		Насыщенные/ненасыщенные	Насыщенные/полиненасыщенные	Мононенасыщенные/полиненасыщенные
Пришлые	1. Здоровые лица (n=57)	0,94 ± 0,04	1,11 ± 0,09	0,19 ± 0,01
	2. ЖКБ (n=24)	1,13 ± 0,05	1,42 ± 0,1	0,26 ± 0,01
Эвенки	3. Здоровые лица (n=61)	0,75 ± 0,03	0,95 ± 0,09	0,27 ± 0,01
	4. ЖКБ (n=13)	1,01 ± 0,04	1,32 ± 0,1	0,29 ± 0,01
p ₁₋₂		=0,003	=0,002	<0,001
p ₃₋₄		<0,001	=0,06	=0,2

Примечание: статистическая значимость показателей вычислена при помощи критерия Стьюдента.

этой связи соотношение насыщенных к ненасыщенным жирным кислотам было повышено у лиц с холелитиазом в сравнении со здоровыми лицами, как среди европеоидов, так и у коренных жителей. Следует заметить, что у здоровых лиц соотношение насыщенные/ненасыщенные жирные кислоты было на 25% выше у европеоидов в сравнении с эвенками (p<0,001), что, опять-таки, можно объяснить влиянием комплекса генетических и экологических факторов (табл. 3).

Таблица 4
Корреляционная взаимосвязь соотношения жирных кислот крови и соотношения липидов печеночной желчи при заболеваниях желчевыводящих путей

Показатели/Диагноз		Насыщ. / ненасыщ.	Насыщ. /Поли.	Моно/ Поли.
Пришлые	1. Здоровые лица (n=26)	ХХК -0,16 ФЛ/ХС 0,10 I -0,14	-0,12 -0,16 0,19	-0,07 -0,12 0,14
	2. ЖКБ (n=24)	ХХК -0,17 ФЛ/ХС -0,52** I 0,68***	-0,11 -0,47* 0,49*	-0,12 -0,44* 0,54**
Эвенки	3. Здоровые лица (n=61)	ХХК 0,09 ФЛ/ХС 0,07 I -0,12	0,08 0,12 -0,14	-0,09 0,21 -0,14
	4. ЖКБ (n=13)	ХХК -0,16 ФЛ/ХС -0,08 I -0,06	-0,11 0,09 -0,17	0,07 -0,16 0,15

*p=0,05 **p=0,02 ***p=0,01

ХХК — холато-холестериновый коэффициент
ФЛ/ХС — коэффициент фосфолипиды/холестерин
I — индекс Томаса-Хофманна

Следует заметить, что в России в последние годы практически отсутствуют работы, в которых бы исследовался спектр жирных кислот при билиарной патологии. Подобные работы весьма немногочисленны и за рубежом [9, 14]. Результаты нашей работы продемонстрировали, что у пациентов с холелитиазом в обеих обследованных популяциях имеются выраженные изменения содержания и соотношения жирных кислот сыворотки крови.

При анализе взаимосвязи соотношения жирных кислот в сыворотке крови с соотношением липидов желчи у европеоидов с холелитиазом зарегистрирована прямая связь между коэффициентами соотношения жирных кислот и индексом Томаса-Хофманна и обратная с коэффициентом ФЛ/ХС. Подобные закономерности не наблюдались среди эвенков (табл. 4).

В качестве резюме следует сказать, что нами выполнено большое клинико-биохимическое исследование в

Эвенкии, в ходе которого установлено превалирование распространенности холелитиаза у европеоидов в сравнении с эвенками. Ведущей причиной этого явления следует считать генетически обусловленные отличия липидного метаболизма в обследованных популяциях, которые заключаются в более выраженных изменениях содержания, соотношения и взаимосвязи липидов желчи и крови у европеоидов с билиарной патологией и меньшей манифестации подобных закономерностей среди эвенков. По всей видимости, относительная устойчивость липидного метаболизма у эвенков защищает их от возникновения желчнокаменной болезни. Вместе с тем мы впервые показали, что повышение содержания насыщенных жирных кислот и снижение доли ненасыщенных жирных кислот в сыворотке крови является универсальным аспектом нарушения липидного метаболизма у больных холелитиазом в генетически различных популяциях населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мансурова И.Д. Определение высших жирных кислот в сыворотке крови у здоровых лиц и больных хроническим панкреатитом методом газожидкостной хроматографии // Лабор. дело. — 1985. — №9. — С.524-527.
2. Мирошниченко В.П., Громашевская Л.Л. и др. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи // Лабор. дело. — 1978. — №3. — С.149-153.
3. Титов В.Н., Бренер Е.Д., Халтаев Н.Г. Метод и диагностическая значимость исследования содержания холестерина в липопротеидах // Лабор. дело. — 1979. — №1. — С.36-41.
4. Abell L.L., Levy B.B., et al. A simplified method for estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity // J. Biol. Chem. — 1952. — Vol.195, N1. — P.357-366.
5. Akute O.O., Obajimi M.O. Cholelithiasis in Ibadan: an update // West Afr. J. Med. — 2002. — Vol.21, N2. — P.128-131.
6. Amigo L., Quinones V., Leiva A., et al. Apolipoprotein A-I deficiency does not affect biliary lipid secretion and gallstone formation in mice // Liver Int. — 2011. — Vol.31, N2. — P.263-271.
7. Brasca A., Berli D., et al. Morphological and demographic associations of biliary symptoms in subjects with gallstones: findings from a population-based survey in Rosario, Argentina // Dig. Liver Dis. — 2002. — Vol.34, N8. — P.577-581.
8. Hearne C.R., Fraser C.G. Assessment of colorimetric enzymatic determination of triglyceride, by manual and centrifugal analyzer techniques, and comparison with a CDC standardized method // Clin. Biochem. — 1981. — Vol.14, N1. — P.28-31.
9. Nilsell K., Angelin B., et al. Biliary lipid output and bile acid kinetics in cholesterol gallstone disease // Gastroenterology. — 1985. — Vol.89, N2. — P.287-293.
10. Sanchez-Cuen J., Aguilar-Medina M., Arambula-Meraz E., et al. ApoB-100, ApoE and CYP7A1 gene polymorphisms in Mexican patients with cholesterol gallstone disease // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol.16, N37. — P.4685-4690.
11. Smelt A.H. Triglycerides and gallstone formation // Clin. Chim. Acta. — 2010. — Vol.411, N21-22. — P.1625-1631.
12. Stinton L.M., Myers R.P., Shaffer E.A. Epidemiology of gallstones // Gastroenterol. Clin. North. Am. — 2010. — Vol.39, N2. — P.157-169.
13. 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.
14. Tsai C.J., Leitzmann F., et al. The effect of long-term intake of cis unsaturated fats on the risk for gallstone disease in men: a prospective cohort study // Ann. Intern. Med. — 2004. — Vol.141, N7. — P.514-522.
15. Van Erpecum K.J. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: an update // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. — 2011. — Vol.35, N4. — P.281-287.
16. Venneman N.G., van Erpecum K.J. Pathogenesis of gallstones // Gastroenterol. Clin. North. Am. — 2010. — Vol.39, N2. — P.171-183.
17. Wang D.Q., Cohen D.E., Carey M.C. Biliary lipids and cholesterol gallstone disease // J. Lipid Res. — 2009. — Vol.50, Suppl. — P.S406-S411.

Информация об авторах: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3 Г, тел. (391) 2125363, 2568120, факс (391) 228-06-83, e-mail: gastro@impn.ru;

Лукичева Эллина Викторовна — врач-терапевт;

Тонких Юлия Леонгардовна — ведущий научный сотрудник, к.м.н.,

Цуканов Владислав Владимирович — руководитель клинического отделения, д.м.н., профессор,

Бронникова Елена Петровна — заведующий лабораторией, к.б.н.;

Васютин Александр Викторович — младший научный сотрудник.

© ЗАХАРОВА Н.А., БАЛАЯН М.К., СЕРЕБРЯКОВА О.В., ПРОСЯНИК В.И. — 2012
УДК 612.017:615.849.2:616.441-006.5-08

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ДИФFUЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

Наталья Алексеевна Захарова, Мария Камоевна Балаян,
Ольга Владимировна Серебрякова, Вера Ивановна Просяник
(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин,
кафедра госпитальной терапии и эндокринологии, зав. — д.м.н., проф. Ю.В. Пархоменко)

Резюме. Обследовано 20 пациентов с диффузным токсическим зобом, рецидивирующим течением тиреотоксикоза в возрасте от 25 до 50 лет. Исследование проводилось до и после лечения I^{131} на 2 и 21 день. Были выявлены значительные изменения в показателях клеточного и гуморального иммунитета. На 2-3 день после лечения радиоактивным йодом параметры T-cells; T-helpers; T-cytotox; B-cells; IgA; IgM; IgG были ниже значений контрольной группы, а к 20-21 дню после терапии отмечается повышение всех изученных показателей по сравнению с показателями до лечения I^{131} , что возможно свидетельствует о частичной нормализации практически всех показателей иммунной системы.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, радиоактивный зоб, иммунитет

INFLUENCE OF RADIOACTIVE IODINE THERAPY ON INDICATIONS OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH STRUMA DIFFUSA TOXICA

N.A. Zakharova, M.K. Balayan, O.V. Serebryakova, V.I. Prosyanic
(Chita State Medical Academy, Chita, Russia)

Summary. Twenty patients with struma diffusa toxica from 25 to 50 years old have been examined. The examination was conducted before and after the treatment with radioactive iodine — J 131 on the second and twenty first days. The considerable changes were revealed in the indications of cellular and humoral immunity: T— cells, T — helpers, T — cytotox, B — cells, Ig A, Ig M, Ig G. On the second day after treatment — the parameters were lower than the indications in control group, and on the 21st day after therapy the significant increase in the indications in comparison with ones before the treatment with J 131, was established, that testifies the partial normalization of all indications of immunity system.

Key words: struma diffusa toxica, radioactive iodine, immunity.

Проблема аутоиммунных заболеваний занимает одно из ведущих мест в ряду актуальных и значимых проблем современной клинической медицины. Диффузный токсический зоб (ДТЗ) — наиболее распространенное органоспецифическое аутоиммунное заболевание щитовидной железы, сопровождающееся патологической повышенной продукцией тиреоидных гормонов [10]. Распространенность ДТЗ в общей популяции достигает от 1 до 3%, преимущественно у женщин, при соотношении больных мужчин и женщин 1:5 [2,3]. В настоящее время существует три основных метода лечения ДТЗ: медикаментозная терапия с использованием производных тиомочевины (тиамазола, мерказолила, пропилтиоурацила), оперативное лечение щитовидной железы и терапия радиоактивным йодом (I^{131}). Около 40% больных ДТЗ подвергаются оперативному вмешательству, так как консервативная терапия сопряжена с риском рецидива заболевания — до 63% случаев, особенно в случае тяжелого течения ДТЗ. Однако, довольно часто (до 35-40% случаев) и после хирургического лечения ДТЗ возникает рецидив заболевания [7]. Поэтому в настоящее время большее распространение получила терапия радиоактивным йодом, так как частота рецидивов тиреотоксикоза значительно ниже [9].

ДТЗ, являясь аутоиммунным заболеванием, характеризуется значительными иммунологическими нарушениями [1,11]. Ряд исследователей выявили у больных ДТЗ снижение числа общих Т-лимфоцитов, уменьшение Т-супрессоров, и повышение количества активированных Т-лимфоцитов, а также В-лимфоцитов [4,5,8], но влияние I^{131} на иммунный статус у больных ДТЗ изучено недостаточно [6].

Цель нашего исследования — проанализировать показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных с рецидивирующим течением диффузного токсического зоба, до лечения, на 2-й и 21-й день после терапии I^{131} .

Материалы и методы

Было обследовано 20 пациентов с диффузным токсическим зобом, рецидивирующим течением тиреотоксикоза, в возрасте от 25 до 50 лет (в среднем 37 лет).

Всем больным проводилось общеклиническое обследование. Синдром тиреотоксикоза был верифицирован путем определения тиреоидного статуса: свободный тироксин свыше 23,2 пмоль/л, тиреотропный гормон менее 0,34 мкМЕ/мл. Основные показатели иммунограммы изучались на проточном цитометре EpicsXL-MCL («Beckman Coulter», США). Исследование проведено в соответствии с Конституцией РФ глава 2,

ст.21; Хельсинкской декларацией; Конвенцией Совета Европы «О правах человека и биомедицине».

Были проанализированы показатели клеточного иммунитета: Т-cells (CD3+, CD19-), мкл; Т-helpers (CD3+, CD4+), мкл; Т-cytotox. (CD3+, CD8+), мкл; NK-cells (CD16+, CD56+), мкл; Т-NK-cells (CD3+, CD16+, CD56+), мкл; В-cells (CD3-, CD19+), мкл; а также состояние гуморального звена: содержание иммуноглобулин А (IgA); иммуноглобулин М (IgM); иммуноглобулин G (IgG).

Группу контроля составили 12 здоровых лиц, сопоставимых с группой исследованных по полу и возрасту. У всех больных с рецидивирующим течением тиреотоксикоза проводилось исследование иммунограммы на фоне терапии тиреостатиками, на 2-й и 21-й день после лечения радиоактивным йодом.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы «Biostat». При сравнении нескольких групп проводилось вычисление критерия Манна-Уитни. При сравнении групп до и после лечения применялся коэффициент Уилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как видно из данных, представленных в таблице 1 у пациентов, с диффузным токсическим зобом отмечалось значительное изменение показателей клеточного и гуморального иммунитета. На фоне терапии тиреостатиками у больных выявлено снижение содержания: Т-cells (CD3+, CD19-) на 18% ($p < 0,05$); Т-helpers (CD3+, CD4+) на 18,2% ($p < 0,05$); Т-cytotox. (CD3+, CD8+) на 24,9% ($p < 0,05$); Т-NK-cells (CD3+, CD16+, CD56+) на 28,5% ($p < 0,05$). Содержание NK-cells и В-лимфоцитов статистически значимо не отличалось от группы контроля. Параметры, характеризующие состояние гумо-

Таблица 1

Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных ДТЗ при терапии I^{131} (M±SD)

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Основная группа		
		ДТЗ до терапии (n=20)	2-й день после терапии (n=20)	21-й день после терапии (n=18)
T-cells (CD3+, CD19-), мкл	1632±343	1338,3±195,5*	506,5±393,9**	1665,8±439,1**
T-helpers (CD3+, CD4+), мкл	1110±279	908,1±299,8*	763,3±174,2*	1199,4±475,0**
T-cytotox. (CD3+, CD8+), мкл	690±172,3	518,6±169,2*	430,5±135,7*	603,6±238,4*
NK-cells (CD16+, CD56+), мкл	255±32,0	236,6±100,1	136,7±31,3**	144,7±64,2**
T-NK-cells CD3+, CD16+, CD56+), мкл	106±18,0	75,8±18,5*	47,2±13,9**	93,0±54,6*
B-cells (CD3-, CD19+), мкл	203±51	182,0±63,6	167,6±58,8*	241,7±64,6**
IgA, г/л	2,34±0,09	1,8±1,0*	1,45±0,475*	1,5±0,6*
IgM, г/л	1,46±0,05	0,5±0,3*	0,45±0,02*	0,6±0,4*
IgG, г/л	13,11±0,29	12,3±4,8	9,1±0,25**	10,0±1,4**

Примечание: * — $p < 0,05$ статистическая значимость различий с контролем; # — $p < 0,05$ статистическая значимость различий между группами до лечения; & — $p < 0,05$ статистическая значимость различий между группами на 2-ой и 21-й день лечения.

рального иммунитета уменьшились по сравнению с показателями группы контроля: Ig A на 23,1% ($p < 0,05$); Ig M на 65,8% ($p < 0,05$); Ig G на 6,2% ($p < 0,05$).

На 2-й день после терапии I^{131} у больных ДТЗ отмечено значительное снижение показателей: T-cells (CD3+, CD19-) на 69% ($p < 0,05$); T-NK-cells (CD3+, CD16+, CD56+) на 55,5% ($p < 0,05$); NK-cells (CD16+, CD56+) на 46,4% ($p < 0,05$); T-cytotox. (CD3+, CD8+) на 37,6% ($p < 0,05$); T-helpers (CD3+, CD4+) на 31,3% ($p < 0,05$); B-cells (CD3-, CD19+) на 18% ($p < 0,05$), по сравнению с группой контроля. Нами было установлено, что терапия I^{131} повлияла и на содержание иммуноглобулинов класса G. Так, их концентрация уменьшилась на 30%, по сравнению с группой здоровых лиц, и на 26% ($p < 0,05$) по сравнению с результатами до терапии.

При исследовании показателей иммунограмм на 20-21 сутки после терапии I^{131} выявлена четко выраженная положительная динамика в практически всех изученных показателях клеточного иммунитета. Нормализовалось содержание T-cells, T-helpers, T-cytotox, NK-cells, T-NK-cells, количество В-лимфоцитов превысило контрольные показатели на 19% ($p < 0,05$). Определилась тенденция к повышению уровня изученных иммуноглобулинов, по сравнению с результатами полученными на 2-ой день после терапии радиоактивным йодом.

Важную роль в патогенезе ДТЗ играют нарушения иммунного статуса [4,5]. Рецидивирующее течение тиреотоксикоза и длительное применение тиреостатической терапии вероятно способствуют подавлению кле-

точного и гуморального звеньев иммунитета. Наиболее радиочувствительными клетками иммунной системы считают Т- и В-лимфоциты [12]. В условиях локального облучения активные Т-клетки подвергаются наибольшему поражению, по сравнению с В-лимфоцитами. У всех обследованных больных на 2-е сутки после терапии радиоактивным йодом выявлено значительное снижение показателей Т-клеточного иммунитета. Полученные результаты могут являться следствием, как длительного аутоиммунного процесса, так непосредственным влиянием ионизирующего излучения на иммунитет при диффузном токсическом зобе.

При анализе данных полученных на 21-й день после терапии I^{131} выявлена положительная динамика, характеризующаяся нормализацией практически всех изученных показателей клеточного и гуморального иммунитета. Данные результаты, могут быть связаны с нормализацией тиреоидного статуса, прекращением действия ионизирующего влияния радиоактивного йода и восстановлением иммунитета пациента.

Таким образом, применение радиоактивного йода у больных с рецидивирующим течением тиреотоксикоза способствует не только устранению гиперфункции щитовидной железы, но и возможно оказывает выраженное положительное влияние на показатели клеточного и гуморального иммунитета.

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для поддержки молодых российских ученых МД-64495.2010.7

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология: Учеб. пособие. — М.: Медицина, 2007. — 816 с.
2. Браверман Л.И. Болезни щитовидной железы. — М., 2000. — 217 с.
3. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. — СПб., 2001. — 397 с.
4. Велданова М.В. Уроки тиреоидологии. — Петрозаводск, 2005. — 327 с.
5. Глазанова Т.В. и др. Продукция некоторых цитокинов у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. — 2004. — Т.50 — № 3. — С. 29-32.
6. Дедов И.И. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы // Проблемы эндокринологии. — 2002. — №2. — С. 6-13.
7. Кузник Б. И., Цыбиков Н.Н. Аутоиммунные механизмы регуляции системы гемостаза // Сибирский онкологический журнал. — 2005. — №1. — С. 88-95.
8. Окорков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. — М., 2001. 456 с.
9. Цыб А.Ф., Древаль А.В., Гарбузов П.И. Радиойодтерапия тиреотоксикоза. — М., 2009. — С. 8-9.
10. Фадеев В.В. Болезнь Грейвса // Русский мед. журн. — 2002. — Т. 10, №27. — С. 1262-1265.
11. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М., 1999. — 720 с.
12. Maloy K.J., et al. CD4+CD25+ T(R) cells suppress innate immune pathology through cytokine-dependent mechanisms // J. Exp. Med. — 2003. — Vol. 197. — P.111-119.

Информация об авторах: 672090 г.Чита, ул Горького 39-а, e-mail: vodolei1985@rambler.ru

Захарова Наталия Алексеевна — аспирант, Балааян Мария Камоевна — клинический ординатор; Серебрякова Ольга Владимировна — д.м.н., профессор кафедры; Просяник Вера Ивановна — к.м.н., ассистент.

© ПОПОВ И.С., НЕЙМАРК А.И., ГАЗАМАТОВ А.В. — 2012

УДК: 616.69-008.6:616.147.22-007.64:616.65-053.6

РОЛЬ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РАЗВИТИИ ПАТОСПЕРМИИ ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ У ПОДРОСТКОВ

Илья Сергеевич Попов, Александр Израилевич Неймарк, Александр Васильевич Газаматов

(¹Алтайский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. В.М. Брюханов, кафедра урологии и нефрологии, зав. — д.м.н., проф. А.И. Неймарк; ²МУЗ Городская больница №4, г.Барнаул, гл.врач — к.м.н.

Н.П. Тулла, Городской андрологический центр реабилитации детей и подростков, зав. — А.В. Газаматов)

Резюме. Варикоцеле — одно из наиболее часто диагностируемых заболеваний в подростковом возрасте, имеющее высокий риск infertility. Теории развития патоспермии при варикоцеле разработаны достаточно глубоко, однако заинтересованности предстательной железы в данном патологическом процессе уделяется совсем мало внимания. По результатам настоящего исследования выявлено, что у 41,4% носителей варикоцеле имеются конгестивные расстройства предстательной железы, ухудшающие качество спермы и репродуктивный прогноз. Астеноспермия, тератозооспермия и в меньшей степени некроспермия — основные проявления патоспермии, выявленные у данной категории больных.

Ключевые слова: Варикоцеле, конгестивные расстройства предстательной железы, подросток, патоспермия, простатит.

THE ROLE OF PROSTATE GLAND IN PATHOSPERMIA DEVELOPMENT IN TEENAGE BOYS DIAGNOSED WITH VARICOCELE

I.S. Popov, A.I. Neumark, A.V. Gazamatov,
(¹Altai State Medical University, ²Barnaul City Hospital №4)

Summary. Varicocele is one of the most frequently diagnosed diseases in growing age, having high risk of infertility. Theories of varicocele pathospermia development are studied very deeply, nevertheless, not enough attention is paid to the role of the prostate gland in this pathological process. The results of this research show that 41.4% patients with varicocele have prostate congestion, which decreases sperm quality and reproductive prognosis. Astenospermia, teratozoospermia and, to a lesser extent, necrospermia are major signs of pathospermia, found in this category of patients.

Key words: Varicocele, prostate congestion, teenagers, pathospermia, prostatitis.

Пожалуй, не много на сегодняшний день найдется заболеваний в урологии и андрологии, с одной стороны давно известных, а с другой — столь неоднозначных, как варикоцеле. История изучения этого недуга известна с древних времен, когда Цельс в I веке н.э. описал клинические симптомы, характерные для этого заболевания, и, тем не менее, ответа на вопрос, что является причиной варикоцели трансформации вен гроздевидного сплетения, до сих пор нет. Как нет ответа на вопрос, что является показанием к операции, нужно ли оперировать больного или его следует лечить консервативно, где находится та грань, когда консервативное лечение следует заканчивать и лечить оперативно, а если оперировать, то какую методику предпочесть [4],[16]. Работ, освещающих данные вопросы в литературе, нами встречено немало, однако результаты их достаточно противоречивы [5], [13], [15]. Нет однозначного взгляда на проблему влияния варикоцеле на спермогенез [17], [15]. По данным большинства авторов, варикоцеле встречается у 8-20% молодых мужчин [9]. Среди страдающих бесплодием, число пациентов с варикоцеле достигает 30-40% [20], [12]. Варикозное расширение вен семенного канатика наблюдается чаще всего в возрасте от 16 до 30 лет, то есть в период наибольшего развития половой функции. По данным Koher [14], на возраст от 15 до 25 лет падает 54,9% случаев, от 26 до 35 лет — 26%, на более поздний возраст — 18,4% случаев.

Т.е. варикоцеле — это заболевание, поражающее наиболее активный в плане воспроизводства слой мужского населения, на который возложена роль восстановления численности народонаселения России, сохранение которого в рамках, сохраняющегося процесса депопуляции, является приоритетной государственной задачей.

Теории нарушения сперматогенеза и патоспермии при варикоцеле разработаны достаточно глубоко и детально: это и механическое сдавление семявыносящих путей венами [18], и цитотоксическое влияние свободных радикалов при тканевой гипоксии [22], вследствие венозного стаза и аортовенулярного шунтирования, и нарушение терморегуляции в семеннике [19], гормональные влияния биологически активных веществ надпочечника на тестикулярную ткань [23] и прочее.

Однако при анализе данных литературы нами было выявлено не столь много работ посвященных заинтересованности предстательной железы в патогенезе развития патоспермии у подростков при страдании варикоцеле [1], [8]. Фундаментальные исследования состояния простаты при тазовой конгестии выполнены Ю.В. Васильевым [3] и отражают патогенетические процессы в самой железе при данном процессе. Существует ряд работ [6], связывающих нарушение венозного оттока от тазовых органов с персистирующей инфекцией мочевыводящих путей. Но работ отражающих связь тазовой конгестии и варикоцеле, как взаимодополняющих, отягощающих друг друга и взаимосвязанных патологических состояний нет.

Причиной, позволившей нам предположить вовлеченность предстательной железы в патогенез развития репродуктивных нарушений при данном заболевании, явилась классификация варикоцеле Coolset [6] по типу венозного рефлюкса:

— 1 тип — реносперматический или ренокавальный, когда кровь из внутренней семенной вены оттекает ре-

троградно в вены гроздевидного сплетения яичка и затем через систему наружного коллектора в подвздошные вены, формируя компенсаторный анастомоз.

— 2 тип — илеосперматический или каваренальный, когда механическое препятствие току крови формируется в области впадения наружного коллектора в подвздошные сосуды, где для этого есть также соответствующие анатомические предпосылки типа «пинцета», образованного подвздошной веной и артерией, результатом чего является венозный застой в v. Nurogastrica и, следовательно, в пузырно-простатическом сплетении и, затем, в органах мошонки [2], [21], [10].

— 3 тип — смешанный, когда задействованы оба венозных коллектора.

Таким образом, при наличии варикоцеле со вторым и третьим типом венозного рефлюкса, достаточно вероятными будут варикозные изменения вен перипростатического сплетения с венозным стазом и полнокровием, что неминуемо должно привести к конгестивным расстройствам функции предстательной железы. Нарушение гемодинамики предстательной железы приводит к резкому снижению обменных процессов в ней, что сопровождается нарушением барьерной, секреторной, инкреторной и моторной функций. Проявлениями данных нарушений может быть стойкий воспалительный процесс в железе и/или снижение качества сока предстательной железы и, как следствие — нарушение качественных показателей эякулята [3]. Секрет предстательной железы, являясь основной частью спермоплазмы, выполняет трофическую и защитную для сперматозоидов функцию, поэтому, понятно появление патоспермии при подобных болезненных процессах.

Цель исследования: выявление частоты поражения предстательной железы у подростков, страдающих варикоцеле, и влияние данных нарушений на качество эякулята.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 164 подростка 16-18 лет (средний возраст 16,5 лет), страдающих варикоцеле слева, наблюдаемые в Городском андрологическом центре реабилитации детей и подростков г. Барнаула за период времени с марта по ноябрь 2010 года.

Таблица 1

Распределение подростков по возрасту

Возраст, лет	16	17	18
Абсолютное число	107	41	16

Критериями включения являлись: возраст 16-18 лет, наличие варикоцеле, согласие на участие в исследовании (пациентам и их законным представителям в полном объеме объяснялась суть исследования, с заполнением утвержденной формы информированного согласия), заключительная стадия пубертата, отсутствие других заболеваний органов мошонки и ИПП, наличие мастурбационного опыта и половая активность. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации по проведению биомедицинских исследований на людях.

Всем пациентам проводился физикальный осмотр, УЗИ мошонки, ТРУЗИ предстательной железы с оценкой размеров органа, состояния ткани простаты, состояния вен перипростатического сплетения (диаметр, количество, кровоток), гормонограмма периферической крови из вены локтевого сгиба: Лютеинизирующий гормон (ЛГ), Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), тестостерон (Т), а также уровень антиспермальных антител для исключения аутоиммунного процесса. Исследовался эякулят, полученный путем мастурбации после 4-х дневного воздержания при соблюдении всех условий забора семени у подростков [7] Учитывался объем семенной жидкости, концентрация сперматозоидов в единице объема (1 мл), жизнеспособность, активность в категориях А, В, С. Морфология с учетом количества нормальных сперматозоидов, сперматозоидов с патологией головки, шейки, хвоста. Оценивалось количество лейкоцитов и лецитиновых зерен, как показателей состояния простаты. Микроскопическое исследование сока предстательной железы проводилось только для подтверждения воспалительного процесса в железе.

При проведении всего алгоритма обследования было выявлено, что у 41,4% (68 человек) носителя варикоцеле имеет место сочетанное расширение вен простатического сплетения и, у 58,6% (96 человек) — изолированное варикозное расширение вен только левого семенного канатика. Данный критерий и стал основой для распределения пациентов по группам. 1-я группа — изолированное варикоцеле, без патологических изменений в малом тазу 58,6% (96 человек); 2-я группа — сочетанное расширение вен мошонки и малого таза 41,4% (68 человек).

В работе использованы различные методы статистической обработки в зависимости от типа случайных величин и поставленной задачи исследования. Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее арифметическое и m — стандартная ошибка среднего. Для оценки формы распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии. Распределение считали нормальным при значении данных показателей от -2 до 2. В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий, для сравнения выборок использовали t -критерий Стьюдента. Равенство выборочных дисперсий оценивали по F -критерию Фишера. В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий, использовали непараметрический U -критерий Манна-Уитни. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $P < 0,05$. Обработку и графическое представление данных проводили с помощью компьютерных программ Statistica 6.1 и Excel 2007.

Результаты и обсуждение

У пациентов 1-й группы (изолированное варикоцеле) показатели гормонального гомеостаза и уровня антиспермальных антител (таблица 2) находились в пределах нормальных значений. По данным ТРУЗИ предстательной железы (таблица 3) средний объем составил $15,11 \text{ см}^3$, средней экзогенности, без локации патологических участков у 91 подростка (93%), у 7 молодых людей (7,3%) лоцировались неоднородные изменения структуры железы без увеличения ее объема. Вены пе-

Таблица 2
Показатели гормонограммы и уровня антиспермальных антител у пациентов обеих групп

Показатели	Группа 1 (n=96)	Группа 2 (n=68)	Статистическая значимость различий, P
ЛГ, МЕ/мл	$8,14 \pm 0,72$	$6,36 \pm 0,10$	0,015
ФСГ, МЕ/мл	$4,96 \pm 0,06$	$6,84 \pm 0,09$	<0,001
Тестостерон, нмоль/л	$20,5 \pm 0,2$	$23,0 \pm 0,3$	<0,001
Антиспермальные антитела, ед/мл	$27,2 \pm 0,8$	$42,6 \pm 1,3$	<0,001

рипростатического сплетения определялись единичные, диаметром в среднем $2,16 \text{ мм}$. При анализе эякулята (табл. 4) патоспермия выявлена у 28 (29,2%) человек. Подвижность сперматозоидов категории А составила в среднем по группе 54,7%, категории В 13,8%. Количество морфологически нормальных форм 62,7%, жизнеспособность сперматозоидов 62,90%. Количественные показатели эякулята в пределах нормальных значений — концентрация — $40,5 \text{ млн}$. Состояние предстательной железы оценивалось по количеству лецитиновых зерен и лейкоцитам. У 91 пациента (93%) определялось умеренное количество лецитиновых зерен — $145,8 \text{ млн}$. в среднем, количество лейкоцитов в пределах нормы — $0,41 \text{ млн}$. У 7 исследуемых (7,3%) имели место повышенные количества лейкоцитов в эякуляте более $1,0 \text{ млн}$. со

Таблица 3
Результаты ТРУЗИ предстательной железы у больных обеих групп

Показатели	Группа 1 (n=96)	Группа 2 (n=68)	Статистическая значимость различий, P
Объем предстательной железы, см^3	$15,11 \pm 0,04$	$19,14 \pm 0,07$	<0,001
Диаметр перипростатических вен, мм	$2,16 \pm 0,03$	$6,87 \pm 0,18$	<0,001

снижением количества лецитиновых зерен. Для уточнения воспалительного процесса в предстательной железе данной категории пациентов проводилось исследование сока простаты, что в результате подтверждало наличие простатита.

Таблица 4
Показатели эякулята у пациентов обеих групп

Показатели	Группа 1 (n=96)	Группа 2 (n=68)	Статистическая значимость различий, P	
Объем, мл	$3,75 \pm 0,14$	$3,36 \pm 0,21$	0,131	
Вязкость, см	$0,84 \pm 0,22$	$1,30 \pm 0,21$	0,004	
Количество сперматозоидов в порции, млн.	$154,4 \pm 10,0$	$180,8 \pm 20,4$	0,249	
Концентрация сперматозоидов, млн./1мл	$40,5 \pm 2,4$	$54,0 \pm 5,2$	0,020	
Подвижность, %	A	$54,7 \pm 2,1$	$46,3 \pm 2,3$	0,007
	B	$13,8 \pm 0,7$	$13,5 \pm 1,3$	0,840
	D	$31,4 \pm 2,1$	$40,8 \pm 2,1$	0,003
Живые формы, %	$62,9 \pm 1,9$	$64,5 \pm 2,0$	0,568	
Нормальная морфология, %	$62,7 \pm 1,5$	$55,3 \pm 2,2$	0,006	
Лецитиновые зерна, млн/мл	$145,8 \pm 2,4$	$94,4 \pm 4,4$	<0,001	
Лейкоциты, млн/мл	$0,41 \pm 0,05$	$1,03 \pm 0,21$	0,005	

У юношей 2-ой группы (сочетанное варикоцеле) уровень гормональной насыщенности организма и антиспермальных антител также находился в пределах возрастных значений (таблица 2). По данным ТРУЗИ простаты (табл. 3) средний объем железы составил $19,14 \text{ см}^3$, у 41 подростка (60,3%) лоцировались изменения в структуре железы в виде ее диффузной неоднородности, сниженной экзогенности с участками ее повышения. Вены перипростатического сплетения у всех больных расширены, диаметром $6,87 \text{ мм}$, множественные вокруг простаты. При анализе эякулята (таблица №4) патоспермия выявлена у 32 подростков (47%). Подвижность сперматозоидов категории А в среднем в группе составила 46,3%, категории В 13,5%, количество морфологически нормальных форм 55,3%, количество живых сперматозоидов 64,50%. Концентрация сперма-

тозоидов 54,0млн. У 41 человека (60,3%) выявлялось лейкоспермия (в среднем 1,03млн.), у 84,3% (57человек) — выявлялось скудное количество лецитиновых зерен (в среднем в группе — 94,4млн.), что подтверждалось данными микроскопии сока предстательной железы.

При сравнении результатов обеих групп обращает на себя внимание достоверное различие уровня половых гормонов и антиспермальных антител. Так уровень лютеинизирующего гормона значимо выше в первой группе ($p=0,015$), что является логичным при наличии у них более низкого уровня тестостерона ($p<0,001$). Уровень ФСГ у лиц, страдающих сочетанным варикозным процессом более высок 6,84 ($p<0,001$), как и более выражен уровень антиспермальных антител 42,6 ($p<0,001$), что демонстрирует более агрессивную форму воздействия заболевания на сперматогенез. У юношей 2-ой группы, имеющих нарушение венозного оттока от органов малого таза более выражен объем предстательной железы ($p<0,001$), что связано с ее конгестивными расстройствами (60,3%) и воспалительным процессом, что также подтверждается результатами спермограммы — более высокой вязкостью спермоплазмы (1,3см, $p=0,004$), низким уровнем лецитиновых зерен (94,4млн, $p<0,001$), и большим уровнем лейкоцитов 1,03млн против 0,41млн у лиц, имеющих только варикозный процесс в мошонке ($p=0,005$). Подвижность (А) сперматозоидов у юношей 2-ой группы достоверно ниже ($p=0,007$) и больше количество неподвижных (D) форм ($p=0,003$), морфологически нормальных сперматозоидов у данной категории

пациентов также невелико ($p=0,006$) в сравнении с оппонентами. Данная тенденция объясняется вовлечением в патологический процесс всех органов половой системы, как наружных (яички), так и внутренних (простатовезикулярный комплекс).

Таким образом, по результатам настоящего исследования выявлено, что при выборе тактики обследования пациента с варикоцеле обязательно необходимо обращать внимание на состояние венозного оттока от органов малого таза, изменение которого приводит к тазовой конгестии, и в половине случаев вызывает дистрофические изменения в предстательной железе. Нарушение гемодинамики предстательной железы приводит к резкому снижению обменных процессов в ней, что сопровождается нарушением барьерной, секреторной, инкреторной и моторной функций. Проявлениями данных нарушений является воспалительный процесс в железе и снижение качества сока предстательной железы и, как следствие — нарушение качественных показателей эякулята [3]. Сочетанная варикозная трансформация левого семенного кантика и вен простатического сплетения значимо ухудшают качество эякулята (практически в два раза), так как затрагивают два этажа половой системы. Существует необходимость учитывать данные изменения при определении тактики ведения таких пациентов. В алгоритме ведения обязательно следует планировать простатотропную терапию для профилактики подобных нарушений, что также будет являться мерами по снижению вероятности репродуктивных нарушений в будущем у данной категории лиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аристангалиев М.Т. Синдром рецидивирующих болей внизу живота у мальчиков и подростков (клиническое значение эхографических признаков для дифференциальной диагностики и выбора тактики лечения): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 88 с.
2. Воронцов Ю.П., Водоплазов Ю.А., Дмитриенко Б.Н. Методика ангиологических исследований состояния венозного оттока при варикоцеле у детей // Вестник хир. — 1977. — N7. — С.121-125.
3. Васильев Ю.В. и др. Тазовая конгестия: патогенетическое значение при урогенитальных заболеваниях у мужчин — Иркутск: Макаров, 2004. — 264 с.
4. Кондаков В. Т., Пыков М.И. Варикоцеле. — М.: Видар-М, 2000. — 99 с.
5. Мазо Е.Б., Корякин М.В. Новое в лечении мужского бесплодия при варикоцеле. — М.: Медицина, 1992. — 170 с.
6. Мартынович Н.Н., Васильев Ю.В. Роль конгестии в патогенезе инфекции мочевых путей у детей // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2006. — №1. — С.44-47.
7. Охрана репродуктивного здоровья мальчиков и юношей — подростков: Информационное письмо МЗ РФ. — М., 1999. — 49 с.
8. Тарусин Д.И. Факторы риска репродуктивных расстройств у мальчиков и юношей подростков: Дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 2005. — 372 с.
9. Appleby G.S. Varicocele. A problem in military personnel // Virginia Med. — 1955. — Vol.51, N3. — P.76-78.
10. Belgrano E., Terombetta C., Lima M., et al. Microsurgical treatment of varicocele // Eur. Urol. — 1998. — Vol.33, N 1. — P.79.
11. Coolsaet B.L. The varicocele syndrome: venography determining the optional level for surgical management // J. Urol. — 1980. — V. 124. — N 13. — P. 833-841.
12. Dubin L., Amelar R.D. Varicolectomy as therapy in male fertility: A study of 504 cases // J.Urol. -1975. — Vol.113, N 5. — P.640-641.
13. Howards S.S. Varicocele // Current Urologic Therapy / Ed. J.J. Kaufman. — Philadelphia: W.B. Saunders, 1986. — P.457-459.
14. Kocher. Die Krankheiten der mannlichen geschlechtsorgane // Stuttgart. — 1887. — P.195-206.
15. Ledda A. Vascular andrology. — Springer, 1996. — 149 p.
16. Minevich E., Wacksman J., Lewis A.G., Sheldon C.A. Inguinal microsurgical varicolectomy in the adolescent: technique and preliminary results // J.Urol. -1998. -Vol.159, N 3. — P.1022-1224.
17. Menchini-Fabris G.E., Canale D., Basile-Fasolo C., et al. Varicocele and male subfertility: prognostical criteria in the surgical treatment // Andrologia. — 1985. — Vol.17, N1. — P.16-21.
18. Manuel N., Ricardo P. Testical and epididymal pathology. — Stuttgart: Thieme-Stratton, 1984. — 358 p.
19. Seibel M.M. Infertility. — Appleton and Lange, 1990. — 608 p.
20. Steward B.H., Montiu J.E. Male infertility: an optimistic report // J.Urol. — 1973. — Vol.10. — P. 216.
21. Sayfan J., Adam Y.G., Softer Y. A new entity in varicocele subfertility: The «Cremasteric reflux» // Fertil.Steril. — 1980. — Vol.33, N 1. — P. 88-90.
22. Volter D. Die idiopathische Varikozele ausandrologischer Sicht // Pfortschr.Med. — 1972. — Bd. 90, H.18. — S.683-686.
23. Zerhouni E.A., Seigelinen S.S., et al. Elevated pressure in the left renal vein in patients with varicocele: preliminary observations. J Urol 1980; 123: 4: 512-513.

Информация об авторах: 656050, Алтайский край, Барнаул, ул.Юрина 166А, МУЗ Городская больница №4, тел. (3852) 491968, e-mail: androlog-popov@yandex.ru,
 Попов Илья Сергеевич — аспирант кафедры урологии и нефрологии;
 Неймарк Александр Израилевич — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор;
 Газаматов Александр Васильевич — заведующий центром реабилитации.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТИМАЛИНА, ТИМОГЕНА И РОНКОЛЕЙКИНА НА СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА И ГЕМОСТАЗА ПРИ РАЗВИТИИ ЭНДОМЕТРИТА ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯЛюдмила Ильинична Анохова¹, Андрей Владимирович Патеюк²,
Борис Ильич Кузник¹, Эмма Дмитриевна Загородняя¹¹Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин;²Читинский государственный университет, ректор — д.м.н., проф. Ю.Н. Резник)

Резюме. Целью работы явилось сравнительное изучение действия тималина, тимогена и ронколейкина на состояние иммунитета, гемостаза и клиническую картину эндометрита после кесарева сечения. Установлено, что у родильниц с эндометритом после кесарева сечения развивается клеточный и гуморальный иммунодефицит и усиливается постоянное внутрисосудистое свёртывание крови. Применение в составе комплексной терапии эндометрита тималина, тимогена или ронколейкина сопровождается быстрым исчезновением выявленных нарушений и хорошим клиническим эффектом.

Ключевые слова: эндометрит, иммунитет, гемостаз, тималин, тимоген, ронколейкин.

THYMOLIN, THYMOGEN AND RONKOLEYKIN INFLUENCE ON IMMUNITY AND HAEMOSTASIS IN ENDOMETRITIS AFTER CESAROTOMYL.I. Anokhova¹, A.V. Pateyuk², B.I. Kuznik¹, E.D. Zagorodnia¹
(¹Chita State Medical Academy, ²Chita State University)

Summary. The purpose of our study was to compare the thymolin, thymogen and ronkoleykin influence on immunity and haemostasis in endometritis after cesarotomy. Leukocytes and lymphocytes were determined by flow cytometry; lymphocytes' subpopulations were studied by indirect immunofluorescence; IgA, IgM and IgG were quantified by ELISA. Also haemostasis was studied. It is shown that puerperal with endometritis after cesarotomy are characterized by immunodeficiency and DIC. Complex therapy with thymolin, thymogen and ronkoleykin contributes to rapid disappearance of all symptoms.

Key words: endometritis, immunity, haemostasis, thymolin, thymogen, ronkoleykin.

Одним из наиболее часто встречаемым осложнением послеродовой инфекции при абдоминальном родоразрешении является эндометрит. По данным литературы частота кесарева сечения составляет 15-18% от общего числа родов, а развитие перитонита и сепсиса после операции возникает в 5-6 раз чаще, чем после самопроизвольных родов [1, 8, 9, 12]. Терапия данного осложнения затруднена в связи с большой раневой поверхностью и разнообразием флоры. В то же время установлено, что развитие эндометрита сопровождается значительными нарушениями в состоянии клеточного и гуморального иммунитета [1, 9, 13]. Отсюда невольно напрашивается предположение, что использование препаратов, нормализующих клеточный и гуморальный иммунитет, может значительно улучшить результаты терапии

послеродовых эндометритов. К таким соединениям, в частности, относятся комплекс полипептидов, выделенных из вилочковой железы — тималин, дипептид тимуса — тимоген, а также основной иммунный цитокин — интерлейкин-2 (Ронколейкин) [5, 10, 13, 15].

Известно, что при септических заболеваниях, в том числе и при эндометрите, усиливается постоянное внутрисосудистое свёртывание крови, вплоть до развития хронического ДВС [4, 6, 7, 14]. Вместе с тем, препараты, воздействующие на иммунитет, значительно снижают интенсивность внутрисосудистого свёртывания крови и нередко ликвидируют явления хронического ДВС [2, 3, 5, 13, 15]. Учитывая сказанное, мы решили изучить, как воздействуют на клиническую картину, состояние иммунитета и гемостаза тималин, тимоген и ронколей-

Таблица 1

Сравнительная динамика показателей иммунитета у женщин с эндометритом при лечении, тималином, тимогеном и ронколейкином (M±SD)

Изучаемые показатели	(1) Здоровые небеременные (n=50)	(2) Здоровые родильницы (n=100)	Больные эндометритом				
			(3) до лечения (n=25)	(4) СКЛ (n=25)	(5) СКЛ + ронколейкин (n=12)	(6) СКЛ + тималин (n=30)	(7) СКЛ + тимоген (n=30)
Лейкоциты, в 1 мкл	7143±817	6780±674	9300±562 ^{1*2*}	9400±740 ^{1*2*}	9300±540 ^{1*2*}	7838±479 ^{2*3*4*5*}	7437±535 ^{2*3*4*5*}
Лимф., %	34,0±3,7	31,1±3,2	20,2±2,8 ^{1*2*}	19,4±2,1 ^{1*2*}	21,1±0,9 ^{1*2*}	27,7±1,6 ^{1*2*3*4*5*}	20,9±1,9 ^{1*2*6*}
Лимф, в 1 мкл	2429±207	2109±233 ^{1*}	1860±224 ^{1*}	1786±212 ^{1*2*}	1967±112 ^{1*4*}	2335±175 ^{2*3*4*5*}	1687±205 ^{1*2*3*5*6*}
CD3+, %	55,0±2,4	57,0±2,7	46,2±2,8 ^{1*2*}	40,5±2,7 ^{1*2*}	48,7±2,4 ^{1*2*4*}	50,2±2,2 ^{1*2*3*4*}	51,4±2,4 ^{1*2*3*4*}
CD3+, в 1 мкл	1336±161	1202±142	855±54 ^{1*2*}	714±42 ^{1*2*}	742±52 ^{1*2*3*}	1164±50 ^{1*3*4*5*}	786±33 ^{1*2*3*6*}
CD4+, %	44,3±2,0	62,6±1,3 ^{1*}	21,2±1,3 ^{1*2*}	22,5±2,2 ^{1*2*}	28,4±1,4 ^{1*2*4*}	37,4±1,9 ^{1*2*3*4*5*}	31,6±1,7 ^{1*2*3*4*6*}
CD4+, в 1 мкл	592±54	752±73 ^{1*}	390±65 ^{1*2*}	393±54 ^{1*2*}	477±65 ^{2*}	570±54 ^{2*3*4*5*}	397±65 ^{1*2*5*6*}
CD22+, %	35,0±2,6	18,0±2,8 ^{1*}	28,2±2,4 ^{1*2*}	28,5±2,6 ^{1*2*}	29,2±1,4 ^{1*2*}	23,9±2,1 ^{1*2*3*4*5*}	22,8±2,4 ^{1*2*3*4*5*}
CD22+, в 1 мкл	850±86	380±41 ^{1*}	539±42 ^{1*2*}	504±50 ^{1*2*}	631±54 ^{1*2*3*4*}	433±47 ^{1*2*3*4*5*}	411±42 ^{1*3*4*5*}
Ig A, г/л	3,6±0,6	2,1±0,8 ^{1*}	5,3±0,6 ^{1*2*}	5,7±1,0 ^{1*2*}	4,1±0,8 ^{2*3*4*}	3,9±0,7 ^{2*3*4*}	4,3±0,6 ^{2*3*4*}
Ig M, г/л	1,1±0,2	1,9±0,3 ^{1*}	2,6±0,3 ^{1*2*}	2,4±0,2 ^{1*2*}	1,3±0,3 ^{3*4*}	2,1±0,3 ^{1*5*}	2,3±0,3 ^{1*5*}
Ig G, г/л	13,2±1,2	8,6±0,7 ^{1*}	7,1±0,6 ^{1*}	9,1±0,4 ^{1*3*}	12,4±0,6 ^{2*3*4*}	11,4±1,0 ^{2*3*4*}	10,2±0,8 ^{1*2*3*}

Условные обозначения: статистическая значимость различий (p<0,05) между: 1 и 2, 3, 4, 5, 6, 7— (^{1*}); 2 и 3, 4, 5, 6, 7— (^{2*}); 3 и 4, 5, 6, 7— (^{3*}); 4 и 5, 6, 7— (^{4*}); 5 и 6, 7— (^{5*}); 6 и 7— (^{6*}).

Показатели гемостаза у женщин с эндометритом при лечении тимиалином, тимогеном и ронколейкином (M±SD)

Изучаемые показатели	(1) Здоровые небеременные (n=50)	(2) Здоровые родильницы (n=100)	Больные эндометритом				
			(3) до лечения (n=25)	(4) СКЛ (n=25)	(5) СКЛ + ронколейкин (n=12)	(6) СКЛ + тимиалин (n=30)	(7) СКЛ + тимоген (n=30)
Время свертывания крови, с.	442,2±35,4	394,4±44,7 ^{12*}	314,1±34,6 ^{12*}	375,2±42,4 ^{13*}	417,3±33,3 ^{12*3*4*}	432,5±32,7 ^{3*}	402,4±35,1 ^{3*}
Время рекальцификации плазмы, с.	178,4±8,2	150,7±7,9 ^{1*}	132,3±8,5 ^{12*}	142,3±11,2 ^{1*}	176,2±8,1 ^{2*3*4*}	161,5±10,2 ^{3*}	152,7±9,4 ^{3*5*}
Каолиновое время, с.	70,2±6,7	51,4±4,5 ^{1*}	52,4±6,9 ^{1*}	62,3±5,2	72,2±6,2 ^{2*3*4*}	66,1±4,3 ^{2*3*}	62,5±4,9
АЧТВ, с.	56,5±3,5	50,1±3,7	41,2±3,8 ^{1*}	46,9±3,7 ^{1*}	52,3±3,1 ^{3*4*}	54,3±3,1 ^{3*4*}	51,4±3,5 ^{3*}
МНО	1,02±0,1	0,9±0,15 ^{1*}	0,85±0,17 ^{1*}	0,88±0,2	0,92±0,2	0,98±0,16	0,93±0,15
Тромбиновое время, с.	16,8±1,5	13,4±1,7	14,9±1,1	15,4±1,2	15,8±1,1	16,1±1,4	15,8±1,3
Антитромбин -III, %	100,0±1,1	83,6±6,4 ^{1*}	82,2±5,2 ^{1*}	78,9±5,5 ^{1*}	88,5±6,4 ^{1*}	89,3±4,7 ^{1*3*4*}	83,5±4,5 ^{1*}
Фибриноген, г/л	2,8±0,5	3,9±0,4	5,4±0,4 ^{12*}	5,0±0,7 ^{12*}	4,1±0,5 ^{13*}	4,2±0,6 ^{1*}	4,8±0,5 ^{12*}
ПДФ, мкг/мл	10,9±2,6	16,1±1,3 ^{1*}	37,9±2,3 ^{12*}	29,3±1,7 ^{12*3*}	23,2±1,9 ^{12*3*4*}	17,4±1,9 ^{13*4*}	23,2±2,1 ^{12*3*4*6*}
Фибринолиз эуглобулиновый, мин.	317,3±15,4	344,4±17,5 ^{1*}	385,5±10,4 ^{12*}	373,2±12,6 ^{12*}	339,3±11,2 ^{12*3*4*}	324,3±16,1 ^{3*4*}	342,5±17,1 ^{13*4*}
Хагеман-зависимый фибринолиз, мин.	11,1±1,2	10,2±1,4	25,1±4,6 ^{12*}	24,4±4,3 ^{12*}	16,3±3,4 ^{12*3*4*}	13,6±2,4 ^{2*3*4*}	16,7±2,8 ^{12*3*4*}
Этаноловый тест (% положительных реакций)	-	6 ^{1*}	61 ^{12*}	52 ^{12*3*}	24 ^{12*3*4*}	14 ^{12*3*4*5*}	21 ^{12*3*4*6*}

Обозначения: см. табл. 1.

кин у родильниц с эндометритом после кесарева сечения.

Материалы и методы

Наши наблюдения проведены на 60 родильницах с эндометритом после кесарева сечения. Тимиалин (10 мг в 2-х мл физраствора) и тимоген (0,0001 г) вводили внутримышечно один раз в сутки на протяжении 10 дней, а Ронколейкин в дозе 1 000000 МЕ однократно, внутривенно, капельно в течение 2-х часов. Контрольная группа состояла из 25 родильниц с послеоперационным эндометритом, принимавших стандартное комплексное лечение (СКЛ), включающее инфузионную, десенсибилизирующую и антибактериальную терапию с учетом чувствительности выделенной флоры из цервикального канала. Диагноз послеродового эндометрита подтверждался результатами ультразвукового исследования (УЗИ) и гистологическим методом. УЗИ органов малого таза проводили на аппарате ACUSON Computed Sonography 128/хр (USA) конвексным и трансвагинальным датчиками, работающими в реальном масштабе времени.

До и после лечения во всех группах у больных оценивали иммунный статус: содержание лейкоцитов определяли камерным методом, число лимфоцитов подсчитывали в мазке крови, субпопуляции лимфоцитов выявляли методом непрямой поверхностной иммунофлуоресценции. Для постановки этой реакции применяли готовый коммерческий раствор моноклональных антител (ТОО «МедБиоСпектр», Москва). Концентрация иммуноглобулинов (Ig) А, М, G исследовали с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). При изучении общей коагуляционной активности крови и отдельных фаз коагуляции и фибринолиза [3] использовали гемокоагулометр со стандартным набором реактивов фирмы «Технология Стандарт». Морфологические исследования послеродовых и соскобов из полости матки осуществляли в краевом патолого-анатомическом бюро города Читы.

При работе соблюдены все принципы Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования» [11].

Статистическая обработка материалов включала стандартные методы вариационной и сравнительной

статистики (расчет интенсивных и экстенсивных показателей, средних ошибок, оценка значимости групповых различий). Статистическая обработка материалов исследования проведена на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ «Statistica 7.0», а также программного средства Excel пакета Microsoft Office 2007 (в ОС «Microsoft Windows XP»).

Результаты и обсуждение

Исходные показатели иммунного статуса и гемостаза в исследуемых группах (контрольной и получавшей иммуномодуляторы) до лечения мало отличались друг от друга. В иммунограммах больных родильниц отмечался лейкоцитоз, снижение абсолютного числа лимфоцитов и клеток, несущих маркеры CD3+, CD4+ и CD22+, а также падение концентрации Ig G (табл. 1), что свидетельствует о снижении хелперной активности и недостаточной функции гуморального иммунитета. Известно, что в течение всего периода беременности, первых 5-6 дней послеродового периода и 10 дней после кесарева сечения у женщин имеется системный и локальный иммунодефицит, что обуславливает повышенную чувствительность беременных и родильниц к бактериальной инфекции [1, 9].

Далеко не последнюю роль в патогенезе послеродовых заболеваний играет и система гемостаза [9]. У здоровых родильниц после кесарева сечения и при начальных проявлениях эндометрита обнаружено усиление постоянного внутрисосудистого свертывания крови, о чем говорит сокращение времени свертывания крови и рекальцификации плазмы, каолинового времени и АПТВ, увеличение уровня фибриногена и концентрации ПДФ, а также снижение активности А-III. Одновременно у таких больных резко тормозился тотальный и хагеманзависимый фибринолиз. При манифестации послеродового эндометрита происходило усиление этих изменений с выраженной гиперкоагуляцией, гиперфибриногемией, резким снижением уровня А-III и повышением концентрации ПДФ, что свидетельствует не только об усилении постоянного внутрисосудистого свертывания крови, но и развитии хронической стадии ДВС-синдрома [3, 4, 6, 7].

У родильниц с эндометритом после кесарева сечения при использовании СКЛ наблюдалось клиническое

улучшение с ликвидацией воспалительного процесса, но сохранялись нарушения в системах иммунитета и гемостаза. В двух случаях СКЛ в связи с генерализацией инфекционного процесса оказалась малоэффективной, в результате чего произведена релапаротомия с удалением очага инфекции. В трех случаях при СКЛ имело место частичное расхождение швов на передней брюшной стенке. Следует согласиться с мнением Н.В. Стрижовой и соавт. [12], что клиническая картина эндометрита характеризуется поздним появлением симптомов, наличием стертых, атипичных форм, для которых нередко свойственно несоответствие общей реакции организма и тяжести местного патологического процесса.

По завершению курса СКЛ количество лейкоцитов снизилось, но не достигло показателей, характерных для здоровых беременных, тогда как число Т- и В-лимфоцитов по-прежнему оставалось уменьшенным. Практически у больных не изменялась концентрация иммуноглобулинов (табл. 1). В показателях гемостаза в данной группе пациентов отмечалось лишь приближение к норме времени свертывания крови. Другие гемостазиологические тесты практически не изменялись (табл. 2).

Под влиянием СКЛ совместно с тималином или тимогеном повысилось абсолютное и относительное число лимфоцитов, в том числе Т- и В-лимфоцитов, а также возросла концентрация IgG.

Тималин и тимоген — не только иммуномодуляторы, но и средства, способствующие ослаблению постоянного внутрисосудистого свертывания крови и даже ликвидации ДВС при самых различных патологических состояниях [5, 6, 7, 13, 15].

Применение тималина или тимогена приводило к снижению уровня фибриногена и ПДФ, а также уменьшению числа положительных реакций на этанол. При этом концентрация АТ-III приближалась к нижней границе нормы и сокращалось время тотального эуглобулинового и хагеманзависимого фибринолиза (табл. 2).

Под влиянием СКЛ совместно с ронколейкином увеличилось абсолютное и относительное число лимфоцитов, возросло количество Т- и В-лимфоцитов, а также повысилась концентрация IgG (табл. 1). Одновременно у таких больных снижалось содержание фибриногена и ПДФ, уменьшалось число положительных реакций на этанол и приближались к нижней границе нормы концентрация АТ-III, время тотального эуглобулинового и хагеманзависимого фибринолиз (табл. 2).

В контрольной группе (при применении только СКЛ) улучшение самочувствия наблюдалось на 5-7, нормализация температуры тела на 3-7, снижение болевых ощущений на 3-4 день, исчезновение признаков воспаления на 10-12 сутки. Заживление тканей у таких пациенток шло вторичным натяжением с образованием келоидного рубца (2 случая) (табл. 3). Причины его

формирования зависят от особенностей женского организма, содержания коллагена и типа соединительной ткани [1].

При использовании тималина, тимогена и ронколейкина значительно быстрее выявлялись положительные признаки начинающегося выздоровления. Так улучшение самочувствия, нормализация температуры тела наблюдалось уже на 2 — 3 сутки, а снижение болевых ощущений на 1-2 день, исчезновение признаков воспаления отмечалось на 8 сутки. Кроме того, значительно сокращалось время заживления послеоперационного шва на передней брюшной стенке с формированием нормального рубца (табл. 3).

На фоне применения тималина, тимогена и Ронколейкина послеоперационная рана заживала первичным натяжением без образования грубых рубцов. Вне всякого сомнения этот эффект обусловлен благоприятным воздействием указанных препаратов на иммунитет, гемостаз и регенерацию тканей [5, 6, 10, 13, 15].

При выборе препарата для лечения эндометрита, развившегося после кесарева сечения, следует обращать внимание на особенности его применения и побочные эффекты. Преимущество ронколейкина заключается в том, что он вводится 1 раз в сутки однократно, а тималин и тимоген ежедневно на протяжении 10 дней. Особо следует указать, что во всех случаях использования ронколейкина у пациенток с эндометритом отмечался кратковременный озноб, проходящий самостоятельно, и повышение температуры тела до 38-39°C, чего не наблюдалось при использовании тималина и тимогена. Лечебный эффект ронколейкина проявлялся в улучшении самочувствия больных через сутки, а тималина и тимогена через 2-3 дня после начала лечения, что сопровождалось уменьшением болей в животе и количества лохий, снятии общих и местных воспалительных явлений, первичным заживлением послеоперационного шва, а также сокращением сроков лечения (табл. 3).

В настоящее время не подлежит сомнению существование в организме единой клеточно-гуморальной защитной системы организма, включающей иммунитет и систему гемостаза. Согласно современному взгляду, нормализация клеточного и гуморального иммунитета неминуемо сопровождается возвращению к норме показателей свертывающей системы крови и фибринолиза (5, 6, 7, 13, 15), что находит подтверждение в представленных нами результатах.

Таким образом, применение тималина, тимогена и ронколейкина при эндометритах, развившихся после кесарева сечения, ускоряет процесс регенерации послеоперационной раны, уменьшает проявления иммунодефицита и постоянного внутрисосудистого свертывания крови. Эндометрит, развившийся после кесарева сечения, сопровождается снижением числа Т- и В-лимфоцитов, в том числе Т-хелперов (CD4+), умень-

Таблица 3

Клинический эффект применения тималина, тимогена и ронколейкина у женщин с эндометритом (M±SD)

Клинические критерии	Больные эндометритом			
	СКЛ (n = 25)	СКЛ+ронколейкин (n = 12)	СКЛ+тималин (n = 30)	СКЛ+тимоген (n = 30)
Улучшение самочувствия, дни	5-7	2-3 ^{1*}	2-3 ^{1*}	2-3 ^{1*}
Нормализация температуры тела, дни	3-7	2-3 ^{1*}	2-3 ^{1*}	2-3 ^{1*}
Прекращение озноба, дни	4-5	2 ^{1*}	2 ^{1**}	2-3 ^{1*}
Ликвидация тахикардии, дни	3-4	1-2 ^{1*}	1-2 ^{1**}	2-3
Отсутствие боли	3-4	1-2 ^{1*}	1-2 ^{1**}	2-3
Исчезновение признаков воспаления, дни	10-12	8 ^{1*}	8 ^{1*}	9-10
Применение антибиотиков	обязательно	ограничено	Ограничено	Ограничено
Релапаротомия	3 случая	отсутствие	отсутствие	отсутствие
Состояние рубца на передней брюшной стенке	гипертрофический, 2 случая	нормотрофический	нормотрофический	нормотрофический
Сроки пребывания в стационаре, дни	21-29	12-14 *	12-14*	15-18*

Обозначения: см. табл. 1.

шением уровня IgG, а также усилением постоянного внутрисосудистого свёртывания крови. Стандартная комплексная терапия эндометрита не приводит к полной ликвидации выявленных нарушений, тогда как

применение, тималина, тимогена и ронколейкина сопровождается нормализацией исследуемых показателей иммунитета и системы гемостаза, а также улучшением клинического течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ананьев В.А., Побединский Н.М., Чернуха Е.А. Осложнения и заболеваемость после кесарева сечения в послеродовом и отдаленном периодах // Акуш. и гинек. — 2005. — №2. — С. 52-54.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — Изд. 3-е. — М.: Ньюдиамед, 2008. — 292 с.
3. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. — М.: Медицинское информационное агентство, 2009. — 416 с.
4. Зубаиров Д. М. Современные доказательства концепции непрерывного свёртывания крови в организме // Тромбоз гемостаз и реология. — 2010. — №1. — С. 17-21.
5. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины: 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований. — СПб.: Наука, 1998. — 310 с.
6. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. — Чита: Экспресс-издательство, 2010. — 832 с.
7. Кузник Б.И. Нетрадиционные представления о механизмах развития тромбогеморрагического синдрома и диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2010. — №1. — С. 22-43.
8. Краснопольский В.И., Логутова Л.С. Реальные пути снижения частоты кесарева сечения в условиях современного взгляда на перинатальную смертность // Акуш. и гинек. — 2008. — №3. — С. 15-20.
9. Макацария А.Д. Новый взгляд на причины и структуру материнской смертности // Журнал Российского общества акушеров и гинекологов. — 2008. — №1. — С. 3-10.
10. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимомиметики. — СПб.: Наука, 2000. — 158 с.
11. Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования // Морфология. — 2010. — Т. IV. №2. — С. 69-71.
12. Стрижова Н.В., Кутеко А.Н., Гавриленко А.С. Сходство и различия субинволюции матки и послеродового эндометрита. // Акуш. и гинек. — 2005. — № 1. — С. 30-34.
13. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. — 2003. — № 4. — С. 196-203.
14. Chan W.S., Ginsberg J.S. Diagnostic of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy // Thromb. Res. — 2002. — №107. — P. 85-91.
15. Khavenson V.Kh., Malinin V.V. Gerontological Aspect of genome peptide redulation. — Basel: Karger, 2005. — 104 p.

Информация об авторах: 672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, e-mail: PateykAnd@yandex.ru
Анохова Людмила Ильинична — к.м.н., ассистент, Патеюк Андрей Владимирович — д.м.н., профессор,
Кузник Борис Ильич — д.м.н., профессор,
Загородняя Эмма Дмитриевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой

© ЧИСТЯКОВА М.В., ГОВОРИН А.В., РАДАЕВА Е.В., ГОНЧАРОВА Е.В., МОРОЗОВА Е.И. — 2012
УДК 612.13-591.112

КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ

Марина Владимировна Чистякова, Анатолий Васильевич Говорин, Евгения Владимировна Радаева,
Елена Валерьевна Гончарова, Евгения Ивановна Морозова

(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин,
кафедра ФПК и ППС курс функциональной и ультразвуковой диагностики, зав. — д.м.н., проф. Н.В. Ларева)

Резюме. Изучение показателей структуры миокарда правого и левого желудочков, систолической функции, центральной гемодинамики у больных с хроническими гепатитами. Эхокардиография выполнялась по стандартной методике с определением размеров камер сердца, определением систолической функции, измерения показателей давления в легочной артерии. У больных с вирусным гепатитом происходит изменение структуры и функции миокарда левых и правых отделов сердца, нарастающие по мере увеличения давления в легочной артерии.

Ключевые слова: гепатит, левый желудочек.

CARDIHEMODYNAMIC DISTURBANCES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITES

M. V. Chistjakova, A. V. Govorin, E. V. Radaeva, E. V. Goncharova, E. I. Morozova
(Chita State Medical Academy)

Summary. The purpose of the study is to examine the indices of right and left ventricular myocardial structure, systolic function, and central hemodynamics in patients with chronic hepatitis. Standard echocardiography was used to determine cardiac chamber size, systolic function, thickness of ventricular walls, pulmonary artery blood pressure measurement. In patients with virus hepatitis the change in structure and function of myocardium of the left and right sections of heart takes place, rising in the process of increase of pressure in pulmonary artery.

Key words: hepatitis, left ventricle.

Вирусные гепатиты — важнейшая медико-социальная проблема Российской Федерации [1,3,5]. В мире ежегодно погибает около 2 млн человек с разными формами вирусного гепатита В [3]. Наблюдается значительный рост показателя заболеваемости острым гепатитом С [9]. В России по сравнению с 1994 г., первым годом официальной регистрации гепатита С, в 1998 г.

этот показатель вырос почти в 4 раза: 3,2 на 100 000 населения в 1994 г. и 11,6 в 1998 г., причем до 80% случаев острого гепатита С протекает без желтухи с минимальной клинической симптоматикой. Это особенно актуально в связи с тем, что у 75-85% больных, перенесших острый гепатит С, развивается хронический гепатит С [9].

Известно, что вирусы гепатита В и С могут реплицироваться не только в печени, но и в других тканях лимфоидного и нелимфоидного происхождения, что в сочетании с наблюдаемыми значительными нарушениями основных звеньев иммунной, нервной систем обуславливают своеобразие течения и клинических проявлений инфекции, в том числе и развитие внепеченочных поражений [6]. Внепеченочные проявления могут приобретать ведущее значение в клинической картине болезни и быть причиной ее позднего распознавания [9].

Многочисленными исследованиями показано, что хронический вирусный гепатит (ХВГ) вовлекает в патологический процесс сердечно-сосудистую систему [1,4,5,6,8]. Среди внепеченочных проявлений хронического вирусного гепатита поражение сердца занимает от 8 до 18,4%. Следует отметить, что истинная частота миокардита при ХВГ до настоящего времени не установлена, так как зачастую миокардит остается нераспознанным [9]. В то же время поражение миокарда у больных ХВГ во многом определяет прогноз и эффективность противовирусной терапии, что и определяет актуальность ранней высокоинформативной диагностики поражений сердца [1,9].

Цель работы: изучение показателей структуры миокарда правого и левого желудочков, сократительной функции, центральной гемодинамики у больных с хроническими гепатитами.

Материалы и методы

Исследование было проведено у 39 больных с ХВГ проходивших лечение в гастроэнтерологическом отделении дорожной клинической больницы на ст. Чита — 2 и городской инфекционной больнице г. Читы. Группу обследуемых составили: 25 женщин и 19 мужчин, из них 29 пациентов с HCV и 10 пациентов с HBV инфекцией. Средний возраст обследуемых 38,5 лет, длительность заболевания 4,9±2,2 года. Клинический диагноз ХГ устанавливался на основании жалоб больных, анамнеза, типичной клинической картины, результатов биохимических, иммунологических анализов, инструментальных методов обследования. У всех пациентов проводилось определение маркеров вирусов гепатита В и С методом иммуноферментного анализа, полимеразной цепной реакции. Диагноз ставился в соответствии с существующими классификациями ХГ. Все пациенты на момент обследования имели умеренную степень лабораторной активности гепатита. Контрольная группа состояла из 14 здоровых добровольцев (8 мужчин и 6 женщин) соответствующего возраста без признаков патологии печени и с отрицательными результатами анализов крови на маркеры HBV и HCV инфекции. В исследование не включали: пациентов старше 52 лет, эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензией, заболеваниями сердца, хроническим алкоголизмом и тяжелой сопутствующей патологией. ЭхоКГ исследование выполнялось по стандартной методике в положении больного на левом боку на аппарате «VIVID-3-expert GE». Определялись следующие показатели: размер левого предсердия (ЛП), мм — по длинной оси; в 4-х камерной позиции: продольный и поперечный размер ЛП, мм; правое предсердие (ПП), мм — по длинной оси; в 4-х камерной позиции: продольный и поперечный размеры ЛП, мм; фиброзное кольцо легочной артерии, мм; ствол легочной артерии, мм; диаметр нижней полой вены (НПВ), мм; среднее давление в легочной артерии (ДЛА ср.) по формуле А. Kitabatake: $\lg 10(\text{ДЛА ср}) = -2,8 * [\text{АТ}/(\text{АТ} + \text{ДТ})] + 2,4$, где АТ — время ускорения транспульмонального потока; ДТ — время замедления транспульмонального потока; систолическое давление в легочной артерии (СДЛА): измеряли по скорости трикуспидальной регургитации; конечный систолический и конечный диастолический размеры левого желудочка (КСР и КДР ЛЖ, соответственно); конечный диастолический размер правого желудочка

(КДР ПЖ); по формуле L. Teicholz вычисляли конечный систолический и конечный диастолический объемы левого желудочка (КСО и КДО, соответственно); ударный объем левого желудочка (УО ЛЖ): $\text{УО ЛЖ} = \text{КДО ЛЖ} - \text{КСО ЛЖ}$; минутный объем сердца: $\text{МО} = \text{УО ЛЖ} \times \text{ЧСС}$; сердечный индекс (СИ), л/мин×м²; толщина в диастолу межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка (ТМЖПд и ТЗСд, соответственно); по формуле R. Devereux и N. Reichek рассчитывалась масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ): $\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{ТМЖПд} + \text{ТЗСд} + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6$; рассчитывался индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), для чего ММЛЖ относилась к площади поверхности тела (ППТ): $\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ}/\text{ППТ}$. Предварительно ППТ рассчитывалась по формуле: $\text{ППТ (м}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{P}^{0,725} + \text{V}^{0,425}$, где P — рост, V — вес, систолическое укорочение: $\% \text{FS} = [(\text{КДР ЛЖ} - \text{КСР ЛЖ})/\text{КДР ЛЖ}] \times 100\%$; фракция выброса левого желудочка (%EF): $\% \text{EF} = [(\text{КДО ЛЖ} - \text{КСО ЛЖ})/\text{КДО ЛЖ}] \times 100\%$. Скорость в выносящем тракте левого желудочка (V Ao) ЛЖ см/с. Скорость кровотока в выносящем тракте правого желудочка (V LA) ПЖ см/с.

Статистическая обработка полученного материала осуществлялась общепринятыми методами с использованием статистического пакета «Биостат» и пакета анализа для программы MS Excel 2007. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Оценка статистических различий проводилась с помощью непараметрических критериев Манна Уитни, Уилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе показателей структуры миокарда ПЖ у пациентов с ХВГ было установлено, что толщина стенки ПЖ была выше показателя контрольной группы на 24% ($p<0,001$). Причем наибольшее увеличение толщины было установлено у больных с повышением систолического и среднего давления в легочной артерии. Таких

Таблица 1

Показатели структуры миокарда у больных с хроническими гепатитами (M±SD)

Показатель	Контроль (n=10)	Больные ХВГ (n=39)
ЛП по дл оси, мм	32,10±1,30	36,22±2,74*
ЛП 4-х к.- продольный, мм	33,2±4,09	37,70±5,1*
ЛП 4-х к.- поперечный, мм	44,0±5,9	46,96±4,6*
КДР ПЖ, мм	25,1±1,79	27,29±2,15*
вых. отдел ПЖ	30,3±4,9	35,7±4,9
ТСПЖ, мм	3,51±0,10	4,58±0,04*
ПП 4-х к.- продольный, мм	33±4,03	39,35±4,03*
ПП 4-х к.- поперечный, мм	42±4,73	46,12±4,05*
Фиброз кольцо ЛА	22±±5,1	24,5±5,2*
Ствол ЛА	24±4,9	29,70±6,1*
НПВ, мм	17±0,42	18,9±0,39*
КДР ЛЖ, мм	48±2,46	48,66±2,79
КСР ЛЖ, мм	28,25±2,05	30,18±1,75*
КДО ЛЖ, мл	108,3±19,56	110,57±12,14
КСО ЛЖ, мл	30,8±4,03	35,61±4,39*
ТМЖП _д , мм	7,5±0,37	10,21±0,51*
ТЗС ЛЖ _д , мм	7,66±0,35	10,13±0,36*
ММЛЖ, г	112,34±9,35	163,34±9,63*
ИММЛЖ, г/м ²	63,97±4,91	90,33±9,75*
СДЛА	24,98±0,53	28,16±4,73*
ДЛА ср	10,3±0,71	13,3±0,3*

Примечание: * — $p<0,001$ — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2

Показатели гемодинамики у больных с гепатитами (M±SD)

Показатель	Контроль (n=10)	Больные ХВГ (n=39)
ФВ, %	72±3,38	67,85±3,24*
СУ, %	37,38±2,13	39,07±1,58*
УО, мл	78,56±5,09	77,33±7,99*
МО, л/мин	5,1±0,67	5,32±0,70*
СИ, л/мин×м ²	2,9±0,58	3,79±0,67
V Ao	88±5,9	106,2±7,99
V ЛА	87±5,71	89,6±5,95*

Примечание: * — P<0,001 — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой.

пациентов оказалось 36%. Среднее давление в легочной артерии превышало показатель контрольной группы на 23% (p<0,001), а систолическое на 12% (p<0,001). КДР ПЖ увеличивался на 9% (p<0,001). При изучении поперечного размера ПП установлено увеличение этого показателя на 17%, по сравнению с контролем, продольного — на 5% (p<0,001). Средний размер НПВ у больных с вирусным гепатитом составил 18,9±0,39, что на 11% выше, чем в контрольной группе (p<0,001). Отмечалась также тенденция к увеличению выходного отдела правого желудочка на 9%, размера фиброзного кольца легочной артерии на 11% и ствола легочной артерии на 18% (p<0,001) (табл. 1).

При анализе показателей структуры миокарда левых отделов у пациентов с вирусным гепатитом было выявлено увеличение размера левого предсердия (измеренного по длинной оси) на 12% (p<0,001). В четырехкамерной позиции показатель поперечного размера предсердия превышал таковой группы контроля на 13%, параметр продольного размера был выше на 7% (p<0,001) (табл. 1). Наибольший размер ЛП был выявлен у больных с умеренной легочной гипертензией.

Скорость в выносящем тракте левого желудочка у больных с ХВГ была выше на 17% по сравнению с контрольной группой (p<0,05). Скорость в выносящем тракте правого желудочка выше 98,8±1,3 установлена у 17% пациентов.

КДР и КДО ЛЖ статистически значимо не отличался от показателей контрольной группы, а КСР ЛЖ у пациентов с ХВГ был больше на 7%, КСО ЛЖ на 15% (p<0,001).

Толщина МЖП в диастолу была увеличена у пациентов на 29%, а толщина задней стенки ЛЖ в диастолу превышала показатель контрольной группы на 31% (p<0,001). Наибольшая толщина МЖП выявлена у больных с тяжелой формой гепатита и умеренной легочной гипертензией (табл. 1). Масса миокарда ЛЖ у пациентов с ХВГ была больше контроля на 33%. ИММЛЖ изменялся аналогично показателю ММЛЖ. ФВ и СУ статистически значимо не изменялись (p<0,001).

Ударный объем, сердечный индекс ЛЖ практически не различался среди больных и в контрольной группе.

Отмечалось увеличение минутного объема сердца на 5% (p<0,001) (табл. 2).

Развивающиеся изменения структуры миокарда касаются правых и левых отделов сердца. Так у больных с ХВГ формируется гипертрофия правого желудочка, происходит расширение нижней полой вены, выносящего тракта правого желудочка, фиброзного кольца, ствола легочной артерии. Правое предсердие увеличивается за счет поперечного размера, повышается давление в ЛА. Со стороны левого желудочка отмечались следующие изменения: развивается незначительная гипертрофия ЛЖ, преимущественно за счет задней стенки, увеличение поперечного размера левого предсердия. Более выраженные изменения в структуре миокарда нарастали по мере увеличения давления в легочной артерии. Систолическая функция левого желудочка оказалось сохранной.

Начальным этапом в развитии выявленных изменений структуры миокарда, вероятно, является артериальная вазодилатация, которая у больных с хроническим гепатитом через ряд компенсаторных механизмов нейроэндокринной активации (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелина-1, симпатической стимуляции) приводит к гипертрофии миокарда: что проявляется ускорением кровотока в выносящем тракте ЛЖ с увеличением МО, УО, СИ [8]. Вероятно, так происходит компенсация тканевой гипоксии. В результате активируется генетический аппарат миокардиальных клеток и развивающееся вследствие этого увеличение синтеза нуклеиновых кислот и белков, что является предпосылкой для формирования гипертрофии кардиомиоцитов, а в дальнейшем формирование фиброза миокарда [7]. Гипертрофия ПЖ тоже может быть следствием компенсаторного гипердинамического типа кровообращения развивающегося у больных с гепатитами [7]. При увеличении венозного возврата к сердцу возникает гемодинамическая перегрузка: гипертрофия ПЖ и постепенное увеличение давления в легочной артерии, это в дальнейшем способствует увеличению нижней полой вены, правого предсердия, фиброзного кольца и ствола легочной артерии. Перегрузка объемом малого круга кровообращения привела к увеличению левого предсердия, и еще большему увеличению толщины стенок левого желудочка, что тоже свидетельствует о компенсаторных возможностях ЛЖ в ответ на гиперволемию малого круга кровообращения.

Возможно, еще на стадии компенсации хронического гепатита уже происходит формирование портокавального шунта, в результате больший объем крови перераспределяется из сосудов брюшной полости в малый круг кровообращения, что приводит к увеличению давления в ЛА, затем и к гипертрофии правого желудочка, а в последствии и дилатации правых отделов.

Таким образом, у больных с вирусным гепатитом происходит изменение структуры и функции миокарда левых и правых отделов сердца, нарастающие по мере увеличения давления в легочной артерии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берестень Н.Ф. Допплер ЭхоКГ в комплексной оценке нарушений печеночной и сердечной гемодинамики: автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 2000. — 33 с.
2. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика: учебное пособие. — СПб.: ФОЛИАНТ, 2006. — 432 с.
3. Ивашкин В.Т., Герман Е.Н., Маевская В.М. Скрытая инфекция вирусом гепатита В // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008. — Т. 18, №2. — С.4-11.
4. Каймакин М.Ю., Трясак О.А. Гемодинамические изменения при диффузных заболеваниях печени // Материалы 5-го Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. — М., 2007. — С.128-129.
5. Крутова Т.В. Значение тканевой Допплер ЭхоКГ у больных с диффузными заболеваниями пече-

- ни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 21с.
6. Маев И.В. Состояние гемодинамики малого круга кровообращения и правых отделов сердца у больных с заболеваниями печени и желчных путей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1989. — 23 с.
7. Меерсон Ф.З. Компенсаторная гиперфункция, гипертрофия и недостаточность сердца: Рук-во по кардиологии: в 4 т. / Под ред. Е.И. Чазова. — М.: Медицина, 1982. — Т. 1. — С. 306-329.
8. Прибылов С.А. Портальная гипертензия нарушение кардиогемодинамики и лечения ИАПФ при хронических гепатитах и циррозах печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Курск, 2000. — 21с.
9. Францискус А. Фиброз печени: электронный ресурс. — Режим доступа : <http://www.hcvadvocate.org>. Дата обращения: 28.10.2011.

Информация об авторах: Чистякова Марина Владимировна — ассистент, к.м.н., e-mail: m.44444@yandex.ru;
Говорин Анатолий Васильевич — ректор, заведующий кафедрой, д.м.н., профессор;
Радаева Евгения Владимировна — ассистент, к.м.н.; Гончарова Елена Валерьевна — профессор, д.м.н.;
Морозова Евгения Ивановна — ассистент.

© РЕУЦКАЯ М.А., КУЛИНИЧ С.И. — 2012
УДК 618.16

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВУЛЬВЫ

Марина Анатольевна Реуцкая, Светлана Ивановна Кулинич
(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования,
ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра акушерства и гинекологии, зав. — д.м.н., проф. С.И. Кулинич)

Резюме. Проведено обследование 209 пациенток с заболеваниями вульвы, у 99,33% женщин выявлена генитальная инфекция с преобладанием грибов рода *Candida*. У всех пациентов заболевание носило хронический характер, что подтверждено вульвоскопическим и гистологическим исследованиями. Определены три степени тяжести течения заболевания.

Ключевые слова: хронический вульвит, генитальный кандидоз, вульвоскопия, заболевания вульвы.

MICROBIOLOGICAL AND MORPHOLOGICAL REASON OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF VULVAR DISEASES

M.A. Reutskaya
(Irkutsk State Academy for Postgraduate Medical Education)

Summary. 209 patients with vulvar disease were examined, 99.33% of the women were identified to have genital infection with prevalence of fungi *Candida*. All the patients' diseases were of a chronic nature, that was confirmed by histologic and vulvoscopy exams. Three degrees of the disease severity were defined.

Key words: chronic vulvitis, Candidiasis infection, vulvoscopy, vulvar diseases.

Заболевания вульвы у женщин, особенно дистрофические относятся к одному из самых трудных разделов гинекологии и онкологии. При этом 50-65% пациенток с данной патологией — это женщины в перименопаузе. По-прежнему остается много спорного в трактовке предопухольных фоновых и предракковых состояний в органе [1,3,4]. Единой концепции этиологии, патогенеза, методов лечения поражений вульвы до настоящего времени не выработано [2,6,7]. Полиэтиологичность заболеваний органа — мишени репродуктивной системы у женщин в настоящее время общепризнанна [5,8].

Цель исследования — оценить роль генитальных инфекций в формировании вульвитов и получить обоснованные результаты этиотропной терапии.

Материалы и методы

Проведено обследование 209 пациенток с жалобами на зуд, жжение, дискомфорт в области вульвы различной степени выраженности (пациенты обследованы на базе Иркутского городского центра Молекулярной диагностики, городского перинатального центра г. Иркутска и кафедры акушерства и гинекологии ИМАПО).

Жалобы были обусловлены длительно беспокоившим женщин заболеванием вульвы. До момента наблюдения пациентки проходили стандартное лечение в условиях женских консультаций и Областного онкологического диспансера и в дальнейшем обратились в вышеуказанные лечебные учреждения в период с января 2008 по январь 2010 года. Критерием отбора пациенток были хронические, длительно текущие, рецидивирующие, не поддающиеся консервативной терапии заболевания вульвы и отсутствие сопутствующей соматической и гинекологической патологии. Из ретроспективных пациенток сформировано 2 группы: I-я основная (проспективная) — группа из 148 женщин, прошедших обследование и лечение по предложенной нами схеме (противовоспалительное лечение, согласно выявленному возбудителю и чувствительности к лекарственному препарату); II-я (ретроспективная) — группа

сравнения из 61 пациентки, получивших лечение, соответственно имеющимся стандартам.

В дальнейшем, после скринингового обследования на инфекции I-ая группа была разделена на 3 подгруппы, соответственно выявленному возбудителю: Ia подгруппа из 77 пациенток с генитальным кандидозом; Ib — 52 женщины с генитальной вирусной инфекцией и Ic — 19 пациенток с бактериальной инфекцией. Кроме того, нами взяты на обследование 42 здоровые женщины для сравнения иммуноглобулинов и цитокинов цервикальной слизи.

Пациентки основной группы и группы сравнения были разделены на подгруппы с целью оценки частоты встречаемости заболевания в различных возрастных категориях от 30 до 39, от 40 до 49 лет и от 50 до 59 лет. Средний возраст женщин с заболеваниями вульвы составил $48,3 \pm 2,5$ года в основной группе, в группе сравнения — $49,2 \pm 3,1$, в группе здоровых женщин — $48,7 \pm 2,1$.

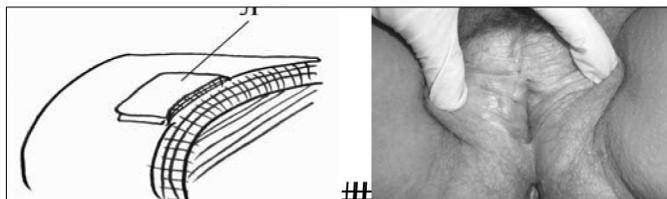


Рис. 1. Лейкоплакия

Фото 1. Лейкоплакия вульвы

Здоровые женщины были подобраны в соответствии с возрастом. При изучении репродуктивного анамнеза пациенток основной группы и группы сравнения выявлено: в основной группе медицинских аборт не проводили 14 (9,45%) пациенток, у 87 (58,7%) было от 1 до 5 медицин-

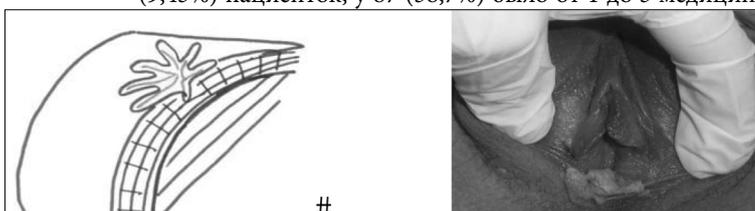


Рис. 2. Кондилома вульвы

Фото 2. Кондиломы вульвы

Таблица 1

Динамика изменений вульвоскопических картин в процессе лечения у пациенток основной группы (n=148)

Вульвоскопические символы	Месяцы наблюдения			
	0	3	6	12
Истончение МПЭ	20*	15	3	1*
Утолщение МПЭ	24*	19	2	2*
Отёк МПЭ и усиление типичного сосудистого рисунка	31*	12	1	1*
Подслизистые кровоизлияния	19*	10	2	2*
Наличие характерного творожистого налёта	15**	4**	0	0
Трещины слизистой вульвы	29**	8	3**	0
Лейкоплакия вульвы	8***	2***	0	0
Пунктация и мозаика	2	0	0	0

Приложение: *p<0,005, **p<0,001, ***p<0,05.

ских аборта в анамнезе, 5 и более — у 47 (31,7%). В группе сравнения эти показатели были у 8 (13,1%), у 37 (60,6%), у 16 (26,2%) соответственно, т.е. статистически значимой разницы в возрасте в сравниваемых группах практически не выявлено. При анализе статистических показателей всех групп выявлено, что по возрастному критерию группы были статистически однородны (p<0,001). Перед исследованием у пациентов было взято письменное согласие на проведение обследования и лечения согласно требованиям, предъявляемым Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2000).

Полученные результаты исследования подвергались сопоставлению и статистической обработке методами параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез p<0,05.

Результаты и обсуждение

Из 209 пациенток, обратившихся с заболеваниями вульвы, мы взяли для проведения комплексного обследования и лечения 148 женщин, которые были разделены на 3 подгруппы соответственно выявленной микрофлоры:

Ia подгруппа — с кандидозной инфекцией (*Candida albicans*, *Candida crusei*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*) — 77 (52,02%);

Iб подгруппа — с вирусной инфекцией (вирус папилломы человека 6,11,18 и 33 генотипы, вирус генитального герпеса и цитомегаловирус) — 52 (35,13%);

Iс подгруппа — с бактериальной флорой — 19 (12,83%).

В Ia исследуемой подгруппе различные типы кандидозной инфекции имели место в виде: *Candida albicans* выявлена у 57 (38,51%) пациенток, *Candida tropicalis* — у 8 (5,40%), *Candida crusei* — у 7 (4,72%) и *Candida glabrata* у 5 (3,37%) женщин.

Во Iб подгруппе выделены: вирус папилломы человека (6,11,18 и 33) выявлены у 39 (26,35%) пациенток, вирус генитального герпеса — у 8 (5,40%), цитомегаловирус — у 5 (3,37%) пациенток.

В Iс подгруппе обнаружена бактериальная флора и была распределена следующим образом: хламидиоз обнаружен у 3 пациенток, что составило 2,02% случаев, микоплазмоз — у 5 (3,37%), уреоплазмоз — у 7 (4,72%), трихомониаз — у 3 (2,02%). И только у 1 (0,67%) женщины не выявлен инфекционный агент.

Таким образом, при наличии заболеваний вульвы наиболее выявляемым инфекционным агентом оказалась кандидозная инфекция (*Candida albicans*), на втором месте — генитальная вирусная инфекция, с преобладанием вируса папилломы человека.

Анализ вульвоскопических картин у женщин проспективной группы представлен следующими символами: истончение многослойного плоского эпителия (атрофия), утолщение многослойного плоского эпителия, отёк многослойного плоского эпителия и усиление сосудистого рисунка, наличие творожистого налёта на вульве, подслизистые кровоизлияния, трещины слизистой вульвы, тонкая лейкоплакия вульвы, пунктация, мозаика и кондиломы вульвы.

В процессе лечения пациенток основной группы (после элиминации возбудителя инфекции и хирургического лечения) морфологическое состояние кожного слизистого покрова вульвы было восстановлено и не изменилось в процессе наблюдения (в течение 12 месяцев) у большинства пациенток, и только у 6 женщин наблюдались незначительные признаки хронического воспаления вульвы. Динамика изменения вульвоскопических картин в процессе лечения отражена в таблице 1.

При анализе результатов гистологических картин биоптатов вульвы у пациенток проспективной группы обращает на себя внимание наличие признаков хронического воспаления в слизистой вульвы, проявляющееся как наличием лейкоцитарной и лимфоцитарной инфильтрации слизистой, так и изменением клеточных и стромальных структур (утолщение, отёк, наличие пролиферативных процессов, а также истончения эпидермиса, его гипер- и паракератоз). У 70 (90,9%) пациенток

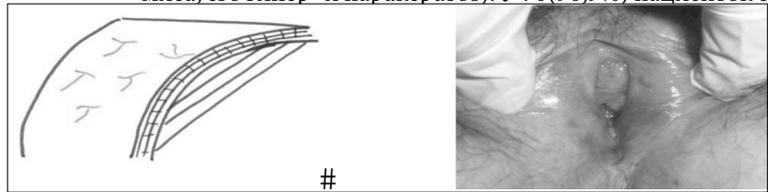


Рис. 3. Атрофия вульвы

Фото 3. Вульвит, представленный истончением многослойного плоского эпителия и усиленной сосудистой сетью

кандидозной генитальной инфекцией в биоптате обнаружен мицелий гриба, что свидетельствует о длительно текущем процессе в слизистой вульвы.

Сравнительная характеристика гистологических картин женщин с заболеваниями вульвы представлена в таблице 2.

В результате наблюдения и лечения пациенток основной группы и соотношения эффективности про-

Таблица 2

Особенности гистологических картин биоптатов вульвы у пациенток с заболеваниями вульвы

Гистологическая картина	Основная группа (n=148)					
	Ia подгруппа n %		Ib подгруппа n %		Ic подгруппа n %	
1. Истончение эпидермиса с нормальным роговым слоем	26	33,76	5	9,61	7	36,84
2. Гипер- и паракератоз	11	14,28	27	51,92	3	15,78
3. Наличие активной пролиферации эпидермиса	54	70,12	39	75,0	4	21,05
4. Сглаженный сосочковый слой	4	5,19	3	5,76	2	10,52
5. Растянутый сосочковый слой	3	3,89	2	3,84	0	0
6. Изменённые ядерные структуры эпидермиса в виде увеличения ядер	1	1,29	37	71,15	0	0
7. Многоядерность клеток	2	2,59	27	51,92	8	42,1
8. Утолщение и отёк эластиновых и коллагеновых волокон	33	42,85	5	9,61	0	0
9. Выявление мицелия гриба в стромах исследуемой ткани	70	90,9	0	0	0	0
10. Лейкоцитарная инфильтрация	58	75,32	21	40,38	19	100
11. Лимфоцитарная инфильтрация	7	9,09	32	61,5	5	26,31
12. Дисплазия эпителия I — II ст.	2	2,59	5	9,61	1	5,26
13. Дисплазия эпителия III ст.	0	0	2	3,84	0	0
14. Койлоцитоз и кондиломы вульвы	0	0	18	34,6	0	0

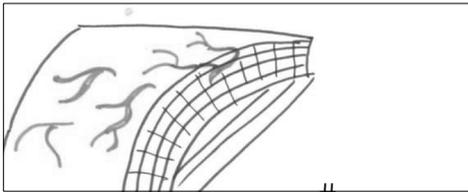


Рис. 4. Отёк, усиление сосудистой сети



Фото 4. Вульвит, представленный отёком кожи и слизистой вульвы, усилением сосудистой сети

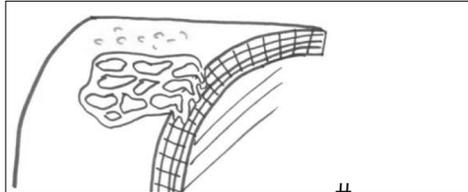


Рис. 5. Мозаика и отёк МПЭ



Фото 5. Вульвит, представленный отёком МПЭ и мозаикой.

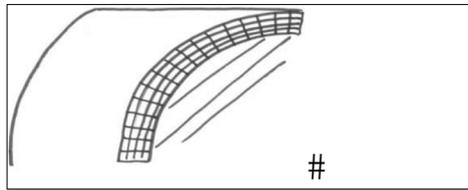


Рис. 6. Многослойный плоский эпителий



Фото 6. Нормальное состояние кожи и слизистой вульвы

водимой терапии в основной группе и группе сравнения были сформированы клинические картины заболеваний вульвы по степени тяжести и распространённости поражения кожно-слизистого покрова вульвы, а также разработан алгоритм диагностики и лечения данных состояний. Клинические диагнозы были сформулированы в виде вульвитов по степени тяжести поражений

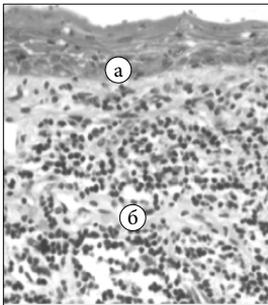


Рис. 7. Хронический вульвит: а — утолщение многослойного плоского эпителия, б — лейкоцитарная инфильтрация в строме



Рис. 8. Атрофия многослойного плоского эпителия вульвы: а — истончение многослойного плоского эпителия, б — фиброз стромы

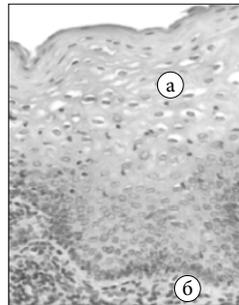


Рис. 9. Лейкоплакия вульвы: а — гиперкератоз, б — лейкоцитарная инфильтрация в строме

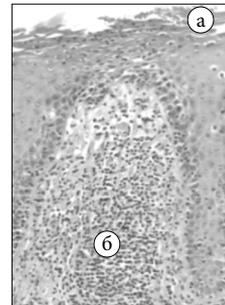


Рис. 10. Кандидозный вульвит: а — истончение и слущивание многослойного плоского эпителия, б — лимфоцитарная инфильтрация стромы, сочетающаяся с нитями мицелия

вульвы. Для лёгкой степени тяжести течения заболевания характерно продолжительность заболевания от нескольких месяцев до 2 лет, периодические клинические проявления в виде зуда, дискомфорта в области наружных половых органов, диспареуния, визуально — атрофия, депигментация, гиперемия, творожистый налёт или везикулы или небольшие язвочки — трещины; вульвоскопически — незначительный отёк или атрофия слизистой вульвы, гистологически — незначитель-

ный отёк или атрофия стромы слизистой. Качество жизни женщины не нарушено.

При средней степени тяжести течения продолжительность заболевания составила от 2 до 5 лет, постоянный зуд, усиливающийся по ночам, визуально — истончение, гиперемия, трещины, мокнутие, язвы, грубый творожистый налёт или мягкие белые плёнки, снимающиеся 3% раствором перекиси водорода и возникающие после этого белые «островки»; вульвоскопически — умеренно выраженный отёк или атрофия, выраженная гиперемия слизистой вульвы, наличие характерного творожистого налёта; гистологически — выраженный отёк стромы слизистой, лейкоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация, фиброз стромы. Качество жизни пациентки ухудшается в период обострения.

Для тяжёлой степени тяжести заболевания характерно длительное течение (свыше 5 лет), выраженные постоянные клинические симптомы, нарушающие качество жизни женщины; при вульвоскопии наиболее часто выявлялся отёк или атрофия слизистой вульвы, паретическое расширение сосудов, лейкоплакия вульвы, атипический эпителий, мозаика, пунктация; гистологически — кроме вышеописанных признаков, характерных для средней степени тяжести течения заболевания, имели место кондиломы, прорастания нитей мицелия в толщу кожно-слизистого покрова, дисплазии I — III ст.

У пациенток с хроническими длительно текущими заболеваниями вульвы, получавшие неоднократные курсы симптоматического лечения при бактериологическом, бактериоскопическом и ПЦР-исследованиях выявлены различные виды инфекций, преобладающим из них оказался генитальный кандидоз у 52,02% и вирус папилломы человека у 26,35% и бактериальная флора имела место у 12,8% женщин.

Выявление инфекционных возбудителей вульвитов в проспективной группе больных и проведение этиотропной терапии позволило снизить число рецидивов с 57,3% до 4,05% и получить эффект от этиотропного лечения в 95,95% ($p < 0,005$).

Таким образом, поражения вульвы воспалительным процессом носят типичный характер, ранее представленных картин (крауроза, лейкоплакии, склеротического лишая и т.д.). Однако, на наш взгляд, вполне доказательным выглядит признание диагноза хронический рецидивирующий вульвит I-III степени тяжести, так как этиотропная терапия привела к получению 95,9% эффективности лечения и позволила добиться восстановления нормального анатомо-морфологического состояния кожно-слизистого покрова вульвы. Доказательством явились исчезновения вульвоскопических изменений.

кноплакии, склеротического лишая и т.д.). Однако, на наш взгляд, вполне доказательным выглядит признание диагноза хронический рецидивирующий вульвит I-III степени тяжести, так как этиотропная терапия привела к получению 95,9% эффективности лечения и позволила добиться восстановления нормального анатомо-морфологического состояния кожно-слизистого покрова вульвы. Доказательством явились исчезновения вульвоскопических изменений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневецкая Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. — Минск: Выш. шк., 2002. — 416 с.
2. Кира Е.Ф., Муслимова С.З. Современный взгляд на не-

трансмиссионные инфекции влагалища и вульвы у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. — 2008. — №1. — С. 3-6.

3. Кулагин В.И., Маркина Е.И. Этиология и патогенез склеро-

атрофического лишена вульвы // Рос. журн. кожных и венерических болезней. — 2003. — №2. — С. 51-52.

4. Левончук Е.А. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: этиология, патогенез, лечение // Мед новости. — 2001. — №4. — С. 40-43.

5. Лопатина Т.Н., Муслимова С. Урогенитальный кандидоз: современные представления // Врач. — 2008. — №2. — С. 16-18.

6. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Грибковые инфекции в гинекологии. Принципы лечения // Гинекология. — 2007. — Т. 9, №6. — С. 4-6.

7. Русакевич П.С. Заболевания вульвы: Практическое руководство. — М.: МИА, 2007. — С.73-1414.

8. Zarcone R., et al. Current etiopathogenetic views in vulvar cancer // Panminerva med. — 1997. — Vol. 39, N 1. — P. 30-34.

Информация об авторах: 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, ГБОУ ИГМАПО, e-mail: eremeeva71@mail.ru, Реуцкая Марина Анатольевна — аспирант, Кулинич Светлана Ивановна — заведующая кафедрой, профессор, д.м.н.

© БЕРЕЗНИКОВ А.В., КОНЕВ В.П., АХМЕДОВ В.А., ПИСЬМЕННЫЙ И.В. — 2012
УДК 616.12-009.72-08:340.6

МЕТОД СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ ОКАЗАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ СО СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Алексей Васильевич Березников¹, Владимир Павлович Конев¹,
Вадим Адильевич Ахмедов¹, Игорь Викторович Письменный²

(¹Омская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра судебной медицины с курсом правоведения, зав. — д.м.н., проф. В.П. Конев, кафедра факультетской терапии, зав. — д.м.н., проф. В.А. Остапенко; ²МУЗ г. Омска «Городская поликлиника №3», гл. врач — И.В. Письменный)

Резюме. Сформулированные критерии положительных последствий медицинской помощи ориентированы на вероятные исходы от воздействия лечебно-диагностических мероприятий на патологический процесс, что позволяет эксперту прогнозировать дальнейшую его динамику и последствия оказания медицинской помощи при экспертизе случаев оказания терапевтической помощи больным со стенокардией. Применение алгоритмированной экспертной оценки случаев оказания медицинской помощи больным со стенокардией позволяет объективизировать заключение и выводы эксперта.

Ключевые слова: стенокардия напряжения, экспертиза терапевтической помощи, стандартизация

FORENSIC MEDICINE METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE EXPERT APPRAISAL OF THERAPEUTIC CARE QUALITY IN ANGINA PECTORIS

A.V. Bereznikov¹, V.P. Konev¹, V.A. Akhmedov¹, I.V. Pismennyi²
(¹Omsk State Medical Academy; ²Outpatients Department №3 Omsk)

Summary. The formulated criteria of positive consequences of medical care are oriented to the likely outcomes of exposure to medical and diagnostic actions on the pathological process, which allow an expert to predict its further dynamics and consequences of rendered medical care. The algorithmized expert appraisal of cases of medical care delivery makes it possible to objectify the opinion and conclusion of an expert in respect of the patients with angina pectoris.

Key words: angina pectoris, expert examination of medical care quality, standardization

Стенокардия напряжения — форма ишемической болезни сердца — довольно часто встречается не только в клинической, но и в экспертной практике [1, 7, 8, 9]. Большинство случаев оказания медицинской помощи попадает на экспертизу после возникновения инфаркта миокарда или смерти больного, значительно реже на экспертизу направляются случаи без нежелательных последствий. Следует подчеркнуть, что при производстве комиссионной судебно-медицинской экспертизы по таким случаям в качестве экспертов — членов комиссии привлекаются клиницисты: терапевты, кардиологи, врачи функциональной диагностики.

Одной из основных практических задач судебной медицины — это ответы на вопросы суда и следственных органов [1, 2]. Перед экспертами ставится целый ряд вопросов: об оценке исхода заболевания, о правдивости и своевременности диагностики и лечения ишемической болезни сердца, стенокардии напряжения; о наличии дефектов в оказании терапевтической помощи, о наличии прямой или косвенной взаимосвязи между дефектами терапевтической помощи и исходами заболевания. Нередко экспертам приходится квалифицировать медицинскую помощь как надлежащую или ненадлежащую, определять её качество.

Сложность работы экспертов по таким делам заключается в отсутствии научных данных об эффективности медицинской помощи по поводу стенокардии напряжения в условиях практического здравоохранения, влия-

нии тех или иных дефектов оказания медицинской помощи на исходы и динамику патологического процесса [1, 2, 8]. В результате эксперты вынуждены отвечать на поставленные вопросы и квалифицировать терапевтическую помощь, основываясь только на собственном опыте и мнении, что приводит к неоднозначности оценки одного и того же случая различными экспертами. К сожалению, порядка трети экспертов клиницистов склонны оценивать действия своих же коллег более негативно, чем это есть на самом деле.

Цель: разработать методику судебно-медицинской экспертной оценки в случаях оказания терапевтической помощи больным со стенокардией напряжения.

Материалы и методы

Мы проанализировали 142 случая экспертизы медицинской помощи по поводу ишемической болезни сердца, проявляющейся стенокардией напряжения. Все случаи проспективно наблюдались в течение 36 месяцев. На основании полученных результатов проведена оценка эффективности стандартной и нестандартной медицинской помощи в условиях практического здравоохранения. Все материалы по данной работе получены посредством экспертной службы страховой медицинской организации и собственных наблюдений кафедры судебной медицины с курсом правоведения Омской государственной медицинской академии.

Использовались судебно-медицинские методы и методы оценки качества терапевтической помощи, применяемые при проведении вневедомственного контроля [1, 2, 3, 4, 7, 8]. В качестве эталона для сравнения использовали рекомендации ВНОК [5, 6], кроме того допускались отклонения от рекомендаций и прочие замечания на усмотрение экспертов.

Для описания данных применялись относительные показатели в процентах и долях единицы, рассчитывались средние значения, определялся доверительный интервал. Для определения правильности распределения значений показателя в выборке, сравнения групп между собой применялись методы непараметрической статистики. Рассчитывался диагностический коэффициент по методу Вальда и информативность по Кульбаку. Числовые границы устанавливались методом бинарной логистической регрессии.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования мы последовательно решали поставленные задачи. На первом этапе мы разработали критерии неблагоприятного исхода при стенокардии напряжения, на основании сравнения эффективности медицинской помощи с дефектами и без таковых.

По соответствию указанным выше рекомендациям все случаи разделили на две группы: первая группа — 64 случая без дефектов, вторая — 78 случаев с дефектами диагностики и лечения. Группы сопоставимы по полу, возрасту, тяжести основного заболевания и сопутствующей патологии.

Изучались следующие показатели: выживание больного, отсутствие инфаркта миокарда за период наблюдения, стабильное течение заболевания без тенденции к прогрессированию (отсутствие динамики по данным коронарографии и или сохранение одного и того же функционального класса в течение всего периода наблюдения) (рис. 1).

Ни по одному из указанных критериев не было нормального распределения в группах, соответственно для сравнения групп использовались методы непараметрической статистики Хи-квадрат и критерий Краскела — Уоллеса. По всем параметрам, за исключением внезапной смерти, получены статистически значимые различия между группами. На основании изложенного выше, можно утверждать, что применение стандартной терапии обеспечивает эффективную медицинскую помощь достоверно чаще, чем нестандартной медицинской помощи. В частности, стандартная терапевтическая помощь в 4,5 раза снижает риск развития инфаркта миокарда в сравнении с нестандартной медицинской помощью.

Таким образом, неблагоприятным исходом при стенокардии следует считать: внезапную коронарную смерть, инфаркт миокарда, прогрессирование

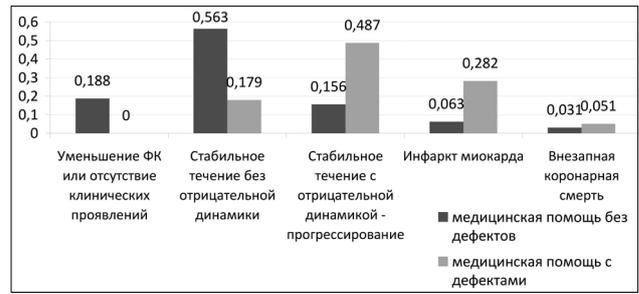


Рис. 1. Эффективность стандартной и нестандартной медицинской помощи при стенокардии напряжения

стенокардии напряжении на 1 функциональный класс менее чем за 1 год. Следует так же отметить, что оказание терапевтической помощи без дефектов по поводу стенокардии напряжения в значительной степени увеличивает вероятность благоприятного исхода, однако его не гарантирует.

На следующем этапе нашего исследования мы изучали влияние дефектов оказания терапевтической помощи по поводу стенокардии напряжения на эффективность помощи и исходы патологического процесса. Для чего из массива 142 случаев мы исключили лиц с

Таблица 1

Частота типовых дефектов оказания медицинской помощи при стенокардии напряжения в группах (в долях единицы)

№	Дефект терапевтической помощи	Группа 1	Группа 2	Критерий Краскела — Уоллеса Р	Критерий Манна — Уитни Р
1	Дефекты сбора жалоб	0,10	0,18	0,017	0,002
2	Дефекты сбора анамнеза	0,10	0,15	0,023	0,005
3	Дефекты выполнения осмотра больного	0,13	0,13	0,12	0,74
4	Дефекты в ходе проведения или невыполнение общего анализа крови	0,07	0,05	0,35	0,76
5	Дефекты в ходе проведения или невыполнение общего анализа мочи	0,16	0,15	0,31	0,87
6	Дефекты в ходе интерпретации ЭКГ при поступлении и в динамике (в т.ч. невыполнение ЭКГ)	0,00	0,13	0,006	0,002
7	Дефекты в ходе проведения и или невыполнение ХолтерЭКГ	0,00	0,40	0,007	0,024
8	Дефекты в ходе проведения или невыполнение велоэргометрии	0,03	0,38	0,001	0,015
9	Дефекты при исследовании липидного спектра (в т.ч. отсутствие исследования)	0,00	0,38	0,32	0,64
10	Дефекты в ходе проведения или невыполнение ЭхоКГ	0,07	0,30	0,015	0,005
11	Дефекты в ходе проведения или невыполнение коронарографии	0,00	0,20	0,006	0,008
12	Неадекватно назначены или не назначены нитраты короткого действия	0,00	0,30	0,027	0,009
13	Неадекватно назначена или не назначена терапия, предупреждающая тромбообразование	0,00	0,30	0,007	0,003
14	Неадекватно назначены или не назначены нитраты пролонгированного действия	0,07	0,40	0,004	0,015
15	Неадекватно назначены или не назначены бета-адреноблокаторы	0,07	0,40	0,003	0,023
16	Неадекватно назначены или не назначены ингибиторы АПФ	0,07	0,23	0,035	0,028
17	Неадекватно назначены или не назначены статины	0,03	0,73	0,008	0,015
18	Не проведено кардиохирургическое лечение при наличии показаний	0,00	0,40	0,015	0,007
19	Дефекты ведения медицинской документации	0,07	0,05	0,78	0,43

Таблица 2

Диагностический коэффициент и информативность дефектов, снижающих эффективность терапевтической помощи при стенокардии напряжения

№	Дефект	Диагностический коэффициент	Информативность
Дефекты диагностики			
1	Дефекты сбора жалоб	2,53	0,10
2	Дефекты сбора анамнеза	1,86	0,05
3	Дефекты в ходе описания и интерпретации ЭКГ при поступлении и в динамике (в т.ч. невыполнение ЭКГ)	20,97	1,30
4	Дефекты в ходе проведения и/или невыполнение ХолтерЭКГ	26,02	5,19
5	Дефекты в ходе проведения или невыполнение ВЭМ	10,52	1,80
6	Дефекты в ходе проведения или невыполнение ЭхоКГ	6,61	0,77
7	Невыполнение коронарографии при наличии показаний	23,01	2,29
8	Дефекты в ходе проведения или невыполнение исследования липидного спектра	25,74	4,81
Дефекты лечения			
9	Нитраты короткого действия не назначены или назначены не по стандарту	24,77	3,70
10	Неадекватно назначена или не назначена терапия, предупреждающая тромбообразование	24,77	3,70
11	Нитраты пролонгированные не назначены при наличии показаний или назначены не по стандарту	7,86	1,31
12	Бета-адреноблокаторы не назначены при наличии показаний или назначены не по стандарту	7,86	1,31
13	Ингибиторы АПФ не назначены при наличии показаний	5,36	0,43
14	Статины не назначены или назначены в неадекватно низкой дозе	13,38	4,63
15	Не проведено хирургическое лечение при наличии показаний	26,02	5,19

конкурирующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы — гипертоническая болезнь 2 — 3 стадии, пороки сердца всего 54 случая. Кроме того, из исследования исключены случаи с сахарным диабетом — 17 случаев. Наличие указанной выше патологии ввиду её влияния на течение патологического процесса не позволяло достоверно оценить влияние проводимого лечения на эффективность медицинской помощи. При попытке разделить группы по критериям эффективности мы не смогли добиться сопоставимости групп по конкурирующей патологии сердечно-сосудистой системы и по сахарному диабету.

Всего остались в рассмотрении 71 случай стенокардии напряжения, которые мы разделили по соответствию критериям эффективности медицинской помощи. В результате были получены две группы — первая — 30 случаев эффективной помощи, вторая — 41 случай неэффективной помощи. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести основного и сопутствующих

заболеваний. По всем изучаемым параметрам в группах не было нормального распределения, соответственно, расчеты проводились с использованием методом непараметрической статистики.

В ходе исследования мы проанализировали типы дефектов, которые выделили эксперты при оценке случаев медицинской помощи по поводу стенокардии напряжения, исследовали влияние каждого из дефектов на эффективность медицинской помощи и исходы патологического процесса. Перечень типовых дефектов отмеченных экспертами при оценке случаев медицинской помощи при стенокардии напряжения и их распределение по группам представлены в таблице 1.

Для выявления дефектов, которые оказывают влияние на результат лечения мы использовали критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. В результате было показано, что только 14 из 19 дефектов оказания медицинской помощи при стенокардии напряжения ухудшают эффективность медицинской помощи (табл. 1).

Следующим этапом исследования было проведение оценки степени влияния каждого из дефектов приведенных выше на эффективность медицинской помощи. Для установления математической значимости влияния каждого из приведенных выше дефектов на эффективность терапевтической помощи мы использовали диагностический коэффициент по Вальду и информативность по Кульбаку (табл. 2).

В экспертной практике крайне редко встречается только один дефект в одном случае, значительно чаще в одном и том же случае встречается совокупность дефектов. Для того, чтобы оценить влияние (взаимосвязь) совокупности дефектов на эффективность помощи, мы использовали показатель накопленной информативности случая. Числовые границы в ряду устанавливали методом бинарной логистической регрессии (табл. 3). Результаты данной части исследования могут быть использованы для прогнозирования наиболее вероятного исхода от оказания терапевтической помощи при стенокардии напряжения.

Нами для проверки данного метода прогноза проведено прогнозирование исхода по границам показателя накопленной информативности в 50 (1,0) случаях стенокардии напряжения с известным фактическим исходом. По результатам выявлено, что в 45 (0,94) случаях прогнозируемый исход совпал с фактическим.

В ходе работы удалось установить дефекты оказания терапевтической помощи, которые оказывают косвенное влияние на формирование исхода заболевания. Разработан метод прогнозирования исхода заболевания, в зависимости от дефектов оказания медицинской помощи.

Сложность экспертной оценки заключается, прежде всего, в особенностях самой терапевтической помощи. В отличие от хирургии, где присутствует факт вмешательства в организм — операция, в терапии вмешательство — медицинская помощь — более абстрактны и опосредованы. Очень многое в терапевтической помощи зависит не только от врача, но и от пациента: состояние его организма, наличие сопутствующей патологии, приверженность к лечению и рекомендациям. Неблагоприятный исход заболевания в терапевтиче-

Таблица 3

Границы накопленной информативности случая, отражающие наиболее вероятный исход заболевания в зависимости от оказанной медицинской помощи

Эффективность в ближайшем периоде (6 месяцев от начала лечения)	Эффективность в отдаленном периоде (7 и более месяцев от начала лечения)	Показатель накопленной информативности процесса диагностики	Показатель накопленной информативности процесса лечения
Неэффективная	Неэффективная	11,9 и более	7,69 и менее
Эффективность сомнительна	Неэффективная	6,32 — 11,8	3,06 — 7,68
Эффективная	Эффективность сомнительна	0,93 — 6,31	1,75 — 3,05
Эффективная	Эффективная	0,00 — 0,92	0,00 — 1,74

ской практике — это естественный исход патологического процесса, соответственно, в любом случае больной до него доживает и вероятность избежать данного исхода с каждым годом заболевания все меньше и меньше. Терапевтическая помощь не может обеспечить устранение патологического процесса в организме, а позволяет лишь несколько замедлить или в редких случаях остановить. Соответственно, такие исходы как возникновение инфаркта миокарда, внезапная коронарная смерть больного не могут быть расценены как непосредственные последствия дефектного оказания терапевтической помощи пациентам со стенокардией, поскольку их причиной является имеющий место патологический процесс. Поэтому ответ на вопрос о возможных исходах заболевания в конкретном случае при условии оказания надлежащей медицинской помощи носит вероятностный характер и может рассматриваться только в гипотетических рамках. Исключение составляют случаи ятрогении, в которых медицинские вмешательства усилили течение патологического процесса и спровоцировали развитие инфаркта миокарда.

При ответе на вопросы суда и следственных органов, проведении введомственного контроля экспертам следует учитывать следующие факты:

Неблагоприятный исход стенокардии напряжения не является обязательным следствием ненадлежащего, дефектного оказания терапевтической помощи, большинство неблагоприятных исходов обусловлено естественным течением патологии;

Приведенные в таблице 2 дефекты оказания терапевтической помощи имеют косвенную взаимосвязь с неблагоприятными исходами при стенокардии напряжения, прочие дефекты никакой взаимосвязи с исходами не имеют.

При оценке случаев оказания терапевтической помощи по поводу стенокардии напряжения эксперту-терапевту необходимо учитывать только дефекты, влияющие на эффективность терапевтической помощи и исход.

Применение методики прогнозирования исхода терапевтической помощи при стенокардии напряжения с учетом допущенных дефектов диагностики и лечения позволит при сравнении прогнозируемого и фактического исходов определить наличие взаимосвязи между дефектами и исходом.

Только медицинская помощь неэффективная в ближайшем и отдаленном периодах может быть квалифицирована как ненадлежащая.

При квалификации ненадлежащего оказания медицинской помощи следует учитывать возможность надлежащего её оказания специалистом в данном учреждении в конкретных условиях (данный аспект обязательно должен быть отражен в ответе на соответствующий вопрос, поскольку имеет большое значение при принятии судебного решения).

Качество медицинской помощи определяется по эффективности терапевтической помощи в отдаленном периоде, при её эффективности — высокое, при неэффективности — низкое.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев В.В., Быховская О.А., Богданова Л.Е. и др. Дефекты оказания медицинской помощи населению и их судебно-медицинская оценка. // Судебно-медицинская экспертиза. — 1994. — №2. — С. 5-9.
2. Быховская О.А., Лаврентюк Т.П. Анализ судебно-медицинских экспертиз по правонарушениям медицинских работников // Матер. XIV Пленума ВОСМ. — М.: РМАПО, 1998. — С. 69-70.
3. Быховская О.А. Судебно-медицинская оценка дефектов оказания медицинской помощи в условиях крупного города: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2002. — 24с.
4. Гришин В.В. Качество медицинской помощи и обеспечение ее гарантий населению в системе обязательного страхования. // Медицинское страхование: экспертиза качества медицинской помощи: Методическое пособие. — М.: Знание, 1995. — С. 12-24.
5. Комитет экспертов ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2004г., приложение №2.
6. Комитет экспертов ВНОК. Диагностика и лечение нарушений липидного обмена и атеросклероза. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007 г., приложение №4.
7. Радул В.В. Экспертиза качества медицинской помощи терапевтическим больным: методология, уровни оценок, клинико-анатомические параллели: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Омск, 2004. — 22с.
8. Сергеев Ю.Д., Ерофеев С.В. Ятрогенная патология — актуальная судебно-медицинская проблема // Суд.-мед. эксперт. — 1998. — №2. — С. 3-8.
9. Beran R.G. Analysis — what is legal medicine? // J. Forensic Leg. Med. — 2008. — Vol. 15, № 3. — P. 158-162.

Информация об авторах: 644043, Омск, ул. Ленина, 12, ОмГМА, кафедра судебной медицины с курсом правоведения, e-mail: avbereznikov@mail.ru, v_akhmedov@mail.ru
Березников Алексей Васильевич — к.м.н., ассистент;
Конев Владимир Павлович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой;
Ахмедов Вадим Адильевич — д.м.н., профессор кафедры;
Письменный Игорь Викторович — главный врач.

© ДЮРЯГИН Н.М. — 2012
УДК 531.539:61+669.018+612.089.67

СОЗДАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ГИСТЕРЕЗИСНЫХ ЖИВЫХ СИСТЕМ КОСТНОЙ ТКАНИ И НАДКОСТНИЦЫ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Николай Михайлович Дюрягин

(Омская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра стоматологии ЦПК и ИПС, зав. — д.м.н., проф. Б.Н. Зырянов)

Резюме. Впервые созданы биологические модели живых систем костной ткани и надкостницы, в которых биосовместимые материалы из никелида титана в составе имплантационно-тканевых композитов функционируют в течение уже 5 лет, замещая функцию повреждённых костных фрагментов. Дефекты скелетных кинематических звеньев нижней челюсти экспериментальных животных замещены биомеханическими моделями имплантационно-тканевых композитов костной ткани и надкостницы. Композиты сформированы путём совмещения моделей тканевых внеклеточных матриц костной ткани и надкостницы и естественных тканей.

Ключевые слова: внеклеточный матрикс, кинематические пары, имплантационно-тканевой композит, никелид титана.

THE DEVELOPMENT OF BIOLOGICAL MODELS OF HYSTERESIS ALIVE SYSTEMS OF BONE TISSUE AND MANDIBULAR PERIOSTEUM

Nikolay Mikhaylovich Dyuryagin
(Omsk State Medical Academy)

Summary. The biological models of alive systems of bone tissue and periosteum, in which biocompatible materials of titanium nikelide, composed of implantation and tissue composites, function during already 5 years, replacing the function of damaged bone fragments, have been developed for the first time. Mandibular skeletal kinematic links defects in laboratory animals have been replaced by biomechanical models of implantation and tissue composites of bone and periosteum. The composites have been formed by a combination of bone and periosteum tissue extracellular matrixes models and natural tissue.

Key words: extracellular matrix, kinematic pairs, implantation and tissue composite, titanium nikelide.

Проблема замещения костных дефектов опорно-двигательного аппарата методами эндопротезирования актуальна и сложна. Имеется большое количество реконструктивных методик, но лечебный эффект и качество реабилитации уже давно не соответствуют современным медицинским критериям качества жизни пациентов [9].

В работе предлагается новый научный подход к решению данной проблемы с опорой на основные положения биомеханики — раздела биофизики и обсуждаются подробные теоретические, технологические варианты, экспериментальные данные и их результаты.

Цель работы: разработка методологии и технологий применения композитных эндопротезов из материалов никелида титана на биологических моделях нижней челюсти; изучение прижизненных показателей качества тканевой интеграции композитных эндопротезов, признаков функциональной состоятельности зубов, прикуса и биологических моделей нижней челюсти методами рентгенологической визуализации.

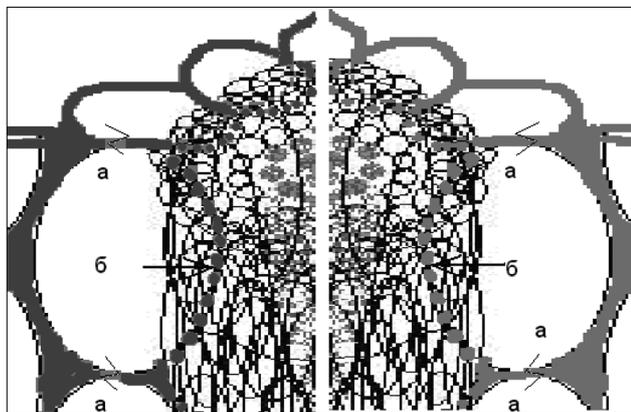
Материалы и методы

Методология. В основу проекта методологии положены следующие положения биомеханики:

1. Опорно-двигательный аппарат человека представляет собой композиционную биомеханическую систему, сформированную по генетической программе, состоящую из костных — пассивных и мышечных — активных структурных композитов [1, 8]. При этом связь компактной костной ткани и надкостницы неразрывна [2].

Из костных кинематических звеньев формируются скелетные кинематические пары, которые объединяются в кинематические цепи и образуют скелетную кинематическую макросистему, координируемую нервной системой,

2. Ткани опорно-двигательного аппарата являются композиционными биомеханическими системами, состоящими из пассивных фаз — внеклеточного матрикса, активных фаз — клеток, и биологических жидкостей. Кинематические звенья из коллагена объединяются с



Костная ткань
Рис. 1. Схема объединения коллагенового волокна с наноструктурным шовным материалом.
Надкостница

клетками за счет биополимеров основного вещества и работают как кинематические пары. В условиях допустимой знакопеременной нагрузки изменяется конфигурация матрикса и клеток; при этом их свойства и композитное строение сохраняются [8]. Под управлением нервной системы ткани участвуют в координированной деятельности опорно-двигательного аппарата [1, 2].

3. Живые клетки любой ткани опорно-двигательного аппарата являются микроскопическими композиционными биомеханическими системами, обладают цитоскелетом — пассивной частью и клеточными органоидами, которые вполне соответствуют активным структурам. Взаимодействие внутриклеточных звеньев цитоскелета — промежуточных филаментов, микрофиламентов и микротрубочек с органоидными структурами за счет полипептидных актин-миозиновой и тубулин-динеиновой систем можно рассматривать как функцию внутриклеточных кинематических пар и цепей, представляющих собой микрокинематические системы. Они функционируют в генетически определённых биомеханических циклах, характерных для каждой ткани [8].

Таким образом, обоснованно выделяется факт, что кинематическая пара является основной биомеханической единицей кинематических систем скелетного, тканевого и клеточного функциональных уровней опорно-двигательного аппарата.

Разрушение или повреждение пассивной — костной структуры скелетного кинематического звена сопровождается с разрушением надкостницы.

Для реконструкции костного звена требуется восстановление и объединение костной и периостальной структур.

Технологии. Замещение дефектов костной ткани и надкостницы предлагается начинать с эндопротезирования опорной и формообразующей части межклеточных матриксов.

В основе проекта технологической части работы лежит возможность структурного, гистерезисного и био-

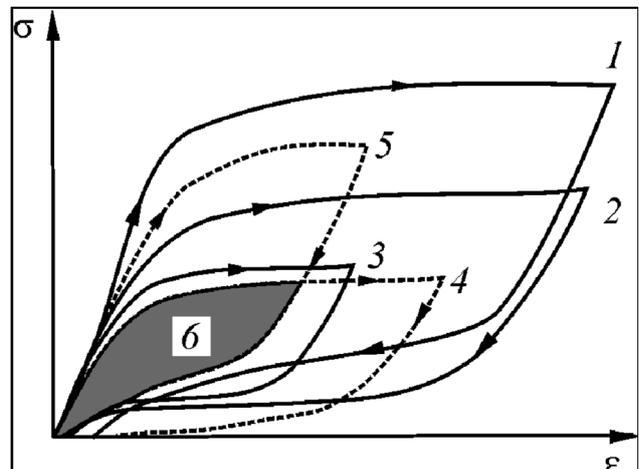


Рис. 2. Диаграмма объединения материалов никелида титана и костной ткани с надкостницей.



Рис. 3. Объем резекции фрагмента челюсти кролика.

механического объединения и взаимодействия коллагеновых волокон из матриксов костной ткани и надкостницы с материалами из никелида титана [7].

Пример варианта структурного объединения коллагенового волокна внеклеточного матрикса надкостницы с наноструктурным шовным материалом из никелида титана, диаметром 80 мкм. Особенности строения шовного материала заключаются в наличии маргинальных сквозных пор с постоянным просветом от 2 до 10 мкм [5]. Волокна коллагена внеклеточного матрикса, имеющие сопоставимую величину, могут наскавозь пронизывать поры при этом их свободные наружные фрагменты останутся в структуре естественного матрикса [8]. На схеме, (рис. 1) слева и справа погружная часть волокна коллагена (б) и свободные фрагменты (а) имеют возможность осуществлять сопряженные движения в пределах общего гистерезиса. Слева — схема объединения коллагена костной ткани, справа — ткани надкостницы. Условное увеличение в 300000 раз.

Гистерезисное и биомеханическое объединение матриксов основано на выборе для них варианта совместимости с наибольшим числом общих гистерезисных свойств. Диаграмма (рис. 2) демонстрирует вариант гистерезисной зависимости между величиной напряжения и деформации костной ткани (5) и надкостницы (4) в условиях допустимой нагрузки и разгрузки, и деформационные зависимости лигатурного (2), проволочного (1), и твердого проницаемого пористого (3) имплантационных материалов из никелида титана. Совмещение показателей выявляет область общих свойств (6), где уровень знакопеременного деформирования импланта-



Рис. 4. Модель матрикса кортикальной части челюсти и суставной головки приспособлена на скелетном прототипе.

ционных материалов совпадает с допустимой знакопеременной нагрузкой матрикса и клеток костной ткани и надкостницы.

Кинематические звенья из коллагена, объединенные с кинематическими звеньями из никелида титана на основе вышеуказанных свойств, соединенные с клетками тканевых композитов могут быть представлены в виде моделей имплантационно-тканевых композитов. Они, в свою очередь, при адекватном замещении фрагментов и функции костной ткани и надкостницы должны обладать оптимальными показателями совместимых биомеханических (биохимических, биомеханических, гистерезисных и термодинамических) свойств [4].

Таким образом, для проведения экспериментальных исследований на животных разработаны проекты новой научной методологии и технологий создания биологических моделей гистерезисных живых систем костной ткани и надкостницы нижней челюсти [5, 6].

В качестве объекта для эндопротезирования избрана нижнечелюстная кость кроликов, которая, обладая сложно организованным нервно-мышечным аппаратом, играет ведущую роль в биодинамике функций органов дыхания, питания, защиты и ряда других. Непрерывный рост эмали зубов у них обусловлен генетически и связан с особенностями системы питания, спецификой функциональной нагрузки жевательного аппарата. По — этому о самых ранних функциональных нарушениях биологической модели нижней челюсти можно судить по изменению состояния прикуса зубов животного.

1. Создание модели дефекта нижней челюсти.

В период 02.03-07.03.2005 года взята группа кроликов в количестве 10 здоровых особей: 5 самцов породы шиншилла, 5 самцов породы белый великан, в возрасте 6 месяцев, массой от 4800 до 5000 г. Используемые в эксперименте животные содержались в обычных условиях вивария, регламентируемых приказом Минздрава СССР № 1179 от 10.10.1983 г. Опыты проводили в соответствии с приказами Минздрава СССР №755 от 12.08.1977 и № 701, г. Москва от 27.07.1978, об обеспечении принципов гуманного обращения с животными.

Каждое животное обездвигивалось внутримышечным введением 2 мл ветеринарного препарата рометар 2%, а местно применялась инфильтрационная анестезия 1% раствором лидокаина до 5 мл. Производилась резекция одинаковых костных фрагментов нижней челюсти справа (рис. 3). При этом система иннервации челюсти и сопряженных органов не нарушалась.

Биомеханическая характеристика дефекта.

Пассивные структуры: костный фрагмент ветви нижней челюсти, суставная головка челюсти. Активные структуры: надкостница костного фрагмента, периферические части жевательной, височной, латеральной крыловидной мышц.

2. Создание модели эндопротеза.

Технологическая характеристика. Пассивные структуры: модель внеклеточного матрикса кортикальной части костного фрагмента создавалась из проволочного материала никелида титана (рис. 4). При этом восстанавливалось равенство плечей биомеханических рычагов правой и левой половины нижней челюсти.

Модель внеклеточного матрикса суставной головки создавалась из твердого пористого никелида титана и неподвижно сочленялась с моделью кортикальной структуры (рис. 4).

Активные структуры: модель внеклеточного матрикса ткани надкостницы создавалась из мононити наноструктурного шовного материала никелида титана в виде сетчатого полотна и способом бинтования распределялась над поверхностью модели кортикальной структуры.

Модель композитного эндопротеза в сборе укреплялась на скелетном прототипе нижней челюсти и подготавливалась к предстоящей имплантации (рис. 5).

3. Реконструкция нижней челюсти.

В ходе реконструктивного этапа операции эндопротез устанавливался в соответствующем анатомическом положении и прикреплялся к костной поверхности лигатурами из никелида титана.

Для оценки характера прижизненных биофизических процессов происходящих в биологических моделях нижней челюсти использована мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Рентгенологические МСКТ исследования выполнялись на установке Philips Brilliance CT 6-Slice с построением 3-D изображений.

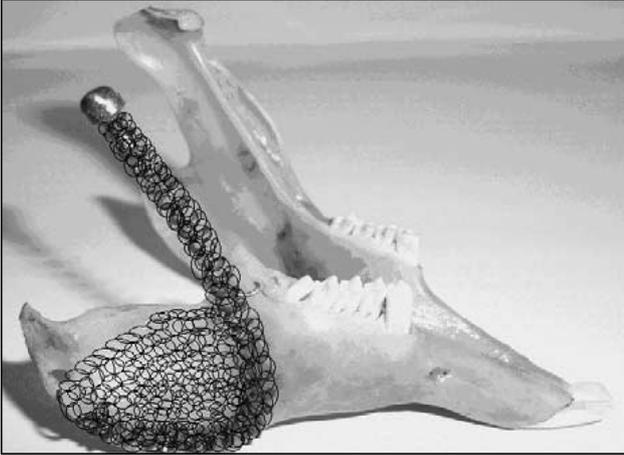


Рис. 5. Модель композитного эндопротеза нижней челюсти укреплена на скелетном прототипе.

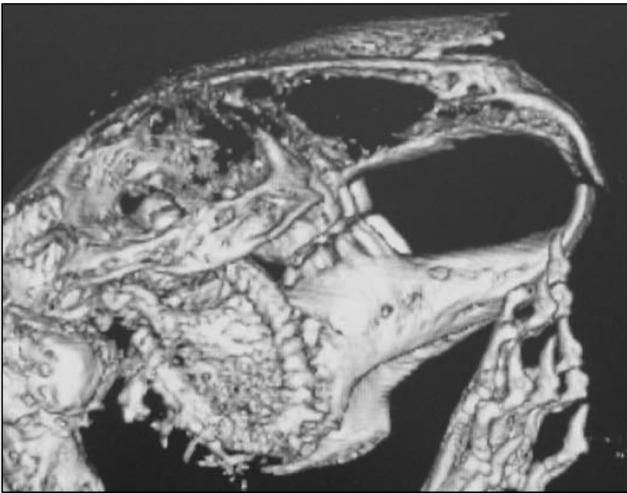


Рис. 6. 3-D визуализация костей черепа, зубов и прикуса в боковой проекции.



Рис. 7. 3-D визуализация костей черепа, зубов и прикуса во фронтальной проекции.

Успокоение животных на период процедуры обследования осуществлялось ветеринарным препаратом рометар 2%, который в количестве 1,5 мл вводился внутримышечно за 20 мин до начала обследования. В адекватное состояние животные приходили самостоятельно через 1,5-2 ч наблюдений.

В ходе рентгенологического исследования изучали:

1) показатели функциональной состоятельности зубов и прикуса; 2) показатели топометрии сопряженных органов и приводящих мышц; 3) показатели плотности имплантационно-тканевого композита замещающего костные и периостальные структуры [10].

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием компьютерной программы Statistica 8.0. Применен однофакторный (ANOVA) ранговый дисперсионный анализ Фридмана. Материал представлен как медиана (верхний и нижний квартили), нулевая гипотеза отвергается при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты экспериментальных операций

В ходе наблюдения за животными после операции выделены следующие временные периоды.

1. Период адаптации — до 10 суток с момента завершения операции. Послеоперационный период протекал без осложнений, швы снимались на 8-10-е сутки, заживление ран первичным натяжением. Активность животных умеренная, предпочтение мягким кормам, потеря массы тела у каждого не превышала 200-300 граммов.

2. Период реабилитации — от 10 до 30 суток. Нарастающая биологическая активность, подвижность нижней челюсти достаточная. Деформации резцового перекрытия и прикуса жевательных зубов нет. Масса тела восстанавливалась до исходной, в рацион питания постепенно вводились грубые виды кормов.

3. Период стабилизации — от 30 суток с момента операции по настоящее время (дата подачи статьи). Животные биологически здоровы. Репродуктивная эффективность каждого самца реализовывалась ежеквартально, потомство обычное. Масса тела увеличивалась и составляла от 5200 до 6000 граммов. Функция жевательного аппарата и желудочно-кишечного тракта без признаков патологических изменений и декомпенсации.

Результаты МСКТ исследований и 3-D визуализации.

Оценка рентгенологической визуализации показателей функциональной состоятельности зубов и прикуса: общее состояние окклюзии оптимальное, положение каждого жевательного зуба в зубном ряду полноценное, конфигурация коронок не изменена, эмаль не повреждена, жевательные поверхности зубов верхней и нижней челюсти конгруэнтны друг другу. Сопоставление резцов ровное, резцовое перекрытие в обычном функциональном положении. Признаков деформации и дислокации прикуса нет (рис. 6, 7, 8).

При помощи рентгенологической 3-D визуализации



Рис. 8. 3-D визуализация мышц и органов, сопряженных с биологической моделью нижней челюсти.

ции оценка состояния сопряженных с нижней челюстью органов и приводящих мышц: костные структуры обычного строения, признаков очагов патологической резорбции в периимплантационных областях не отмечалось. Язык не дислоцирован, объем мышечных групп, приводящих в движение нижнюю челюсть равен с обеих сторон. Правые половины нижней челюсти, содержащие эндопротезы, имеют незначительные отклонения от обычной конфигурации, что не влияет на равенство высоты ветвей челюсти.

Показатели плотности участков имплантационно-тканевых композитов, замещающих костные и периостальные ткани взяты из одного региона визуализированного в четырех разных проекциях (рис. 9), что для каждого животного в течение 4 лет составило 16 показателей.

Уровни плотности участков имплантационно-тканевых композитов, замещающих костные и периостальные ткани, в течение четырех лет представлены на рисунке 10. Для верификации типа ткани использовалась шкала плотности всех тканей в единицах Хаунсфилда (HU), согласно которой для компактной костной ткани $HU > 250$.

Дисперсионный анализ плотности имплантационно-тканевых композитов у животных за 4 года свидетельствовал об отсутствии статистически значимых изменений этого показателя в течение всего периода наблюдения (нулевая гипотеза не отвергается: $p=0,29 > 0,05$). Показатели плотности по годам наблюдения составили 330 (319; 379), 305 (277; 345), 314 (296; 339) и 314 (303; 325) HU, что согласно шкале плотности всех типов тканей Хаунсфилда соответствуют показателям живых компактных костных структур (>250 HU)[10].

Показатели адаптации, биологической реабилитации и последующего оптимального состояния животных свидетельствуют об общей позитивности комплексного биофизического взаимодействия между композитными эндопротезами из никелида титана и тканями организма.

Рентгенологические признаки функциональной состоятельности зубов, прикуса, костных структур и имплантационно-тканевых композитов остаются практически стабильными в течении длительного периода наблюдений. К наружной поверхности имплантационно-тканевых композитов интегрированы дистальные фрагменты жевательной височной и латеральной крыловидных мышц. Это позволяет нервной системе оптимально координировать функцию биологической модели нижней челюсти биодинамике органов дыхания, питания, защиты и ряда других.

Показатели плотности имплантационно-тканевых композитов костной ткани и надкостницы в усредненных значениях соответствуют показателям живых компактных костных структур.

В течение всего периода наблюдения признаков нарушения процессов реминерализации костной ткани на фрагментах челюстей не выявлено.

Результаты применения композитных эндопротезов не содержат данных о функциональной патологии, вызванной их неадекватным воздействием на сопряженные ткани, органы и биомеханические системы макроорганизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бернштейн Н.А. Биомеханика и физиология движений: Избранные психологические труды. — М.: МПСИ, 2004. — 688 с.
2. Бегун П.И., Шукейло Ю.А. Биомеханика. — СПб.: Политехника, 2000. — 463 с.
3. Гюнтер В.Э. Материалы с памятью формы и новые технологии в медицине — Томск: Изд-во «НПП» МИЦ, 2006. — 316 с.
4. Гюнтер В.Э., Ходоренко В.Н., Ясенчук Ю.Ф. и др. Никелид титана. Медицинский материал нового поколения — Томск: МИЦ, 2006. — 296 с.
5. Дюрягин Н.М. Новая методология и технологии ре-

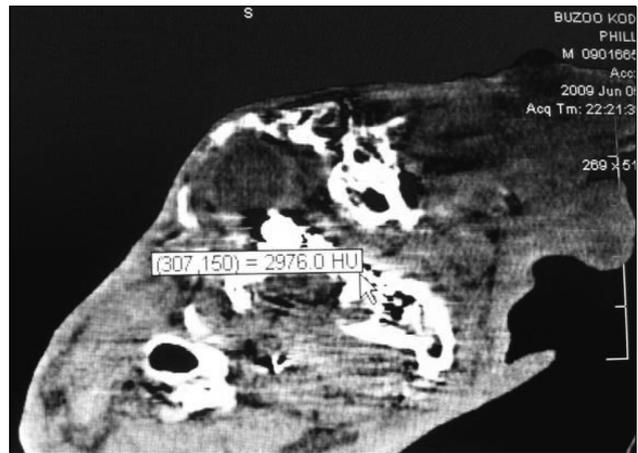


Рис. 9. МСКТ визуализация эндопротеза в боковой проекции при получении показателей плотности имплантационно-тканевого композита костной ткани и надкостницы.



Рис. 10. Показатели плотности имплантационно-тканевых композитов нижней челюсти экспериментальных животных (n=10).

Конструкция нижней челюсти и височно-нижнечелюстного сустава эндопротезами из материалов никелида титана. // Омский научный вестник. — 2010. — №1. — С. 45-49.

6. Дюрягин Н.М., Сысолятин П.Г., Тазин И.Д., Гюнтер В.Э. и др. Биометрические и технологические аспекты экспериментальных технологий эндопротезирования нижней челюсти композитными материалами из никелида титана. // Бюллетень Сибирской медицины. — 2011. — №1. — С. 18-24.

7. Игумнов В.А., Гюнтер В.Э., Сысолятин П.Г. и др. Экспериментальное обоснование использования нити из никелида титана в качестве искусственного волоса // Челюстно-лицевая хирургия. — 2005. — № 1/2. — С 59-62.

8. Самойлов В.О., Медицинская биофизика — СПб.: СпецЛит, 2007. — 560 с.

9. Сысолятин П.Г., Гюнтер В.Э. и др. Новые технологии в челюстно-лицевой хирургии на основе сверхэластичных

материалов и имплантатов с памятью формы. — Томск: СТТ, 2001. — 290 с.

10. Хоффер М. Компьютерная томография: Базовое руководство. — изд-во ООО Медицинская литература, Москва, 2008. — 224 с.

Информация об авторе: 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, e-mail: dyuryagin1953@mail.ru
Николай Михайлович Дюрягин — к.м.н., доцент кафедры стоматологии ПДО и ЦПК.

© ШПРАХ В.В., ТИРИКОВ И.В., МИХАЛЕВИЧ И.М. — 2012
УДК 616.8-02:616.379-008.64

ФАКТОРЫ РИСКА И СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Владимир Викторович Шпрах, Иван Витальевич Тириков, Исай Моисеевич Михалевиц
(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра неврологии и нейрохирургии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

Резюме. Сахарный диабет определен ВОЗ как эпидемия неинфекционного заболевания. В настоящее время в мире насчитывается 130 млн. больных СД, каждые 25 лет их число удваивается. В статье обсуждается проблема диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа. Проведено обследование 130 пациентов с сахарным диабетом 2 типа без признаков полинейропатии. При наблюдении в течение 3 лет у 53% развилась полинейропатия. Проведен дискриминантный анализ, выявлены прогностически значимые факторы риска, составлена формула прогноза развития заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая полинейропатия, факторы риска, прогноз.

RISK FACTORS AND WAY OF FORECASTING OF DEVELOPMENT NEUROPATHY AT DIABETES 2 TYPES

V.V. Shprakh, I.V. Tirikov, I.M. Mihalevitch
(Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education)

Summary. The diabetes is defined the World Health Organization as epidemic of noninfectious disease. Now in the world 130 million sick of the diabetes is, each 25 years their number doubles. In article it is discussed the problem diabetic neuropathy at diabetes 2 types. Investigation 130 patients with a diabetes 2 types without diabetic neuropathy is carried. At supervision in during disease of 3 years at 53 % has developed neuropathy. The discriminant analysis is carried out, are revealed significant risk factors, the formula of the forecast of development of disease is made.

Key words: diabetes 2 types, risk factors, forecast.

Сахарный диабет (СД) становится наиболее серьезной угрозой для здоровья населения во всем мире. СД определен ВОЗ как эпидемия неинфекционного заболевания. В настоящее время в мире насчитывается 130 млн. больных СД, каждые 25 лет их число удваивается, и таким образом к 2025 году количество больных СД достигнет 300 млн. человек. В РФ насчитывается около 8 млн. больных СД и их число прогрессивно растет [6].

По медико-социальной значимости СД занимает «почетное» третье место, в связи с тем, что с каждым годом возрастают трудовые потери и экономический ущерб вследствие заболеваемости, инвалидности и смертности населения, расходов государства и общества, направленных на лечение заболевания и его осложнений [4, 7]. СД — независимый фактор риска развития атеросклероза, являющийся причиной почти половины смертей. В 86% СД является причиной развития слепоты, в 30% — хронической почечной недостаточности. СД обуславливает 50% всех нетравматических ампутаций конечностей, которые производят в мире [3]. В структуре эндокринных заболеваний на долю СД приходится 60-70% [1]. Больные СД 2 типа приходится около 85-90% всех больных с СД, темпы увеличения распространенности СД 2 типа превышают таковые при СД 1 типа [2].

Почти у половины больных диагноз СД ставится через 7-12 лет от истинного начала заболевания. У 10-30% пациентов с СД 2 типа одновременно с постановкой диагноза выявляются микро- и макрососудистые осложнения, являющиеся основной причиной высокой инвалидизации больных, среди которых значительную часть составляют лица трудоспособного возраста [5]. Высокая инвалидность и летальность больных СД 2 типа обуславливается более частым по сравнению с СД

1 типа развитием неврологического осложнения — диабетической периферической нейропатии (ДПН), и как ее исхода — синдрома диабетической стопы (СДС), который без должного контроля может привести к ампутации конечности [10].

Кроме того, поражение периферической нервной системы (ПНС) может быть предиктором самого СД 2 типа и развиваться задолго до момента его первичной диагностики. В настоящее время признано, что частота развития ДПН связана с длительностью СД, уровнем и значительными колебаниями HbA1c, дислипидемией, высоким индексом массы тела, альбуминурией, гипертензией и курением [9]. Факторами высокого риска микроваскулярных осложнений являются уровень гипергликемии и длительность СД 2 типа, но следует учитывать другие модифицируемые факторы риска, такие как артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия и курение [8]. По данным EURODIAB IDDM Complication Study (2001), факторами риска ДПН были пожилой возраст, длительность СД, уровень гликозилированного гемоглобина, избыточная масса тела, наличие пролиферативной диабетической ретинопатии, высокий уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), наличие кардиоваскулярной патологии. Кроме этого, были найдены новые ассоциации, включая повышенное диастолическое АД, наличие умеренного кетоацидоза, повышение уровня триглицеридов (ТГ), наличие микроальбуминурии (Seattle Prospective Diabetic Foot Study 1996).

Только ранняя диагностика и своевременное лечение ДПН может позволить уменьшить число ампутаций у рассматриваемой категории больных, однако в настоящее время в повседневной практике врача первичного здравоохранения ДПН чаще диагностируется на поздних стадиях развития патологического процес-

са, когда эффективность терапии низкая. Мало внимания уделяется выделению больных группы риска ДПН.

Цель работы — выявить прогностически значимые факторы риска развития ДПН, разработать модель прогнозирования заболевания

Материалы и методы

Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 130 пациентов с СД 2 типа в возрасте от 32 до 86 лет (средний возраст — $54,7 \pm 7,4$ лет): женщин было 54,6% (71 чел), мужчин — 45,4% (59 чел), средняя длительность диабета — $6,5 \pm 3,2$ лет.

130 пациентов с впервые выявленным СД 2 типа без проявлений ДПН наблюдались в течение 3 лет, из них у 53,0% (69 чел) в дальнейшем произошло развитие полинейропатии. Из исследования исключались пациенты, злоупотребляющие алкоголем, с нейропатией любого другого генеза.

Пациентам было проведено клиническое неврологическое исследование (в том числе определение порога вибрационной чувствительности (ПВЧ) с помощью камертона С 128 на тыльной стороне концевой фаланги большого пальца обеих ног и медиальных лодыжек). Ощущение прекращения вибрации контактного стержня расценивалось как ПВЧ. ПВЧ записывался как средняя величина трижды повторенного теста. Определение порога болевой чувствительности (ПБЧ) проводили с помощью иглы с острым и тупым концами в трех стандартных точках ног: середина большеберцовой кости с фронтальной стороны ноги, под медиальной лодыжкой, подошвенная поверхность концевой фаланги 1 пальца. ПБЧ определялся как средняя величина после трижды повторенного теста. Исследование тактильной чувствительности проводилось с помощью 10 гр. монофиламента. Исследование проводили на подошвенной поверхности стопы в области концевой фаланги 1 пальца и проекции 1 и 5 головок плюсневых костей справа и слева. Прикосновения осуществляли дважды в одной точке, причем одно из них было ложным. Тактильная чувствительность считалась сохранной, если пациент ощущал прикосновения во всех точках. Определение мышечно-суставного чувства производили в положении большого лежа, совершая нерезкие сгибательные и разгибательные движения большого пальца стопы. Результат считался положительным при одной ошибке из трижды повторенного теста. Глубокие рефлексы (коленный, ахиллов) определяли билатерально с помощью неврологического молоточка и расценивали как 0 — нормальный, 1 — сниженный, 2 — отсутствует. Количественный анализ жалоб осуществлялся по общей шкале неврологических симптомов (TSS), при этом оценивались: «стреляющие» боли, жжение, онемение, парестезии (интенсивность низкая — менее 4,88, умеренная — 4,88-9,76, высокая — 9,76-14,64).

По шкале неврологических расстройств (NDS) оценивались порог вибрационной чувствительности, температурная, болевая чувствительность и рефлекс с ахиллова сухожилия. Выраженность болевого синдрома оценивалась по визуальной аналоговой шкале — ВАШ (боль низкой интенсивности — 1-3 балла, умеренной — 4-6 баллов, высокой — 7-10 баллов).

С помощью лабораторных методов диагностики исследовались глюкоза крови, гликемический профиль, тест толерантности к глюкозе, гликированный гемоглобин, липидограмма. Всем пациентам проводилось дуплексное сканирование артерий ног. Все пациенты консультированы кардиологом, окулистом, эндокринологом.

Оценивались следующие факторы риска: пол, возраст, длительность и тяжесть диабета, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, выраженность атеросклероза сосудов нижних конечностей.

Работу проводили с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан», все пациенты подписали добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Excel», «Statistica v. 6». Проведен дискриминантный анализ факторов риска.

Результаты и обсуждение

По нашим данным, у 61 (47,0%) человека с СД 2 типа возникла ДПН разной степени выраженности при наблюдении в течение 3 лет. В данной группе 32 (52,4%) человека были лица пожилого возраста, 59 (98,7%) — с тяжелым и среднетяжелым течением СД 2 типа, 81,9% (50 чел) — с артериальной гипертензией, 40 чел (65,6%) — с гиперхолестеринемией, у 49 чел (80,3%) наблюдалось декомпенсированное течение СД 2 типа, 28 чел (45,9%) — имели родственников с СД, 49 чел (80,3%) — с избыточной массой тела, 22 чел (36%) — с ишемической болезнью сердца, у 53 чел (86,9%) имелись признаки стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, по результатам дуплексного сканирования, 100% пациентов страдали сердечной недостаточностью разной степени выраженности.

В группе пациентов без ДПН 27 чел (39,1%) были лица пожилого возраста, 17 чел (26,1%) — со среднетяжелым течением и не было пациентов с тяжелым течением СД, 22 чел (31,8%) — с артериальной гипертензией, 23 чел (33,3%) имели гиперхолестеринемию, у 19 чел (27,5%) наблюдалось декомпенсированное течение СД 2 типа, у 22 чел (31,8%) были родственники с СД, у 22 чел (31,8%) — с избыточной массой тела, у 14 чел (20,2%) — ишемическая болезнь сердца, у 3 чел (4,3%) отмечались признаки стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей по результатам дуплексного сканирования, 4 чел (5,8%) имели с сердечную недостаточностью 1 степени.

При проведении дискриминантного анализа данной выборки выявлены прогностически значимые факторы риска развития ДПН: хроническая сердечная недостаточность, компенсация сахарного диабета, тяжесть течения, артериальная гипертензия, избыточная масса тела по индексу Кетле, наличие родственников с сахарным диабетом.

Данным факторам риска присвоены градации ($a_{1...6}$) и числовые значения, где:

a_1 — хроническая сердечная недостаточность (1 — ХСН 1 стадия; 2 — ХСН 2 стадия; 3 — ХСН 3 стадия);

a_2 — гликированный гемоглобин (1 — до 6,5%; 2 — 6,6-7,5%; 3 — более 7,5%);

a_3 — тяжесть диабета (1 — легкой степени, 2 — средней степени тяжести, 3 — тяжелой степени);

a_4 — артериальная гипертензия (1 — нет, 2 — есть);

a_5 — избыточная масса тела по индексу Кетле > 29 (1 — нет, 2 — есть);

a_6 — родственники с СД (1 — нет, 2 — есть).

На основании дискриминантного анализа определены прогностическая ценность факторов риска и выведены линейные дискриминантные уравнения:

$$F_1 = -8,39 - 0,13 * a_1 + 6,17 * a_2 + 5,97 * a_3 + 1,48 * a_4 + 1,82 * a_5 + 1,95 * a_6$$

$$F_2 = -42,47 + 8,6 * a_1 + 16,5 * a_2 + 8,46 * a_3 + 4,7 * a_4 + 4,36 * a_5 + 4,06 * a_6$$

Для решения задачи прогнозирования развития ДПН у пациента с СД 2 типа необходимо провести клиническое и лабораторное обследование, выявить факторы риска, определить величину градаций каждого фактора риска, затем в дискриминантных уравнениях F_1 и F_2 суммировать константу дискриминантного уравнения и произведения величин градаций ФР на их дискриминантные коэффициенты. В результате получим две оценочные функции: F_1 и F_2 , соответственно для пациентов

с СД 2 типа без полинейропатии и имеющих полинейропатию. Прогностическое заключение принимается по функции с большим значением. Если $F_2 \geq F_1$ пациенту угрожает развитие ДПН, что позволяет обоснованно назначать более интенсивные профилактические мероприятия, при $F_1 \geq F_2$ пациент не попадает в группу повы-

шенного риска развития ДПН. Точность прогноза 83,3%.

Таким образом, применение предлагаемого способа прогнозирования риска развития ДПН у больных с СД 2 типа позволит повысить эффективность и целенаправленность профилактических и лечебных мероприятий в группах пациентов с высоким риском ДПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова К. В. Роль инсулиновой терапии в компенсации сахарного диабета. // Русский медицинский журнал. — 2007. — №27. — С. 72-78.
2. Асфандиярова Н.С. О гетерогенности сахарного диабета. // Терапевтический архив. — 1999. — №12. — С. 49-52.
3. Бокарев И.Н., Беликов Б.К., Шубина О.И. Сахарный диабет: Рук-во для врачей. — М., 2006. — С.8-14.
4. Гуламов А. А. Организационная модель оказания консультативной помощи больным сахарным диабетом. // Русский медицинский журнал. — 2005. — №3. — С. 3-6.
5. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. Эпидемиология инсулиннезависимого сахарного диабета. // Проблемы эндокринологии. — 1998. — №3. — С.45-49.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: Рук-во для врачей. — М., 2003 — С. 269-278.
7. Дроздова Е. А. Эпидемиология сахарного диабета и основные направления совершенствования диабетологической помощи населению на региональном уровне: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Хабаровск, 2007. — 24 с.
8. Киричкова Г.А. Оптимизация ранней диагностики диабетической полинейропатии у больных с сахарным диабетом 1 типа: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Красноярск, 2009. — 24 с.
9. Сидоров П.И. Роль неблагоприятных социально-психологических факторов в возникновении и течении сахарного диабета. // Терапевтический архив. — 2001. — №1. — С. 68-70.
10. Dyck P.J., et al. Approaches to improve epidemiologic studies of diabetic neuropathy: insights from the Roster Diabetic Neuropathy Study. // Diabetes. — 1997. — Vol.46. — P. 5-8.

Информация об авторах: 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100.

Шпрах Владимир Викторович — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.,

Тириков Иван Витальевич — аспирант, e-mail: ivtirikov83@rambler.ru;

Михалевиц Исая Моисеевич — заведующий кафедрой информатики и медицинской статистики.

© ТОПОЛЬНИЦКИЙ Е.Б., ДАМБАЕВ Г.Ц. — 2012
УДК 616.231:616.329]-089.844:546.3-19

МОДЕЛИРОВАНИЕ И РАЗОБЩЕНИЕ ТРАХЕОПИЩЕВОДНОГО СОУСТЬЯ КОМПРЕССИОННЫМИ УСТРОЙСТВАМИ С ПАМЯТЬЮ ФОРМЫ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Евгений Богданович Топольницкий^{1,2}, Георгий Цыренович Дамбаев¹

(¹Сибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф., акад. РАМН В.В. Новицкий, кафедра госпитальной хирургии, зав. — д.м.н., проф., чл.-корр. РАМН Г.Ц. Дамбаев;

²ОГУЗ Томская областная клиническая больница, гл. врач — М.Н. Заюков)

Резюме. Разработан и апробирован в эксперименте на беспородных собаках способ моделирования и разобщения трахеопищеводных свищей неопухолевого генеза компрессионными устройствами из TiNi с памятью формы. Показано, что формируется соустье заданного размера и щелевидной формы. Методика разобщения заключается в первоначальном укрытии свища жировым лоскутом на питающей ножке со свободным краем U-образной формы с последующим клипированием свища устройством из TiNi. Во всех случаях удалось просто и надежно устранить трахеопищеводное соустье, что подтверждается макро- и микроскопическим исследованием области вмешательства. Установлено, что в стенках трахеи и пищевода протекало асептическое воспаление и восстановление типичного эпителия воздухоносных путей и пищевода.

Ключевые слова: трахея, пищевод, трахеопищеводный свищ, никелид титана, хирургическое лечение

MODELING AND DISJUNCTION OF TRACHEOESOPHAGEAL FISTULA BY COMPRESSION CONSTRUCTIONS WITH SHAPE MEMORY IN EXPERIMENT

E.B. Topolnitskiy^{1,2}, G.Ts. Dambaev¹

(¹Siberian State Medical University, Tomsk; ²Tomsk Regional Clinical Hospital)

Summary. The method of modeling and disjunction of nonneoplastic tracheoesophageal fistula using compression constructions with shape memory has been developed and tested on mongrels. It was shown, that slit-like fistula with predetermined size was formed. The fistula disjunction technique consists of fistula covering using pedicle fat flap with U-shaped free edge and following clipping by nikelide titanium construction. In all cases tracheoesophageal fistula was eliminated simply and reliably, that macro- and microscopic investigation of intervention area confirmed. It was ascertained, that aseptic inflammation and regeneration of typical epithelium proceeded in trachea and esophagus.

Key words: trachea, esophagus, tracheoesophageal fistula, titanium nikelide, surgical treatment.

Развитие реанимации и анестезиологии способствовало значительному увеличению категории пациентов, нуждающихся в длительной респираторной поддержке с интубацией трахеи. Этим во многом обусловлено значительно возросшее количество постреанимацион-

ных трахеальных осложнений, среди которых самыми грозными считают стенозы дыхательных путей и трахеопищеводные свищи (ТПС) или их сочетание в ряде случаев [1, 3, 12-15].

По данным литературы, частота ятрогенных ТПС

составляет от 0,5 до 5,4% [3, 4, 6, 13]. В основе возникновения патологических соустьев между дыхательными путями и желудочно-кишечным трактом чаще всего лежит ишемическое повреждение (пролежень) нормальных структур стенки трахеи чрезмерно раздутой манжеткой дыхательной трубки. Это связано с тем, что при повышении давления в манжетке интубационной или трахестомической трубки выше 25 мм рт. ст. возрастает риск нарушения капиллярного кровотока в слизистой оболочке трахеи на уровне раздутой манжетки. Этому способствуют общее тяжелое состояние больного с нарушением микроциркуляции и снижением иммунитета, постоянная инфузия вазопрессоров. Если в трахее находится интубационная трубка, а в пищеводе расположен стандартный назогастральный зонд для энтерального питания, то достаточно быстро между манжеткой и зондом могут возникнуть некротические изменения стенок трахеи и пищевода даже при нормальном или низком давлении в манжетке. Поэтому для питания рекомендуют применять мягкие спадающиеся зонды, но это не всегда возможно. Намного реже ТПС возникают в результате прямого повреждения задней стенки трахеи и передней стенки пищевода при наложении трахеостомы. В большинстве случаев в реанимационных отделениях осуществляют «управляемую трахестомию», когда уже установлена эндотрахеальная трубка, и в этом случае весьма трудно перфорировать стенки трахеи и пищевода [3-5, 11, 12].

Несмотря на достаточно хорошо изученные патогенетические механизмы развития ТПС, их лечение до сих пор вызывает трудности. Радикальным способом хирургического лечения неопухолевых ТПС является разобщение патологического соустья с последующим восстановлением целостности трахеи и пищевода [7, 9, 13-15].

Предложен способ хирургического лечения приобретенных ТПС, включающий выделение трахеи и пищевода, рассечение и циркулярное иссечение слизистой пищевода в области свища, наложение швов на стенку трахеи и пищевода из дополнительного разреза на противоположной стенке пищевода [8]. Недостатки способа связаны с высоким риском несостоятельности швов и развитием рецидива свища из-за интимного расположения швов трахеи и пищевода, а также проникающего характера шва, нарушающего защитный барьер слизистой оболочки, что приводит к формированию лигатурных сообщений, по которым микроорганизмы распространяются из просвета в стенку трахеи и пищевода. Инфицирование тканей и наличие шовных нитей способствует выраженному воспалению и прорезыванию швов.

Наиболее широко распространенным является способ разобщения трахеопищеводного свища путем выделение, иссечения или рассечения свищевых ходов, раздельного ручного ушивания отверстий трахеи и пищевода, либо после выделения свища его сначала прошивают шивающими аппаратами типа УС-30, затем пересекают между ними [7, 9, 13, 15]. Недостатки способа связаны с риском несостоятельности швов на пищеводе и трахее в ранние сроки после операции с развитием медиастинита или рецидива свища. К этому предрасполагает неизбежное инфицирование области вмешательства в результате вскрытия просвета трахеи и пищевода, техническая сложность ушивания образующихся дефектов, а также неравномерная компрессия тканей по линии шва, проникновение швов через слизистую оболочку в просвет трахеи и пищевода, что нарушает биологическую герметичность шва и условия для первичного заживления. Для предупреждения несостоятельности швов на трахее и пищеводе в дополнение

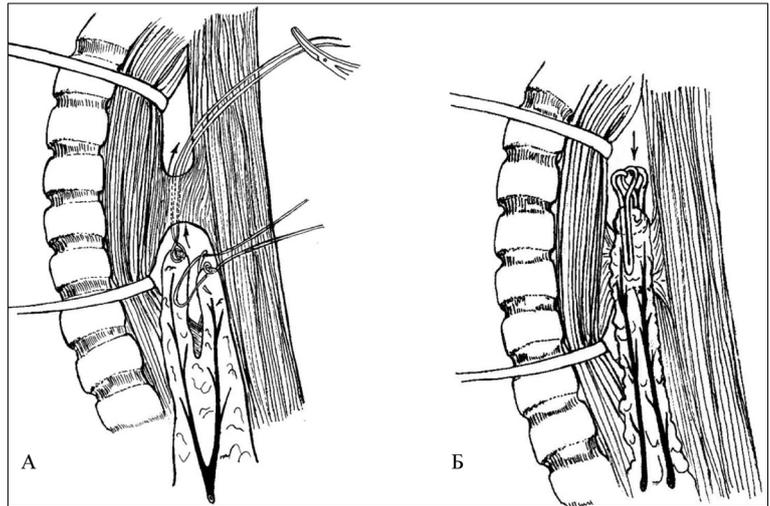


Рис. 1. Схема этапов операции. а — подведение при помощи двух лигатур жирового лоскута на питающей ножке со свободным краем U-образной формы к свищу, б — установка компрессионной клипсы.

к способу рекомендовано разобщение линии швов этих органов путем ротирования пищевода вокруг своей оси или укрытие швов ауто-, ксено- или аллотрансплантатом и их обязательное подшивание по линии шва и вокруг них. В качестве пластического укрывающего материала применяются мышечный лоскут на питающей ножке (лоскут грудино-щитовидной, грудино-подъязычной, большой грудной, межреберных, грудино-ключично-сосцевидной мышцы, лоскут диафрагмы и др.), бычий перикард, политетрафторэтилен («Gore-Tex») [9, 11, 13-15].

В большинстве разделов хирургии наметилась тенденция к разработке медицинских технологий, позволяющих стандартизировать и упростить оперативные вмешательства, в частности этап соединения тканей, от которого во многом зависит исход и эффективность операции. Показано, что за счет более высокого уровня физической и биологической герметичности созданного соустья компрессионный шов обеспечивает оптимальные условия для заживления тканей в сравнении с ручным и механическим швами [2, 10].

Целью настоящего исследования явилась разработка и апробация в эксперименте способов моделирования и разобщения трахеопищеводного соустья компрессионными устройствами из сверхэластичного никелида титана (TiNi) и оценка их эффективности.

Материалы и методы

Эксперименты на животных выполнены в отделе экспериментальной хирургии Центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ. Исследование проводили согласно этическим принципам, изложенным в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», все манипуляции и выведение животных из опытов проводили под общей анестезией. Исследование одобрено этическим комитетом СибГМУ. Согласно дизайну исследования на 8 беспородных собаках обоего пола массой тела 10-16 кг осуществляли цервикотомию и моделировали ТПС на уровне шеи. Для энтерального питания животному осуществляли лапаротомию, накладывали желудочную фистулу по методике В.А. Басова и дополняли антирефлюксным вмешательством на уровне пищеводно-желудочного перехода. После стихания остро воспалительного процесса на уровне ТПС осуществляли доступ к нему и разобщение по разработанной методике. В послеоперационном периоде за животными проводилось клиническое наблюдение, рентгенологический контроль, макро- и микроскопическое исследование области вмешательства.

Результаты и обсуждение

Для создания модели и разобщения соустья между трахеей и пищеводом использовали компрессионные устройства из сверхэластичного TiNi с памятью формы марки ТН-10, разработанные совместно с НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы, г. Томск (директор — д.т.н., проф. В.Э. Гюнтер). Устройство для моделирования ТПС выполнено в форме «канцелярской скрепки», длиной 8 мм из проволоки толщиной 1-1,2 мм (патент РФ №2229854). Наиболее оптимально для клипирования ТПС использовать компрессионное устройство со сближенными до взаимного касания линейными браншами (патент РФ №2285468).

Методика создания соустья между трахеей и пищеводом. За основу были взяты принципы формирования компрессионного анастомоза по типу «бок в бок» при помощи устройства из TiNi с эффектом памяти формы. Для создания компрессионного анастомоза между мембранозной (задней) частью трахеи и пищеводом осуществляют доступ к шейному отделу трахеи и пищевода, сближают стенки анастомозируемых органов, накладывая на одном крае предполагаемого соустья фиксирующие узловые швы из рассасывающего материала. Следующим этапом в прилежащих стенках выполняют два сквозных отверстия скальпелем либо электроножом не более 5 мм в диаметре. Стерильное компрессионное устройство предварительно охлаждают и разводят его бранши на необходимое расстояние. В таком виде оно хранится в спирте в морозильной камере. Когда все подготовлено для установки устройства, его извлекают из спирта и вводят через подготовленные отверстия в просвет органов. Восстанавливая свою форму при нагревании, устройство сдавливает между браншами стенки органов. Причем в момент установки его ориентируют С-образной пружинящей дугой в просвет пищевода, чтобы после формирования соустья устройство смещалось в просвет пищевода и отходило по желудочно-кишечному тракту наружу. На противоположном крае соустья установочные отверстия ушивают двумя-тремя внахлестными узловыми швами.

В качестве антирефлюксной операции на уровне пищеводно-желудочного перехода нами выбрана методика терес-пластики по Хиллу, при которой круглую связку печени отсекают от брюшной стенки и проводят вокруг пищевода через угол Гиса и фиксируют к желудку. По нашему мнению, как наиболее простая в исполнении и непродолжительная во времени эта методика может быть рекомендована для клинической практики при паллиативном лечении ТПС. В тех случаях, когда наблюдаются повторные эпизоды аспирации, а состояние пациента не позволяет выполнить радикальное вмешательство и не удается изолировать трахеобронхиальное дерево от пищеварительного тракта другими способами (перемещением манжетки дыхательной трубки, эндостентированием), рекомендуют накладывать гастростому в сочетании с фундопликацией [5]. Следует отметить, что гастростомию с терес-пластикой без особых технических трудностей могут быть выполнены малоинвазивно с помощью эндохирургических технологий.

В послеоперационном периоде состояние всех животных было тяжелым, наблюдались признаки дыхательной недостаточности. Питание животных осуществляли часто и небольшими порциями путем вливания воды и пищи в желудок через желудочную фистулу. К 5-7 суткам после операции наблюдали отхождение устройства через желудочно-кишечный тракт. На окончательном этапе этого исследования определялось линейное соустье между трахеей и пищеводом не более 8 мм длиной. Отсутствие зияющего отверстия созданного соустья придает ему арефлюксные свойства, что в сочетании с антирефлюксным вмешательством на уровне пищеводно-желудочного перехода препятствует массивному поступлению слюны и желудочного содержимого в трахеобронхиальное дере-

во, тем самым увеличивает выживаемость животных до этапа разобщения свища.

Несмотря на принятые меры по предотвращению аспирационного синдрома в ходе хронического эксперимента двое животных погибло от аспирационно-инфекционных осложнений. В итоге оригинальная методика разобщения ТПС апробирована на 6 животных.

Методика хирургического лечения (разобщения) ТПС неопухолевого генеза. В зависимости от уровня расположения свища осуществляют левосторонний шейный, цервико-стернотомный или правосторонний торакотомный доступ, интраоперационно визуализируют свищ фиброэзофагоскопией, разделяют трахею и пищевод на уровне свища, выделяя свищ. Формируют лоскут из жировой клетчатки переднего средостения на питающей ножке со свободным краем U-образной формы, а в случае ее невыраженности или предпочтения оперирующего хирурга формируют подобный лоскут из большого сальника. Для этого дополнительно выполняют лапаротомию, формируют дефект в передних отделах диафрагмы, мобилизуют большой сальник, создают из него лоскут на питающей ножке со свободным краем U-образной формы. После формирования жирового лоскута необходимой длины его прошивают за свободные края двумя обвивными лигатурами и тракцией за них подводят лоскут в боковое пространство между трахеей и пищеводом на уровне ТПС, укрывают свищевой ход и фиксируют жировой лоскут, связывая лигатуры между собой, свободные концы лигатур срезают (рис. 1). Разводят бранши предварительно охлажденного устройства из TiNi с эффектом памяти формы и сверхэластичности, выполненного в виде двух параллельных проволочных бранш, прикрепленного дистальным концом к тракционной нити, и устанавливают устройство на жировой лоскут в проекции свищевого хода. После нагревания от окружающих тканей и смыкания бранш устройства происходит пережатие свища и окончательная фиксация жирового лоскута. Свободный конец тракционной нити проводят наружу через просвет дренажной трубки (рис. 2). Устанавливают дренажную трубку к области вмешательства. Операционную рану ушивают наглухо. Удаление устройства производят через 8-10 суток после оперативного вмешательства тракцией за нить. Дренажную трубку удаляют не ранее чем через сутки после извлечения устройства.

Послеоперационный период у всех животных после разобщения ТПС по разработанной методике был гладким. Большинство животных к 5 суткам после операции становились активными, к 10 суткам почти не отличались поведением от неоперированных. Питание животных до 10 суток осуществляли через гастростому, в дальнейшем они самостоятельно *per os* принимали пищу и пили воду. В ходе эксперимента трем животным не удаляли компрессионное устройство после установки его на уровне ТПС, а остальным, согласно методике оперативного вмешательства, удаляли через дренаж тракцией за лигатуру. После этого дренаж также удалялся.

Во всех случаях удалось устранить ранее сформированный ТПС, что нашло подтверждение при

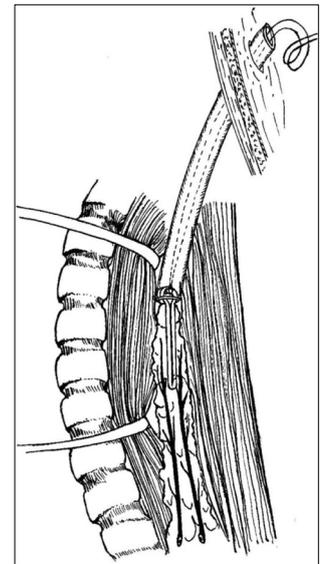


Рис. 2. Схема окончательного этапа операции. ТПС укрыт жировым лоскутом на питающей ножке и клипирован устройством из никелида титана. Свободные концы тракционных лигатур выведены через дренаж наружу.

макро- и микроскопическом исследовании области вмешательства после выведения животных из эксперимента. Слизистая оболочка трахеи была гладкая, без дефектов, определялся едва заметный белесоватый рубец на мембранозной части трахеи. Пищевод был эластичным, на его слизистой оболочке определялось пупковидное втяжение на месте ранее смоделированного соустья. Морфологические исследования в различные сроки после операции показали, что в области разобщенного соустья была не выраженная воспалительная реакция с преобладанием явлений пролиферации над альтерацией и экссудацией, без признаков нагноения раны и тенденции к стенозированию пищевода в отдаленные сроки после операции. Типичная эпителиальная выстилка воздухоносных путей и пищевода восстанавливалась к 14 суткам после операции. Обнаруженные закономерности согласуются с данными, полученными ранее нами и другими авторами, по особенностям заживления компрессионного шва бронха, тонкой и толстой кишки [2, 10]. В тех случаях, когда клипирующее устройство не извлекалось, вокруг него формировалась соединительнотканная капсула. Жировой лоскут замещался соединительной тканью без образования грубого рубца.

В основе предлагаемой нами методики хирургического лечения ТПС лежит предварительное укрытие области свища жировым лоскутом на питающей ножке со свободным краем U-образной формы с последующим наложением для разобщения ТПС компрессионного устройства из сверхэластичного TiNi. Лоскут жировой клетчатки переднего средостения или большого сальника на питающей ножке высокопластичен и легко формируется, обладает хорошей адгезией и ангиогенезом, имеет устойчивое кровоснабжение и мощный потенциал иммунологической реактивности, устойчив к инфекции и ускоряет заживление прилежащих тканей. Свободный край лоскута U-образной формы технически просто позволяет циркулярно укрыть свищевой ход, надежно разобщить швы трахеи и пищевода, при этом не требуется излишней мобилизации лоскута. После установки и нагревания устройства от окружающих тканей под действием усилий термомеханического восстановления исходной, сомкнутой формы происходит пережатие свища с одновременной надежной фиксацией жирового лоскута на необходимом уровне, что не требует дополнительного подшивания лоскута к трахее и пищеводу. В указанной последовательности дей-

ствий значительно упрощается икратно сокращается продолжительность этапа разобщения свища и укрытия линии швов и, как следствие, время всей операции. Благодаря свойству сверхэластичности и дозированной компрессии устройство не рассекает одновременно ткани свища по принципу гильотины, а обеспечивает весь период времени эластичное поджатие, что приводит на протяжении 8-10 дней к атрофии и некрозу участка под его браншами, рубцеванию тканей вблизи. С помощью тракционной нити, фиксированной к устройству и выведенной наружу через дренажную трубку, хирург имеет возможность беспрепятственно и атравматично удалить его из организма. После извлечения устройства устье свища на трахее и пищеводе остается полностью укрыто собственными тканями. Удаление устройства из области вмешательства, как инородного тела, указывает на преимущество предлагаемой методики в сравнении с известными, где шовный материал остается в ране и может длительно поддерживать воспаление. Кроме того, в результате разобщения ТПС указанным техническим приемом в области устья свища трахеи и пищевода формируется компрессионный шов, который обеспечивает необходимую физическую и биологическую герметичность. Клипирующие устройства, изготовленные из TiNi, позволяют создавать дозированную компрессию на живые ткани, что улучшает герметичность созданного соустья и уменьшает воспалительную реакцию. Это снижает риск послеоперационных осложнений, повышает прочность соединения и обеспечивает анатомо-физиологическое восстановление данной области.

Таким образом, предложенная экспериментальная хирургическая модель ТПС с использованием устройства из TiNi является технической легко выполнимой, стабильной и приближенной к клиническим условиям. Для энтерального питания животному желательна накладывать гастростому и дополнять ее антирефлюксным вмешательством на уровне пищеводно-желудочного перехода для предупреждения рефлюкса и изолирования дыхательных путей от содержимого желудка, что позволит снизить послеоперационную летальность. Разработанный способ хирургического лечения трахеопищеводных свищей неопухолевого генеза прост в техническом исполнении, надежен, стандартизирует методику вмешательства и снижает ее продолжительность. Этот метод лечения ТПС может быть апробирован и оценен в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зенгер В.Г., Наседкин Н.А., Паршин В.Д. Хирургия поврежденной гортани и трахеи. — М.: Издательство Медкнига. — 2007. — 364 с.
2. Зиганьшин Р.В., Гюнтер В.Э., Гиберт Б.К. и др. Новая технология создания компрессионного анастомоза в желудочно-кишечной хирургии сверхэластичными имплантатами с памятью формы. — Томск, 2000. — 174 с.
3. Кирасирова Е.А., Ежова Е.Г., Тарасенкова Н.Н. К вопросу о трахеостомии у больных, находящихся на ИВЛ // Вестник оториноларингологии. — 2004. — №6. С.55-57.
4. Осипов А.С., Гасанов А.М., Пинчук Т.П. Постинтубационные трофические повреждения гортани и трахеи. Эндоскопическая диагностика, профилактика и лечение // Хирургия. — 2011. — № 4. — С.68-72.
5. Паршин В.Д., Выжигина Г.А., Вишневская Г.А., Левицкая Н.Н. Трахеопищеводные свищи в анестезиолого-реанимационной практике // Анестезиология и реаниматология. — 2008. — № 4. — С.13-18.
6. Паршин В.Д., Богомоллова Н.С., Вишневская Г.А. и др. Инфекционные осложнения у больных с ятрогенными заболеваниями трахеи и пищевода // Анестезиология и реаниматология. — 2010. — № 5. — С.69-72.
7. Паршин В.Д., Порханов В.А. Хирургия трахеи с атласом оперативной хирургии. — М.: Альди-Принт, 2010. — 480 с.
8. Пат. 2202961 МПК⁷ А 61 В 17/00 Способ хирургического лечения приобретенных трахеопищеводных свищей / М.Б. Скворцов, Е.В. Нечаев, В.В. Дроков. № 2000116538; Заявлено 21.06.2000; Опубл. 27.04.2003, Бюл. № 18, Приоритет 21.06.2000 (Россия). 6 с.
9. Петровский Б.В., Перельман М.И., Королева Н.С. Трахеобронхиальная хирургия. — М.: 1978. — 296 с.
10. Топольницкий Е.Б., Дамбаев Г.Д. Сравнительная оценка различных способов закрытия культи бронха после пневмонэктомии (экспериментальное исследование) // Хирургия. — 2009. — № 11. — С.48-52.
11. Bardini R., Radicchi V., Parimbelli P, et al. Repair of a recurrent benign tracheoesophageal fistula with a Gore-tex membrane // Ann. Thorac. Surg. — 2003. — Vol. 76. — P.304-306.
12. Fiala P., Cernohorsky S., Cermak J., et al. Tracheal stenosis complicated with combined tracheo-esophageal fistula // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2004. — Vol. 25. — P.127-130.
13. Grillo H.C. Surgery of the trachea and bronchi. — London, 2004. — 872 p.
14. Macchiarini P., Verhoye J.-P., Chapelier A., et al. Evaluation and outcome of different surgical techniques for postintubation tracheoesophageal fistulas // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2000. — Vol. 119. — P.268-276.
15. Sokolov V.V., Bagirov M.M. Reconstructive surgery for combined tracheo-esophageal injuries and their sequelae // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2001. — Vol.20. — P. 1025-1029.

Топольницкий Евгений Богданович — к.м.н., докторант, заведующий отделением, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, ГОУ ВПО СибГМУ, кафедра госпитальной хирургии. тел (3822) 417570, Дамбаев Георгий Цыренович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой.

© СЕРЕБРЕННИКОВА С.Н., СЕМИНСКИЙ И.Ж., КЛИМЕНКОВ И.В., СЕМЕНОВ Н.В. — 2012
УДК 612.014:616-021.4-002

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНЫХ РЕАКЦИЙ В ОЧАГЕ АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Светлана Николаевна Серебрянникова¹, Игорь Жанович Семинский¹,
Игорь Викторович Клименков², Николай Владимирович Семенов¹

(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, кафедра нормальной физиологии, зав. — д.м.н., проф. Л.И. Корытов; ²Лимнологический институт СО РАН, директор — д.х.н., акад. РАН М.А. Грачев, отдел «Ультраструктуры клетки», зав. — д.б.н. Е.В. Лихошвай)

Резюме. В статье представлены основные показатели клеточных фаз асептического воспаления с определением концентраций интерлейкина-1 β , интерлейкина-10, кортизола и тиреоидных гормонов. Выявлено, что в очаге асептического воспаления происходит последовательная смена клеточных популяций, и к 20 суткам процесс воспаления завершается образованием плотной соединительнотканной капсулы. ИЛ-1 β , ИЛ-10, кортизол осуществляют регуляцию клеточных процессов в очаге воспаления. При асептическом воспалении лейкоцитарная фаза протекает в течение 1 суток, макрофагическая — 2-3 суток, фибробластическая — 3-20 суток от момента повреждения.

Ключевые слова: асептическое воспаление, интерлейкины, гормоны, регуляция.

THE REGULATORY MECHANISMS OF CELLULAR REACTIONS IN EXPERIMENTAL ASEPTIC INFLAMMATION

S. Serebrennikova¹, I. Seminsky¹, I. Klimenkov², N. Semenov¹
(¹Irkutsk State Medical University; ²Institute of Limnology SB RAS, Irkutsk)

Summary. The basic characteristics of cellular phases of aseptic inflammation with indication of concentrations of interleukin-1 β , interleukin-10, cortisol and thyreoid hormones have been presented. It has been established that in the focus of aseptic inflammation the consecutive change in cellular populations takes place and by 20th days the inflammatory process is completed by the formation of dense connective capsule. IL-1 β , IL-10, cortisol regulate cellular processes in the area of inflammation. The aseptic inflammation has leukocytic phase during 1 day, macrophage's phase — 2-3 days, fibroblastic phase — 3-20 days from the time of damage.

Key words: aseptic inflammation, interleukins, hormones, regulation.

В организме человека и животных существует система защитных реакций, направленных на сохранение его генетической индивидуальности [3]. Воспаление является универсальной защитно-приспособительной компенсаторной реакцией, развивающейся в ответ на повреждение [1, 6] и относящейся к филогенетически старейшим типам защитных реакций организма [2]. Воспаление является адаптивным и индуктивным процессом, зависящим от суммы клеточных и гуморальных факторов, многие из которых продуцируются заново, в ответ на действие воспалительных стимулов. Их образование требует активной работы клеток, которая проявляется в синтезе молекул, направленных на возбуждение, развитие и купирование воспалительной реакции [4].

Целью настоящей работы явилось изучение основных показателей клеточных реакций в очаге экспериментального асептического воспаления и механизмов их регуляции.

Материалы и методы

Исследования проведены на 120 беспородных белых крысах-самцах массой 180-220 г в осенне-зимний период. Асептическое воспаление у животных, находящихся под легким эфирным наркозом, моделировали путем имплантации под кожу бедра диффузионной камеры собственной конструкции (патент №5030684(010989) от 04.03.1992), заполненной физиологическим раствором. Диффузионные камеры были изготовлены из миллипорового фильтра (SYNPOR, Чехия) размером 1x3 мм, объемом 2,5 мм³ с диаметром пор 0,3-0,5 мкм. У крыс производился забор образцов тканей с камерами, бралась кровь из хвостовой вены через 12 ч, 1, 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 60 суток от начала воспаления. В течение

первых 5 суток воспалительного процесса у животных осуществлялся забор крови для определения цитокинов и гормонов с помощью иммуноферментного метода исследования. Группу сравнения составили 10 здоровых интактных белых крыс-самцов.

В очаге воспаления вокруг камер на светооптическом уровне при помощи окуляра-микрометра и сетки Автандилова морфологически оценивали динамику клеточных реакций. Количественно регистрировали толщину лейкоцитарного вала вокруг стенки камеры, концентрацию клеток в вале, соотношение клеточных популяций, толщину фибробластической капсулы вокруг лейкоцитарного вала, число слоев фибробластов, концентрацию фибробластов в капсуле. Степень зрелости фибробластической капсулы определяли при окрашке препаратов по методу Ван-Гизон (выявление коллагеновых волокон).

У животных определяли уровень ключевых цитокинов: провоспалительного-интерлейкина-1 β , противовоспалительного интерлейкина-10 через 12 ч, 1, 2, 3, 5 сутки от начала воспалительного процесса с помощью иммуноферментного анализа. Для определения цитокинов у крыс использовались тест-наборы австрийского производства «Rat IL-1 β ELISA BMS630» и «Rat IL-10 ELISA BMS629» (Bender MedSystems, Vienna, Austria). Концентрации кортизола и тироксина исследовались с помощью наборов реагентов ООО «Алькор-Био» (Санкт-Петербург, Россия) для иммуноферментного исследования.

Работа проводилась с учетом требований Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в научных целях, и была одобрена этическим комитетом ИГМУ.

Полученные данные обработаны параметрическими методами вариационной статистики, используемыми

для нормального распределения в биологии и медицине [5, 7]. Для показателей определялись среднее арифметическое (X), среднее квадратичное отклонение (s). Для исследования силы взаимосвязей показателей вычислялись параметрические коэффициенты корреляции (r) при $p < 0,05$. Обработка результатов производилась с помощью пакета компьютерных программ BioStat, Microsoft Excel 2003, 2007 для Windows XP.

Результаты и обсуждение

По нашим данным, воспалительный процесс, вызванный введением диффузионных камер, заполненных физиологическим раствором, протекает по законам острого асептического воспаления. В течение первых суток вокруг стенок камер формируется лейкоцитарный вал толщиной 150 ± 8 мкм с плотностью клеток 28 ± 4 на 1000 мкм^2 с преобладанием нейтрофилов, соотношение нейтрофил:макрофаг = 75%:25%. Нейтрофилы интенсивно захватывают продукты разрушенных тканей. В этот же срок происходит массовый аутолиз нейтрофилов вследствие незавершенного фагоцитоза. В периферической крови регистрируется незначительный нейтрофилез. В отдаленной от очага воспаления зоне имеются незначительная сосудистая реакция, признаки стаза и гиперемии, дилатация капилляров и венул, краевое стояние лейкоцитов, периваскулярная инфильтрация. Встречаются тучные клетки в стадии дегрануляции. На 2-3 сутки воспалительного процесса, вызванного имплантацией камер с физиологическим раствором, происходит уменьшение толщины лейкоцитарного вала вокруг стенок камер до 62 ± 6 мкм. В нем начинают преобладать макрофаги, которые активно фагоцитируют нейтрофильный детрит, очищая зону повреждения и подготавливая ее к дальнейшему фиброзированию. Сосудистая реакция снижается, лейкоцитарная формула приходит к норме. Ультраструктура макрофагов соответствует их высокой функциональной активности. В периферической зоне происходит накопление малодифференцированных фибробластов. Начиная с 3 суток воспалительного процесса происходит постепенное замещение макрофагов в лейкоцитарном вале на фибробласты, которые формируют соединительнотканную капсулу вокруг стенок камер. К 10 суткам толщина фибробластической капсулы становится максимальной и составляет 100 ± 15 мкм. Она состоит из 8-10 слоев фибробластов, синтезирующих коллаген и гликозаминогликаны. В дальнейшие сроки наблюдения происходит организация фибробластической капсулы: уменьшается ее толщина до 50 ± 7 мкм, фибробласты превращаются в фиброциты, снижается их синтетическая активность, внутри капсулы прорастают новые капилляры (табл. 1).

Через 12 ч после введения камер с физиологическим раствором содержание интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) в плазме крови животных составляло $1,7 \pm 0,4$ пг/мл. Затем происходило закономерное падение уровня ИЛ-1 β , содержание которого через 1 сутки составляло $1,15 \pm 0,2$, через 2 суток $0,8 \pm 0,2$ пг/мл. Начиная с 3 суток ИЛ-1 β в плазме крови не определялся. Содержание интерлейкина-10 (ИЛ-10) через 12 ч после введения камер с физиологическим раствором в плазме крови животных снижался относительно фоновых показателей и составлял $3,6 \pm 0,6$ пг/мл, затем уровень ИЛ-10 медленно повышался, однако к 5 суткам не достигал фоновых показателей (1 сутки $10,3 \pm 1,4$; 2 сутки $13,1 \pm 1,7$; 3 сутки $15,2 \pm 1,6$; 5 сутки $15,6 \pm 3,2$ пг/мл).

Подъем уровня кортизола в плазме крови животных, по сравнению с фоновыми показателями, до $47,8 \pm 11,6$ нмоль/л регистрировался через 12 ч после имплантации камер с физио-

логическим раствором. Затем концентрация кортизола плавно снижалась к 5 суткам: 1 сутки $39,2 \pm 10,7$, 2 сутки $40,9 \pm 8,5$, 3 сутки $34,2 \pm 7,2$, 5 сутки $28 \pm 5,6$ нмоль/л.

Через 12 ч у животных с асептическим воспалением уровень тироксина в плазме крови животных составлял $89,1 \pm 10,9$ нмоль/л. Через 1 сутки после начала воспаления регистрировался незначительный подъем уровня тироксина до $93,5 \pm 16,4$ нмоль/л. Через 2 суток концентрация гормона падала до $65,3 \pm 7,9$ нмоль/л. Затем наблюдался подъем содержания тироксина: на 3 сутки его концентрация составляла $86,6 \pm 12,9$, на 5 сутки $104 \pm 13,6$ нмоль/л.

Через 12 ч после моделирования воспалительного процесса у животных уровень свободного тироксина (свободный Т4) был равен $15,2 \pm 1,3$ пкмоль/л. Через 1 сутки регистрировалась максимальная концентрация

Таблица 1

Показатели клеточных реакций в очаге асептического воспаления (n=90)

Срок воспаления	Толщина лейкоцитарного вала, мкм	Толщина макрофагического вала, мкм	Толщина фибробластической капсулы, мкм
12 часов	$84 \pm 3,5$	-	-
1 сутки	150 ± 8	-	-
2 сутки	-	100 ± 12	-
3 сутки	-	62 ± 6	25 ± 4
5 сутки	-	-	46 ± 5
7 сутки	-	-	68 ± 9

свободного Т4, которая составляла $18,9 \pm 1,6$ пкмоль/л. Через 2 суток после начала воспаления наблюдалось падение уровня свободного Т4 до $12,2 \pm 2,4$ пкмоль/л. В дальнейшем концентрация свободного Т4 возросла и составляла: на 3 сутки $16 \pm 2,2$, на 5 сутки $14,9 \pm 0,6$ пкмоль/л (табл. 2).

Фоновые показатели определяемых регуляторных веществ в плазме крови регистрировались у здоровых интактных крыс и составляли: ИЛ-1 β 0 пг/мл, ИЛ-10 $22,9 \pm 4,3$ пг/мл, кортизол $37,2 \pm 3,2$ нмоль/л, тироксин $73,3 \pm 16,7$ нмоль/л, Т4 свободный $12,4 \pm 2,6$ пкмоль/л.

С 12 ч после имплантации крысам диффузионных камер с физиологическим раствором наблюдалась антагонистическая картина в уровнях ключевых цитокинов: ИЛ-1 β снижался, ИЛ-10, наоборот, концентрация увеличивался. Можно предположить, что такая взаимосвязь между ведущими про- и противовоспалительными цитокинами при остром асептическом воспалении является оптимальной для своевременного разрешения воспалительного процесса. При моделировании нами асептического воспаления у крыс зарегистрирован максимум уровня кортизола в плазме крови на срок 12 ч от начала воспалительного процесса с последующим снижением до фоновых показателей. На этот же срок имелся самый высокий уровень ИЛ-1 β в плазме крови экспериментальных животных, следовательно, можно предположить, что продукция данного цитокина индуцировала синтез кортизола. В дальнейшем, по-видимому, проявилось ингибирующее действие глюкокортикоидов на образование ИЛ-1, который через 3 суток от момента имплантации камер в плазме крови крыс уже не обна-

Таблица 2

Концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-10, кортизола, тироксина и свободного тироксина в плазме крови крыс с асептическим воспалением (n=60)

Срок воспаления	Интерлейкин-1 β , пг/мл	Интерлейкин-10, пг/мл	Кортизол, нмоль/л	Тироксин, нмоль/л	Свободный тироксин, пкмоль/л
фон	0	$22,9 \pm 4,3$	$37,2 \pm 3,2$	$73,3 \pm 16,7$	$12,4 \pm 2,6$
12 часов	$1,7 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,6$	$47,8 \pm 11,6$	$89,1 \pm 10,9$	$15,2 \pm 1,3$
1 сутки	$1,15 \pm 0,2$	$10,3 \pm 1,4$	$39,2 \pm 10,7$	$93,5 \pm 16,4$	$18,9 \pm 1,6$
2 сутки	$0,8 \pm 0,2$	$13,1 \pm 1,7$	$40,9 \pm 8,5$	$65,3 \pm 7,9$	$12,2 \pm 2,4$

руживался. Иная картина наблюдалась со стороны ИЛ-10 и кортизола. По нашему мнению, усиленное образование кортизола привело к активации синтеза этого противовоспалительного цитокина, концентрация которого в плазме крови стала увеличиваться с момента максимального уровня глюкокортикоида у экспериментальных животных.

Корреляционный анализ между показателями клеточных реакций в очаге асептического воспаления и содержанием в плазме крови интерлейкинов и гормонов показал, что толщина лейкоцитарного вала зависит от уровня ИЛ-1 β ($r=0,6$; $p<0,05$), толщина фибробластической капсулы взаимосвязана с уровнем ИЛ-10 ($r=0,7$; $p<0,05$). ИЛ-1 β и ИЛ-10 являются антагонистами ($r=-0,9$; $p<0,05$). Чем выше уровень кортизола, тем меньше толщина фибробластической капсулы ($r=-0,9$; $p<0,05$).

Со стороны тиреоидных гормонов при моделировании нами асептического воспалительного процесса значимых изменений и взаимосвязей зарегистрировано не было.

Таким образом, в очаге асептического воспаления происходит последовательная смена клеточных популяций, которые оптимально выполняют свои функции, и к 20 суткам процесс воспаления завершается образованием плотной соединительнотканной капсулы, которая обеспечивает полную изоляцию инородного тела от прилегающих тканей. ИЛ-1 β , ИЛ-10, кортизол осуществляют регуляцию формообразовательных процессов в очаге воспаления. При асептическом воспалении лейкоцитарная фаза протекает в течение 1 суток, макрофагическая-2-3 суток, фибробластическая-3-20 суток от момента повреждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куликова А.Н. Роль воспаления в атерогенезе при сахарном диабете. // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т.6, №3. — С.14-20.
2. Лыскова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов. // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т.3, №3. — С. 48-53.
3. Майборода А.А., Кирдей Е.Г., Семинский И.Ж., Цибель Б.Н. Учебное пособие по общей патологии. Иммуный ответ, воспаление. 2-е изд., доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 112 с.
4. Маянский А.Н., Маянский Н.А., Заславская М.И.

Нуклеарный фактор- κ B и воспаление. // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 3-9.

5. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. — М.: Издательство РАМН, 2000. — 52 с.

6. Семинский И.Ж. Закономерности развития разных форм воспаления // Вестник ИрГТУ. — 2003. — № 2 (14). — С. 54-58.

7. Спрейс И.Ф., Алферова М.А., Михалевич И.М., Рожкова Н.Ю. Основы прикладной статистики (использование Excel и Statistica в медицинских исследованиях): Учебное пособие. — Иркутск: ИГИУВ, 2006. — 71 с.

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра патологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, тел. (3952) 24-07-65, e-mail: swetlannik@rambler.ru; Серебренникова Светлана Николаевна — ассистент, Семинский Игорь Жанович — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, e-mail: igorsem59@mail.ru; Клименков Игорь Викторович — старший научный сотрудник, к.б.н., доцент, 664033, г. Иркутск, ул. Улан-Баторская, 3, ЛИН СО РАН, отдел «Ультроструктуры клетки», тел. (3952) 423280, e-mail: iklimen@mail.ru; Семенов Николай Владимирович — старший преподаватель, к.м.н., доцент

© АГЗАМОВ Р.Ш., ТРИФОНОВА Э.В. — 2012
УДК 616.366-003.7-089

ДРОБЛЕНИЕ КАМНЕЙ В ЖЕЛЧНОМ ПУЗЫРЕ. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Рольвер Шарипович Агзамов¹, Элла Викторовна Трифонова²
(¹МСЧ ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска, Альметьевск, гл. врач — к.м.н. М.Х. Закирзянов;
²Казанская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. К.Ш. Зыятдинов)

Резюме. В статье представлены непосредственные и отдаленные результаты лечения 67 больных желчнокаменной болезнью экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсией (ЭУВЛ). Лечение проведено 62 женщинам и 5 мужчинам с давностью заболевания от 2 до 7 лет. Положительный результат достигнут в 95% случаях. При проведении ЭУВЛ осложнения, связанные с влиянием ударных волн на ткани и органы, не зарегистрированы. Однако спустя 3-10 лет после ЭУВЛ отмечен рецидив камнеобразования у 59% пациентов, не принимавших препараты урсодезоксихолевой кислоты.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, литотрипсия, непосредственные и отдаленные результаты.

CRUSHING OF STONES IN A GALLBLADDER. THE DIRECT AND REMOTE RESULTS

R.S. Agmazov¹, E.V. Trifonova²
(¹Clinic of Open joint-stock Society "Tatneft" and of Almet'yevsk; Almet'yevsk, ²Kazan State Medical Academy, Kazan)

Summary. In article the direct and remote results on treatment of 67 patients with gallstone disease by extracorporeal shock wave lithotripsy are submitted (ESWL). Treatment is carried out to 62 women and 5 men with prescription of disease from 2 till 7 years. Positive result achieve in 95% cases. At carrying out ESWL the complications connected to influence of shock waves on a tissue and organs, are not registered. However later 3-10 years after ESWL relapse gallstones at 59% of the patients who were not accepting ursodeoxycholic acid is marked.

Key words: gallbladder disease, extracorporeal shock wave lithotripsy, the direct and remote results.

В последние годы отмечается явная тенденция к увеличению заболеваемости и распространенности желчнокаменной болезни (ЖКБ) [2]. Консервативные способы лечения данного страдания остаются до конца не изученными.

Одним из методов лечения ЖКБ остается экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия (ЭУВЛ) — органосохраняющая и малотравматичная операция [1,10]. Дробление начинается с минимального уровня энергии

(1 кДж), который поэтапно повышается до величины, при которой происходит разрушение камня. Считается, что этот метод лечения, с учетом показаний и противопоказаний, может быть применен у 11,5-20% пациентов, обратившихся по поводу ЖКБ [6,5,11,9].

В доступной литературе имеется мало работ, посвященных изучению рецидива заболевания после ЭУВЛ. Так, по данным G. Raungartner (2005) спустя 2 года после полной элиминации фрагментов из ЖП они появляются вновь в 8% случаев [13]. Достаточно противоречивы данные о результатах литотрипсии камней желчного пузыря (ЖП) спустя 2 и более лет [8,12,14].

В связи с этим вопрос об отдаленных последствиях ЭУВЛ при ЖКБ требует дальнейшего изучения.

Целью работы явилась оценка ранних и отдаленных последствий экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии при калькулезном холецистите.

Материалы и методы

Нами, в МСЧ ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска, в период с 1992 по 1994 годы экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия на аппарате «АДАП ЛТ-02» (Франция) выполнена 67 больным ЖКБ (62 (90%) женщинам и 5 (10%) мужчинам) с давностью заболевания от 2 до 7 лет. Всем пациентам проведено тщательное обследование, включающее клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, определение индекса протромбина, а также ультразвуковое сканирование органов гепатопанкреатобилиарной области, обзорная рентгенография органов брюшной полости.

Показаниями к ЭУВЛ были: 1) количество конкрементов не более 3 общим диаметром 0,5-2,5 см; 2) наличие рентгеногативных холестериновых камней; 3) функционирующий ЖП по данным динамической ультрасонографии; 4) возможность позиционирования камней в фокусе ударных волн; 5) проходимость пузырного протока; 6) свободный от камней общий желчный проток.

Противопоказаниями к использованию ЭУВЛ были: коагулопатии, нарушение гемостаза; беременность; хронический панкреатит; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

В зависимости от акустических свойств и типа кальцификации, камни подразделялись на 1 тип (эхопроницаемые эхонеплотные рентгенопрозрачные); 2 тип (эхопроницаемые эхонеплотные рентгенопрозрачные); 3 тип (эхопроницаемые эхонеплотные рентгеноконтрастные); 4 тип (эхопроницаемые эхоплотные рентгеноконтрастные (плотно-кальцинированные)); 5 тип (эхопроницаемые эхоплотные рентгеноконтрастные с концентрической кальцификацией) [6].

В работе строго соблюдались требования Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, все больные выражали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Всем больным литотрипсия проведена в стационарных условиях, без специальной подготовки, в нескольких случаях с использованием премедикации наркотическими анальгетиками. Эффективность ЭУВЛ устанавливали на УЗИ по отсутствию камней, их фрагментов и осадка в ЖП сразу после завершения литотрипсии, на следующий день и спустя 3-10 лет после лечения. Отдаленные результаты оценивали по клиническим признакам и данным ультразвукового сканирования, приглашая больных, которым была проведена ЭУВЛ. Отклик составил 98%.

Средний возраст пациентов составил $45,9 \pm 1,6$ лет (женщин $46,0 \pm 1,6$ лет, мужчин — $44,0 \pm 1,5$ лет, $p=0,065$). Индекс массы тела у женщин был достоверно выше ($26,9 \pm 0,5$ кг/м²) чем у мужчин ($23,0 \pm 0,7$ кг/м²), $p=0,022$. 67% пациентов предъявляли жалобы, характерные для ЖКБ. У 2 обследованных в анамнезе отмечены приступы желчной колики. У 12 больных при УЗИ выявлены признаки хронического холецистита. У 38 (58%) паци-

ентов обнаружен одиночный камень ЖП диаметром 0,5 — 2,3 см, у 29 (42%) — множественные камни диаметром 0,3 — 1,7 см.

Результаты и обсуждение

Всего проведено 111 сеансов ЭУВЛ (у 34 больных — по 1 сеансу, у 25 — по 2, у 5 — по 3, у 3 — по 4 сеанса). При этом фрагментация конкрементов достигнута у 64 человек. На вторые сутки у 6 (9%) больных ЖП был освобожден от песка, который непосредственно после сеанса литотрипсии при УЗИ определялся в виде гиперэхогенного слоя на задней стенке ЖП. Полная дезинтеграция конкрементов с образованием фрагментов менее 0,2 см в диаметре зарегистрирована в 58 (86%) случаях. У 3 обследованных ЭУВЛ положительного эффекта не дала. Успех фрагментации зависит от размера (суммарного объема) камней и их количества. В группе больных с единичными конкрементами эффективность дробления составила 86,5%, тогда как в группе с множественными камнями — 51%. В целом положительный результат ЭУВЛ достигнут в 95% случаях. При проведении ЭУВЛ осложнения, связанные с влиянием ударных волн на ткани и органы, не зарегистрированы.

У 19 больных спустя 8-10 лет после успешной литотрипсии и полной элиминации фрагментов из билиарного тракта положительный эффект ЭУВЛ выявлен в 5%. Рецидивное камнеобразование отмечено у 10 больных (59%). При этом у 9 обследованных (90%) с единственным камнем до литотрипсии, при повторном обследовании выявлен множественный холелитиаз. Появление симптоматики со стороны органов гепатопанкреатобилиарной зоны отмечено у 8 больных. В плановом порядке выполнена холецистэктомия 8 пациентам с множественными камнями ЖП. Во всех случаях отмечен постхолецистэктомический синдром.

При правильном отборе пациентов с некальцинированными солитарными камнями, диаметр которых не превышает 2 см, успех ЭУВЛ наблюдается более чем в 80-100% случаев [1,6,10]. По нашим данным он достиг 95%.

Результаты фрагментации камней имеют выраженную зависимость от акустических свойств и типа кальцификации конкрементов. Полная фрагментация эхопроницаемых эхонеплотных рентгенопрозрачных камней (1 тип) отмечена у 97% больных, эхонепроницаемых эхонеплотных рентгенопрозрачных (2 тип) — у 79%, эхонепроницаемых эхонеплотных рентгеноконтрастных (3 тип) — у 26%, эхонепроницаемых эхоплотных рентгеноконтрастных (плотно-кальцинированных) (4 тип) у 50%. При литотрипсии эхонепроницаемых эхоплотных рентгеноконтрастных камней с концентрической кальцификацией (5 тип) неэффективна фрагментация в 58% случаев, частична — в 42%. В целом эффективность литотрипсии составляет у лиц с 1 типом конкрементов 100,0%, 2 типом — 95,0%, 3 типом — 51,6%, 4 типом — 55,5%, 5 типом — нет успеха [6].

Процесс элиминации фрагментов определяется функциональным состоянием ЖП, степенью фрагментации конкрементов, их акустико-рентгенологическим типом. Полная элиминация фрагментов эхопроницаемых, эхонеплотных, рентгенопрозрачных конкрементов достигается в 97% случаев в течение 6 месяцев от начала лечения; эхонепроницаемых эхонеплотных рентгенопрозрачных конкрементов — в 79-89% в течение 12-18 месяцев; камней с включениями кальция — в 35% через 6 месяцев; плотнокальцинированных конкрементов — в 42% 6 месяцев спустя. Не зарегистрированы случаи полной элиминации фрагментов камней с концентрической кальцификацией [6].

При дроблении конкрементов ЖП зарегистрированы слабые печеночные колики (20%), значительные болевые приступы (10%), острый холецистит (0,5%), острый панкреатит (2,8%), петехии (4%) в месте вхождения ударной волны в тело пациента, исчезающие спу-

стя две недели, транзиторная гематурия (6%), тошнота (3%), головокружение [6,13]. В результате микротравматизации осколками камня (песком) стенки ЖП возникают ее локальное воспаление, временное (4-5 дней) утолщение и микрокровоизлияние. Это приводит к снижению сократительной функции ЖП и замедлению выведения песка [3].

Данный метод имеет ряд недостатков: не все камни поддаются дроблению из-за их плохой фиксации в ЖП, имеется большая угроза попадания мелких фрагментов в пузырный проток, закупорка его с развитием грозных осложнений [4,7,8]. Нами при проведении ЭУВЛ осложнения, связанные с влиянием ударных волн на ткани и органы, не зарегистрированы.

По данным некоторых авторов, сочетание оральной литолитической терапии и ЭУВЛ повышает эффективность последней, позволяет уменьшить энергетическую нагрузку на пациента за счет снижения мощности и количества импульсов, а также сеансов ЭУВЛ [5,8].

Таким образом, проведение ЭУВЛ позволило достигнуть непосредственного положительного результата в 95% случаев. Однако спустя 3-10 лет после литотрипсии отмечен высокий процент повторного камнеобразования (59%) у пациентов, не принимавших препараты урсордеоксихолевой кислоты, что позволяет рекомендовать для профилактики рецидива ЖКБ после ЭУВЛ проведение специальных медикаментозных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балалыкин А.С. Экстракорпоральная литотрипсия с эндоскопическим удалением фрагментов при окклюзии пузырного протока // Советская медицина. — 1991. — №3. — С. 34-38.
2. Вовк Е.И. Желчнокаменная болезнь в XXI веке: лечение или профилактика? // Consilium medicum. — 2010. — № 2. — С. 37-44.
3. Кардаков Н.Л. Пьезоэлектрическая экстракорпоральная литотрипсия на аппарате «ЭДАП ЛТ.01» // «Экстракорпоральная литотрипсия. От теории к практике»: материалы конф. — М., 1992. — С. 13-15.
4. Савельев В.С., Филимонов М.И., Старков Ю.Г. Экстракорпоральная литотрипсия при желчнокаменной болезни // Вестник хирургии. — 1990. — №10. — С. 3-8.
5. Сидоров В.В., Мацегора Н.А., Главицкий В.Г. Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия в лечении желчнокаменной болезни // Вестник морской медицины. — 2001. — №2. — С. 14-17.
6. Старков Ю.Г. Экстракорпоральная билиарная литотрипсия. Обзор литературы // Хирургия. — 1992. — №3. — С. 133-140.
7. Стрекаловский В.П., Старков Ю.Г. Экстракорпоральная пьезоэлектрическая литотрипсия на аппарате «ЭДАП ЛТ.01» в хирургической гастроэнтерологической практике // Пьезоэлектрическая экстракорпоральная литотрипсия на аппарате «ЭДАП ЛТ. 01»: материалы конф. — М., 1992. — С. 14-15.
8. Benes J., Chmel J., Blazek O., Marecek Z. Extracorporeal shock wave lithotripsy of gallstones with oral dissolution. Results in course of ten years in Czech Republic in correlation to indication criteria // Sb. Lek. — 2001. — V. 102. — P. 17-22.
9. Benninger J., Rabenstein T., Farnbacher M., Keppler J. Extracorporeal shockwave lithotripsy of gallstones in cystic duct remnants and Mirizzi syndrome // Gastrointest. Endosc. — 2004. — V. 60. — P. 454-459.
10. Branche D., Magnier M. Extracorporeal lithotripsy for biliary lithiasis: 160 patients treated using an EDAP apparatus // Chirurgie. — 1989. — V. 115. — P. 312-321.
11. Garg P.K., Tandon R.K., Ahuja V., Makharia G.K. Predictors of unsuccessful mechanical lithotripsy and endoscopic clearance of large bile duct stones // Gastrointest. Endosc. — 2004. — V. 59. — P. 601-605.
12. Janssen J., Johanns W., Weickert U., Rahmatian M. Long-term results after successful extracorporeal gallstone lithotripsy: outcome of the first 120 stone-free patients // Scand. J. Gastroenterol. — 2001. — V. 36. — P. 314-317.
13. Paumgartner G., Sauter G.H. Extracorporeal shock wave lithotripsy of gallstones: 20th anniversary of the first treatment // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — V. 17. — P. 525-527.
14. Rabenstein T., Radespiel-Tröger M., Höpfner L., Benninger J. Ten years experience with piezoelectric extracorporeal shockwave lithotripsy of gallbladder stones // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — V. 17. — P. 629-639.

Информация об авторах: 423450 г. Альметьевск, ул. Радищева, 67. E-mail: rgsbancorp@mail.ru
 Агзамов Рольвер Шарипович — к.м.н., заведующий отделением литотрипсии МСЧ ОАО «Татнефть» и
 г. Альметьевска. Трифонова Элла Викторовна — к.м.н., м.н.с. ЦНИЛ ГБОУ ДПО «КГМА»
 Минздрава России (843) 236-87-86, e-mail: rgsbancorp@mail.ru

© ФИЛИМОНОВА О.Г., СИМОНОВА О.В., ТИМИН М.В. — 2012
 УДК 616.002-77:616.89

ДИНАМИКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА, КЛИНИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЕРАПИИ ТИАНЕПТИНОМ

Оксана Григорьевна Филимонова, Ольга Викторовна Симонова, Михаил Викторович Тимин
 (Кировская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. И.В. Шешунов,
 кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Б.Ф. Немцов)

Резюме. С целью оценки качества жизни (КЖ), психоэмоционального статуса и клинических показателей у больных псориатическим артритом (ПА) под влиянием терапии тианептином обследованы 33 больных с достоверным диагнозом ПА. 16 больных (основная группа) получали тианептин в дозе 37,5 мг/сутки, остальные 17 больных (контрольная группа) отказались от приема препарата. Через 3 месяца приема тианептина наблюдалось статистически значимое уменьшение выраженности депрессии и тревоги согласно опроснику Бека ($p < 0,05$) и Госпитальной шкале (HADS) ($p < 0,05$), улучшились показатели КЖ пациентов по опроснику SF-36 ($p < 0,05$) и основные клинические параметры ($p < 0,05$). В контрольной группе значимых изменений изучаемых показателей не наблюдалось. Таким образом, терапия тианептином может быть рекомендована пациентам с ПА и выраженной депрессией.

Ключевые слова: псориатический артрит, тианептин, качество жизни, психоэмоциональный статус.

DYNAMICS OF THE PSYCHOEMOTIONAL STATUS, CLINICAL PARAMETERS AND INDICATORS OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS UNDER THE INFLUENCE OF THERAPY TIANEPTINE

O.G. Filimonova, O. V. Simonova, M.V. Timin
 (Kirov State Medical Academy)

Summary. For the purpose of an estimation of quality of life (QL), psychoemotional status and clinical indicators in patients with psoriatic arthritis (PA) under the influence of the therapy tianeptine are surveyed 33 patients with the authentic diagnosis of PA. 16 patients (the basic group) received tianeptine in a dose of 37,5 mg/days, the others 17 patients (control group) have refused from preparation reception. In 3 months of reception tianeptine it was observed statistically significant reduction of expressiveness of depression and alarm according to a questionnaire of Beka ($p<0,05$) and Hospital Scale (HADS) ($p<0,05$), indicators QL of patients on questionnaire SF-36 ($p<0,05$) and the basic clinical parameters ($p<0,05$) have improved. In control group of significant changes studied indicators it was not observed. Thus, therapy tianeptine can be recommended patients with the PA and the expressed depression.

Key words: psoriatic arthritis, tianeptine, quality of life, psychoemotional status.

В настоящее время в общетерапевтической практике для коррекции тревожно-депрессивных расстройств наиболее часто используются две группы препаратов: антидепрессанты и транквилизаторы. Тианептин — трициклический антидепрессант с дополнительным анксиолитическим действием без седации. Уникальность механизма действия препарата состоит в восстановлении нейропластичности головного мозга благодаря способности моделировать глутаматергическую трансмиссию [15]. Доказано, что на фоне приема тианептина возобновляется нейрогенез, увеличивается количество функционирующих синапсов, восстанавливается объем гиппокампа, увеличивается длина и разветвленность дендритов [13]. Эти особые свойства препарата представляют собой основу его клинической эффективности и безопасности при лечении депрессии.

Тианептин в стандартной дозировке 12,5 мг 3 раза в сутки обеспечивает доказанный антидепрессивный эффект, дополнительный анксиолитический эффект без седации, достоверное улучшение течения соматического заболевания, лучшую переносимость в сравнении с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, безопасность сочетания с другими лекарственными препаратами, эффективную защиту мозга от структурных изменений.

Эффективность тианептина при депрессии подтверждена многими клиническими исследованиями как зарубежных [11-14], так и отечественных авторов [2, 3, 7, 8]. Обладая как минимум эквивалентной эффективностью с антидепрессантами сравнения, тианептин практически во всех исследованиях обнаруживает более благоприятный профиль переносимости. Во многих работах отмечено отсутствие у тианептина типичных для других антидепрессантов холинолитических, антигистаминных и серотонинэргических побочных явлений и поведенческой токсичности [5].

Терапевтические аспекты, отражающие эффективность антидепрессивной терапии в ревматологической практике, остаются мало разработанными. В единичных исследованиях показана высокая эффективность тианептина при лечении тревожно-депрессивных расстройств у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом [4, 10].

Цель исследования — изучить влияние антидепрессанта тианептина на клинические параметры, показатели качества жизни и психоэмоционального статуса у больных псориатическим артритом с выраженной депрессией.

Материалы и методы

Обследовано 33 пациента с достоверным диагнозом ПА, у которых был выявлен высокий уровень депрессии (более 19 баллов по опроснику Бека, $n=33$). В исследование не включались больные с тяжелой сопутствующей патологией.

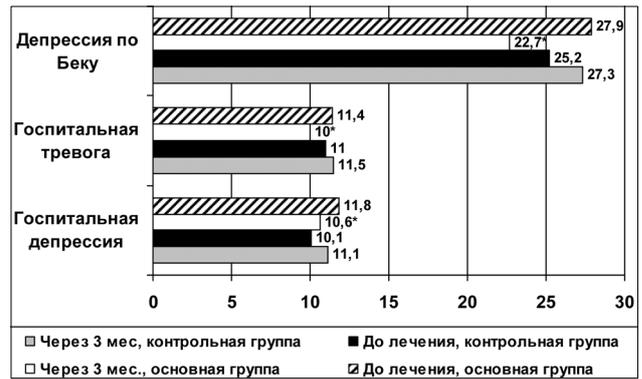


Рис. 1. Динамика тревожно-депрессивных расстройств у больных ПА на фоне терапии тианептином. Примечание: * — $p<0,05$.

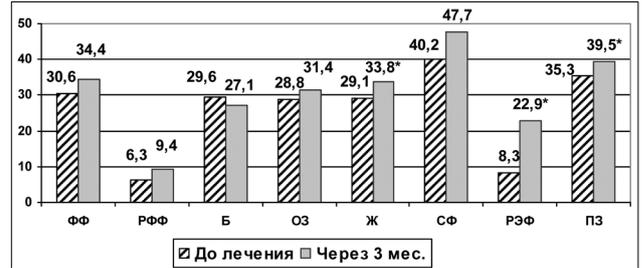


Рис. 2. Динамика показателей КЖ у больных ПА на фоне терапии тианептином. Примечание: * — $p<0,05$. ФФ — физическое функционирование, РФФ — ролевое физическое функционирование, Б — боль, ОЗ — общее здоровье, Ж — жизнеспособность, СФ — социальное функционирование, РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование, ПЗ — психическое здоровье.

У всех пациентов было получено информационное согласие на проведение исследования. Исследование проведено согласно правилам проведения качественных клинических испытаний в РФ, Европейским предписаниям по GCP.

После консультации психиатра дополнительно к стандартной комплексной терапии им были предложены антидепрессанты. 16 человек согласились принимать препарат (основная группа), 17 человек — отказались (контрольная группа). Больные основной группы в качестве антидепрессанта получали тианептин в дозе 37,5 мг в сутки в три приема в течение 3-х месяцев.

Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. У всех пациентов определяли боль в суставах по визуально-аналоговой шкале — ВАШ, выраженность и длительность утренней скованности, число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, суставной индекс, индекс тяжести псориаза PASI, а также проводили оценку больными своего самочувствия и утомляемости по ВАШ. КЖ изучали по опроснику SF-36, психоэмоцио-

Таблица 1
Динамика клинических показателей у больных ПА под влиянием тианептина (M±s)

Показатель	Основная группа (n=16)		Контрольная группа (n=17)	
	До лечения	Через 3 мес.	До лечения	Через 3 мес.
ЧБС	23,5±17,7	18,1±15,5*	22,8±20,5	19,8±20,0
Суставной индекс	20,1±13,3	15,6±11,0	18,8±10,9	18,4±12,9
ЧПС	14,1±14,4	9,3±11,0*	13,5±14,3	11,8±15,6
Боль по ВАШ, мм	70,1±19,1	57,4±17,5*	60,5±18,1	60,9±18,1
Скованность, мм	67,8±16,4	58,2±19,2*	64,0±19,3	64,8±17,2
Длительность скованности, мм	224,1±234,8	195,3±197,5	192,4±238,1	207,1±240,6
Утомляемость	62,7±17,8	64,0±16,8	68,1±14,3	67,0±15,0
Самочувствие	55,8±15,5	42,9±15,1**	52,1±16,1	60,4±15,2
PASI	7,7±10,3	6,3±10,1*	5,8±6,2	4,9±3,4

Примечание: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$. Статистическая значимость различий по отношению к показателям до лечения.

нальные нарушения — с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), опросника депрессии Бека.

Показатели психоэмоционального статуса и КЖ, основные клинические показатели определялись до и через 3 месяца терапии коаксилом.

Для статистической обработки материала использовали специализированный статистический пакет SPSS 13.0. В группах вычисляли среднее арифметическое (M), среднеквадратическое отклонение (s), изучение динамики исследуемых показателей в процессе лечения проводили с помощью парного критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона. Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что к концу наблюдения у пациентов основной группы уменьшилась выраженность депрессии по Беку, тревожные и депрессивные симптомы согласно Госпитальной шкале ($p < 0,05$). В контрольной группе пациентов статистически значимых изменений психического статуса не наблюдалось (рис. 1).

С уменьшением выраженности тревожно-депрессивных расстройств у пациентов основной группы наблюдалась положительная динамика основных клинических показателей (табл. 1). Через 3 месяца применения антидепрессанта уменьшилось число болезненных и припухших суставов, боль и скованность по ВАШ ($p < 0,05$). Также происходило улучшение самочувствия по ВАШ ($p < 0,01$) и снижение индекса псориазического поражения кожи (PASI) ($p < 0,05$). В контрольной группе пациентов с ПА статистически значимой положительной динамики клинических показателей отмечено не было.

Статистически значимое уменьшение симптомов депрессии и тревоги, улучшение ряда клинических показателей через 3 месяца терапии у пациентов основной группы по сравнению с контрольной нашли отражение и в существенном различии показателей КЖ.

Как видно из рис. 2, у больных ПА, получающих ти-

анептин, произошло увеличение всех показателей КЖ, кроме боли, однако статистически значимым оно было только по шкалам жизнеспособности, ролевого физического функционирования и психологического здоровья ($p < 0,05$), чего не наблюдалось в контрольной группе пациентов. В ходе исследования подтверждена хорошая переносимость тianeптина. Случаев преждевременной отмены препарата из-за развития побочных эффектов не было. После отмены тianeптина не было обнаружено признаков психической зависимости.

В исследовании Н.В. Яльцевой и соавт. у больных ревматоидным артритом с коморбидными депрессивными расстройствами назначение современных антидепрессантов наряду с улучшением психического состояния значительно повышало эффективность комплексной терапии, благоприятно влияя на интенсивность боли, продолжительность утренней скованности, число болезненных и припухших суставов, уровень СОЭ [9].

В данном исследовании также получено достоверное уменьшение числа болезненных и припухших суставов, боли и скованности ($p < 0,05$), улучшилось самочувствие пациентов по ВАШ ($p < 0,05$).

В исследовании Н.Н. Боровкова, Д.М. Халиковой у больных гонартрозом и депрессией статистически значимое улучшение показателей КЖ наблюдалось в обеих группах, однако у пациентов, получающих антидепрессант флуоксетин оно было более выраженным, чем в группе сравнения [1]. В данной работе в контрольной группе, не получающей дополнительно к стандартной терапии антидепрессанта статистически значимого улучшения клинических показателей и КЖ отмечено не было, что, возможно, связано с отрицательным влиянием нелеченной депрессии на течение заболевания [6].

Выявленные закономерности позволяют рекомендовать при наличии у больных ПА выраженной депрессии включать в комплексную терапию антидепрессант коаксил, обладающий хорошей переносимостью, положительным влиянием на психоэмоциональный статус и способствующий большей эффективности стандартной противовоспалительной терапии ПА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровков Н.Н., Халикова Д.М. Тревожно-депрессивные расстройства и качество жизни больных гонартрозом и ожирением // Сибирское медицинское обозрение. — 2009. — Т.53. — №3. — С.38-42.
2. Карпухин И.Б. Применение коаксила (тианептина) у лиц пожилого возраста при сочетании легких когнитивных и депрессивно-тревожных расстройств // Журн. неврол. и психиатр. — 2008. — №1. — С. 36-39.
3. Мосолов С.Н., Вовин Р.Я., Пантелева Г.П. и др. Клиническая эффективность и переносимость препарата «Коаксил» (тианептин) при терапии депрессии // Журн. неврол. и психиатр. — 2003. — №8. — С. 29-34.
4. Тоиров И.С., Имамов А.Х. Особенности лечения неврологических нарушений у больных с ревматоидным артритом // Клини. медицина. — 2010. — №1. — С. 49-53.
5. Тювина Н.А. Современные представления о патогенезе депрессии и подходы к антидепрессивной терапии (на примере коаксила) // Тер. архив. — 2009. — №10. — С. 60-64.
6. Филимонова О.Г., Симонова О.В., Леушина Е.А., Чупраков П.Г. Влияние базисной терапии на качество жизни и психоэмоциональный статус у больных псориазическим артритом // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). — 2011. — №1. — С. 64-67.
7. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): первые результаты многоцентрового исследования // Кардиология. — 2005. — №11. — С. 4-11.
8. Щекотов В.В., Третьякова Ю.И., Щекотова А.П. и др. Динамика депрессивных нарушений, дисфункции эндотелия

- и фагоцитарной активности нейтрофилов у больных с хроническим воспалением под влиянием лечения тianeптином // Кардиология. — 2009. — №10. — С. 61-64.
9. Яльцева Н.В., Григорьева Е.А., Коршунов Н.И. Применение антидепрессантов у больных ревматоидным артритом с коморбидной депрессией // Научно-практическая ревматология. — 2009. — №1. — С. 43-49.
10. Яльцева Н.В., Речкина Е.И., Филатова Ю.С. и др. Изменение отношения к болезни у пациентов ревматологического профиля на фоне терапии антидепрессантами // Обозрение психиатр. и мед. психологии. — 2007. — №3. — С. 12-14.
11. Dalery J., Dagens-Lafont V., De Bodiant C. Efficacy tianeptine vs placebo in the short-term treatment (16,5 months) of unipolar major recurrent depression // Hum. Psychopharmacol. — 2001. — Vol. 16. — Vol. 1. — P. 39-47.
12. Kasper S., Olie J.P. A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSPI in the short-term treatment of depression // Eur. Psychiatry. — 2002. — Vol. 17. — №3. — P. 331-340.
13. McEwen B.S., Magarinos A.M., Reagan L.P. Neurobiology of mood? Anxiety and emotions as revealed by studies of a unique antidepressant tianeptine // Mol. Psychiatry. — 2005. — Vol. 10(6). — P. 525-537.
14. Novotny V., Faltus F. First signs of improvement with tianeptine in the treatment of depression: an analysis of double-blind study versus fluoxetine // Eur. Neuropsychopharmacol. — 2003. — Vol. 13(4). — P. 230.
15. Swenningsson P., Bateur H., et al. Involvement of AMPA receptor phosphorylation in antidepressant action with special reference to tianeptine // Eur. J. Neurosci. — 2007. — Vol. 281. — P. 3509-3517.

Информация об авторах: 610027, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112, КГМА, кафедра госпитальной терапии, тел. (8332) 585200, e-mail: fioks24@mail.ru, Филимонова Оксана Григорьевна — к.м.н., ассистент, Симонова Ольга Викторовна — д.м.н., профессор кафедры, доцент, Тимин Михаил Викторович — к.м.н., ассистент

ЧАСТОТА, СТРУКТУРА И ФАКТОРЫ РИСКА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙДина Леонидовна Файзулина^{1,2}, Владимир Викторович Шпрах¹¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра неврологии и нейрохирургии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, ²Клиническая больница №1 г. Иркутска, гл. врач — Л.А. Павлюк)

Резюме. В работе представлен анализ частоты, структуры и факторов риска цереброваскулярной патологии (ЦВП) у женщин, больных системной красной волчанкой (СКВ). Обследовано 143 женщины (средний возраст — $36,7 \pm 12,7$ лет) с достоверной СКВ, у которых почти в половине случаев была выявлена острая и хроническая ЦВП. Установлено, что у женщин, больных СКВ, в структуре острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) значительно преобладали острые церебральные ишемии, среди которых почти одинаково часто встречались транзиторные ишемические атаки (ТИА) и ишемические инсульты (ИИ), в структуре хронической ЦВП преобладала дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ). Выявлены основные (стандартные) и некоторые специфические (нестандартные) факторы риска развития ЦВП у женщин, больных СКВ. На основании особенностей клинического течения СКВ показана взаимосвязь структуры ОНМК с длительностью, течением, активностью заболевания и наличия антифосфолипидного синдрома.

Ключевые слова: системная красная волчанка, цереброваскулярная патология.

FREQUENCY, STRUCTURE AND RISK FACTORS OF CEREBROVASCULAR PATHOLOGY IN WOMEN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

D.L. Faizulina, V.V. Shprah.

(Irkutsk State Academy for Postgraduate Medical Education)

Summary. There has been presented the analysis of frequency, structure and risk factors of cerebrovascular pathology in the women with systemic lupus erythematosus. 143 women (middle age — $36,7 \pm 12,7$ years) with authentic systemic lupus erythematosus have been examined, almost in half of them acute and chronic cerebrovascular pathology has been revealed. It has been established that in the women with systemic lupus erythematosus, in structure of acute disturbances of brain blood circulation acute cerebral ischemia considerably prevailed, among which almost equally often transitory ischemic attacks and ischemic strokes were noted, in the structure of chronic cerebrovascular diseases the dyscirculatory encephalopathy prevailed. There have been revealed the basic (standard) and some specific (non-standard) risk factors of development of cerebrovascular pathology in the women with systemic lupus erythematosus. On the ground of features of clinical course of systemic lupus erythematosus the interrelation of structure of disturbance of brain blood circulation with duration, course, activity of disease and presence of antiphospholipid syndrome has been shown.

Key words: systemic lupus erythematosus, cerebrovascular disease.

Проблема сосудистых поражений головного мозга продолжает оставаться наиболее важной и приоритетной в современной клинической медицине. Инсульт занимает второе место среди причин смерти во всем мире и является ведущей причиной инвалидизации в экономически развитых странах [1,5]. Среди этиологических факторов цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) основное место занимают артериальная гипертензия и атеросклероз, а также их сочетание, которым уделяется достаточно много внимания современными исследователями. К не менее значимым факторам риска развития ЦВЗ в настоящее время относят различные клинические формы васкулопатий и васкулитов, которые в свою очередь значительно менее изучены. Актуальность изучения неинфекционных поражений сосудов, на фоне которых развивается ЦВП, обусловлена увеличением частоты заболеваний, их вызывающих (в основном аутоиммунных), преимущественно молодых и трудоспособным возрастом больных, а также их ранней инвалидизацией [6]. Одной из самых ярких нозологических форм этих заболеваний является системная красная волчанка (СКВ).

СКВ — распространенное хроническое заболевание преимущественно молодых женщин, развивающееся на фоне генетического несовершенства иммунорегуляторных механизмов и характеризующееся ранней инвалидизацией и высокой летальностью [3, 4].

Причинами поражения центральной нервной системы (ЦНС) при СКВ явля-

ются сосудистая васкулопатия (приблизительно 65%), иммунокомплексный васкулит (10-15% случаев), а также тромбозы мозговых сосудов (до 15%) и кровоизлияние в головной мозг [3].

В структуре ЦВП при системной красной волчанке ведущее место занимают ишемические нарушения мозгового кровообращения, частота которых в сочетании с вторичным антифосфолипидным синдромом достигают 30% [2]. ЦВП при СКВ представлена острыми (преходящие нарушения мозгового кровообращения, ишемические, реже геморрагические инсульты), и хроническими нарушениями мозгового кровообращения (начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга, дисциркуляторная энцефалопатия), количественное соотношение которых зависит от множества факторов и противоречиво по данным разных авторов.

Таблица 1

Стандартные факторы риска	Специфические факторы риска, ассоциированные с СКВ
Возраст	Длительность заболевания
Избыточная масса тела	Активность
Психоэмоциональное напряжение	Течение
Гипокинезия	Наличие АФС
Артериальная гипертензия	Наличие антител к фосфолипидам
Курение	Анемия
Сахарный диабет	Тромбоцитопения
Окклюзионно-стенозирующие поражения БЦА	Синдром Рейно
Ишемическая болезнь сердца	Уровень СРБ
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям	
Шейный остеохондроз	

Таблица 2

Предрасполагающие факторы СКВ

Предрасполагающие факторы	Абс (%)
Всего	83(58)
Стрессовые факторы	24(28,9)
Вирусная инфекция	25(30,1)
Беременность и/или роды	15(18,1)
Инсоляция	15(18,1)
Сочетания факторов (прочие)	4(4,8)

Особенностью ЦВП при СКВ является наличие стандартных (артериальная гипертензия, дислипидемия, избыточный вес, курение, дисметаболический синдром и другие) и специфических (наличие иммунных комплексов, длительность, активность заболевания, наличие антифосфолипидного синдрома, кумулятивная доза глюкокортикоидов и другие) факторов риска, что усложняет систематизацию и разработку тактики ведения таких пациентов.

Таким образом, изучение ЦВП у больных СКВ способствует расширению представлений о поражении нервной системы при СКВ и подходов к дифференцированному лечению и своевременной диагностике этой патологии.

Целью нашего исследования явилось изучение частоты, структуры, факторов риска ЦВП у женщин, больных СКВ.

Материалы и методы

Обследовано 143 женщины с достоверным диагнозом СКВ, находившихся на обследовании и лечении в Иркутском городском ревматологическом центре МАУЗ «Клиническая больница № 1 г. Иркутска», на консультативном наблюдении в ГБУЗ «Иркутский областной консультативно-диагностический центр».

В исследование включались больные с отсутствием в анамнезе указаний на перенесенные травмы головного мозга, заболевания ЦНС и периферической нервной системы (ПНС), не ассоциированные с СКВ. Все больные подписали протокол добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Таблица 3

Характеристика клинических дебютов развития СКВ (n=143)

Клинический дебют (синдромы)	n	%
Суставной	46	51,7
Кожный	29	32,9
Акушерский (выкидыши, беременность, роды)	2	2,2
Нефролюпус	5	5,6
Сосудистый	3	3,4
Полисерозиты	2	2,2
Прочие (сочетания синдромов):	54	37,8
— кожно-суставной	18	33,3
— кожно-сосудистый	3	5,5
— кожно-нефротический	3	5,5
Акушерский (выкидыши, беременность, роды)	7	13
Острые нарушения мозгового кровообращения	2	3,7
Эпилепсия	4	7,4

Объективная оценка состояния больного предусматривала комплексное клиничко-неврологическое исследование, а также обследование соматического статуса с привлечением ревматолога, выполнение лабораторных анализов: уровень СРБ, уровень комплемента сыворотки крови, фибриногена плазмы крови, АТ к н-ДНК, АТ к фосфолипидам, исследование липидного спектра крови и проведение ряда дополнительных методов исследования: исследование глазного дна, спондилография шейного отдела, электронейромиография по показаниям, дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, МСКТ и МРТ головного мозга.

Диагноз СКВ устанавливали в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации. Наличие четырех критериев из 11 соответствовали диагнозу системной красной волчанки. Диагноз АФС устанавливали согласно международным диагностическим критериям АФС.

Важным этапом в исследовании стало выявление факторов риска ЦВП у женщин, больных СКВ. Условно выделяют стандартные и специфические (связанные с СКВ) факторы риска развития ЦВП при СКВ (табл. 1).

Основные факторы риска ЦВП оценивались по унифицированным критериям. Артериальную гипертензию (АГ) диагностировали при артериальном давлении (АД) 160/95 мм.рт.ст. и выше, а также при нормальном АД, если обследуемый получал адекватное антигипертензивное лечение. Избыточная масса тела регистрировалась при индексе Кетле (вес в кг/рост в м²) > 29. Гипокинезию констатировали, если продолжительность физической нагрузки во время досуга менее 10 часов в неделю, а продолжительность малоподвижной работы была менее 5 часов в день. К курящим относили имевших стаж курения более двух лет, а также бросивших курить менее двух лет назад вне зависимости от количества выкуриваемых в день папирос или сигарет. Психоэмоциональное напряжение определяли в случаях частых и /или/ продолжительных психоэмоциональных травм. Наследственность по сердечно-сосудистой патологии считаласьотягощенной, если у ближайших кровных родственников (родители, родные братья и сестры) обследуемого имелось хотя бы одно из таких заболеваний, как АГ, мозговой инсульт, инфаркт миокарда или стенокардия.

Средний возраст больных женщин — 36,7±12,7 лет, средний возраст дебюта возникновения СКВ 25,1±11,2 лет. Длительность заболевания составила 11,7±11,5 лет.

Распределение больных по возрасту проводилось в соответствии с классификацией возрастных категорий, принятой ВОЗ. Больных молодого возраста (<44 лет) было 101 (70,6%), среднего (45-59 лет) — 36 (25,2%) и пожилого (60-74 года) — 6 (4,2%) человек.

При анализе СКВ больных с острым течением заболевания было выявлено 15 (10,5%), с подострым 53 (37,1%), с хроническим — 75 (52,4%) человек. По активности СКВ структура была следующей: больных с первой степенью активности оказалось 41 (28,7%), со второй степенью активности — 84 (58,7%), с третьей — 18 (12,6%) человек. По длительности заболевания больные были распределены по группам: до 10 лет было 86 (60,1%), от 10-20 лет — 35 (24,5%), от 20-30 лет — 11 (7,7%), от 30-40 лет — 6 (4,2%), от 40 лет и более — 5 (3,5%) человек.

Статистическая обработка материала осуществлялась общепринятыми методами статистики пакета BIOSTAT, Statistica 6.1. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Оценка статистической значимости различий проводилась с помощью критериев Стьюдента и Манна Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Предрасполагающие факторы развития СКВ удалось выявить у 83 (58%) женщин, у остальных 60 (42%) — предполагаемых (провоцирующих) факторов развития СКВ выявлено не было, либо при сборе анамнеза пациенты затруднялись, назвать возможную причину или не отмечали какой-то явный и важный момент, после чего развились первые симптомы заболевания. Основными предрасполагающими факторами оказались: стрессовые факторы, вирусная инфекция, беременность и/или роды, инсоляция и сочетание этих факторов. Частота предрасполагающих факторов представлена в табл. 2.

Основной синдром дебюта заболевания удалось уточнить у 89 человек (62,2%), соответственно у 54

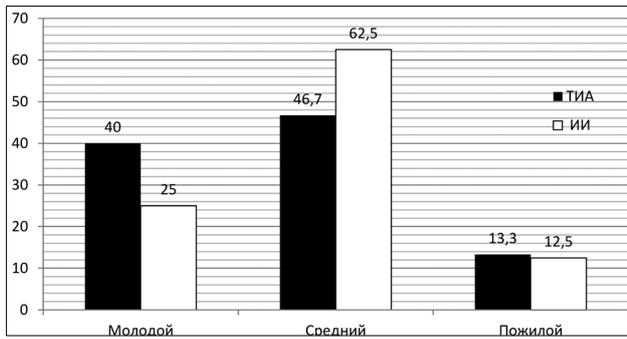


Рис. 1. Структура ОНМК в зависимости от возраста (%)

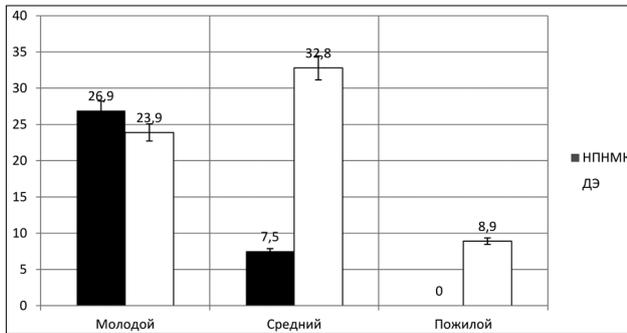


Рис. 2. Структура хронической ЦВП в зависимости от возраста (%)

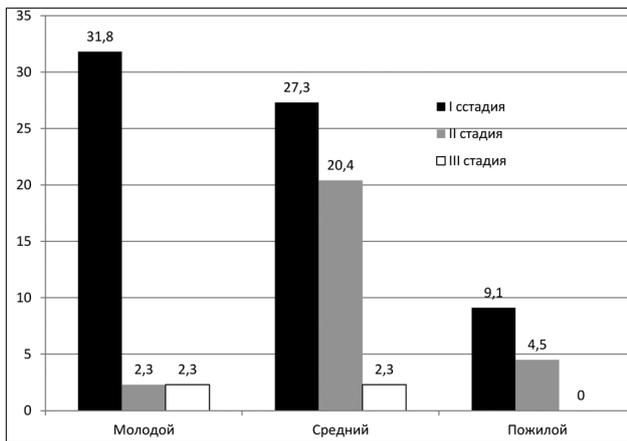


Рис. 3. Распределение ДЭ по стадиям в зависимости от возраста (%)

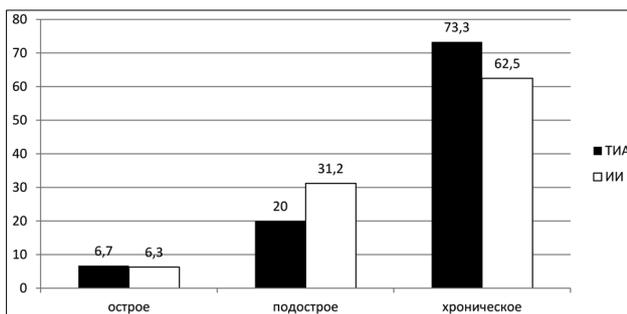


Рис. 4. Структура ОНМК в зависимости от течения заболевания (%)

человек основного синдрома при клиническом дебюте выявлено не было (37,8%). Клинический дебют был представлен несколькими (сочетанными) синдромами, при этом наиболее часто — кожным и суставным синдромами или их сочетанием. Структура синдромов клинического дебюта представлена в табл. 3.

Для пациентов СКВ характерен полиморфизм клинических проявлений, все многообразие которых можно объединить в несколько ведущих синдромов (табл. 4).

Патология нервной системы у обследованных женщин оказалась самой разнообразной, включая в себя патологию ЦНС и ПНС, и была выявлена у 110 женщин,

что составило 76,9 %. Клиническая характеристика поражения нервной системы у женщин, больных СКВ (нейролюпус) представлена в табл. 5.

Среди 143 женщин с СКВ цереброваскулярная патология (острая и хроническая) была обнаружена у 69 (46,3%) человек.

Частота ОНМК у женщин с СКВ составила 21,7% (31 человек), при этом в 48,4% (15 человек) наблюдались транзиторные ишемические атаки (ТИА), в 51,6% (16 человек) — ишемические инсульты (ИИ). ТИА в 73,3% случаев отмечались в вертебрально-базиллярном бассейне (ВББ) и 26,7% — в каротидном бассейне (КБ), ИИ чаще встречались в КБ (68,7%), реже — в ВББ — 31,3%. Структура ОНМК в зависимости от возраста представлена на рис. 1.

У 5 женщин (3,5%), больных СКВ за трехлетний период наблюдения, развились повторные ОНМК: незначительно преобладали повторные ТИА у 3 человек, ИИ развились за это время у 2-х женщин.

Хроническая ЦВП выявилась у 67 (46,8%) женщин. Структура хронической ЦВП выглядит следующим

Таблица 4

Клиническая характеристика женщин, больных СКВ (n=143)

Признаки	n	%
Кожный синдром:		
— бабочка	92	64,3
— фотосенсибилизация	44	30,8
— алопеция	42	29,4
— поражение слизистых	32	22,4
— узловатая эритема	14	9,8
— трофические расстройства, язвы	21	14,7
— сетчатое ливедо	21	14,7
Суставной синдром:		
— полиартрит	73	51
— полиартралгии	101	70,6
Мышечный синдром	20	14,1
Сосудистый синдром:		
— синдром Рейно	62	43,3
— капилляриты	34	23,8
— антифосфолипидный синдром	23	16,1
— тромбофлебиты	8	5,6
Поражение сердца		
— эндокардит	14	9,8
— миокардит	12	8,4
— перикардит	22	15,4
Поражение ретикулоэндотелиальной системы	19	13,3
— лимфаденопатия		
Поражение почек	82	57,3
Поражения желудочно-кишечного тракта	9	6,3
Поражения легких	14	9,8
Полисерозиты	20	14,1
Асептический некроз	5	3,5
Синдром Шегрена	6	4,2
Синдром Верльгофа	2	1,4
Акушерский анамнез	38	26,6
Бесплодие	16	11,9
Гематологические проявления:		
— анемия	37	25,9
— лейкопения	39	27,3
— тромбоцитопения	25	17,5
Иммунологический синдром		
— антиядерные антитела	31	21,7
— антитела к нативной ДНК	9	6,3
— антитела к фосфолипидам	50	35,1
— антитела к ДНК	105	73,4
— LE-клетки	102	71,3
— волчаночный антикоагулянт	4	2,8

Таблица 5

Клиническая характеристика нейролюпуса (n=143)

Неврологические симптомы и синдромы	n	%
Симптомы:		
Асимметрия ЧМН	64	44,8
Зрачковые реакции	36	25,2
Симптомы орального автоматизма	22	15,4
Лицевые синкенезии	22	13,3
Повышение рефлексов	44	30,8
Вегетативная лабильность	75	52,4
Гемипарез	9	6,3
Квадрипарез	4	2,8
Нарушения речи	4	2,8
Синдромы и нарушения:		
Цефалгический синдром	99	69,2
Патология ЧМН	10	7,0
Вестибуло-атактический синдром	66	46,2
Паркинсоновский синдром	12	8,4
Псевдобульбарный синдром	2	1,4
Мигрень	42	29,4
Эпилепсия	15	10,5
Когнитивные нарушения	47	32,2
Полинейропатия	27	18,9
Вертеброгенная патология	22	11,2
Туннельные невропатии	3	2,1
Астено-вегетативный синдром	123	46,9
Астено-невротический синдром	47	18,9
Панические атаки	18	12,6
Психопатический синдром	4	2,8

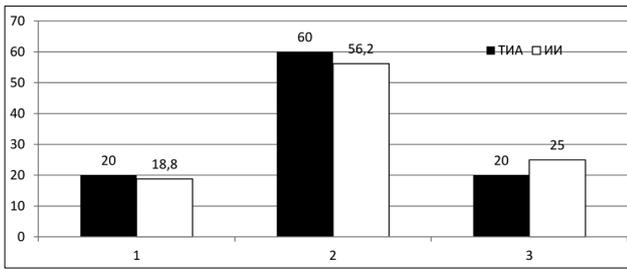


Рис. 5. Структура ОНМК в зависимости от активности заболевания (%)

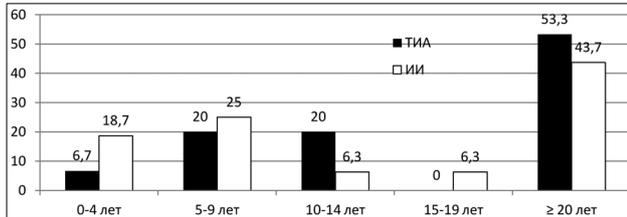


Рис. 6. Структура ОНМК в зависимости от длительности заболевания (%)

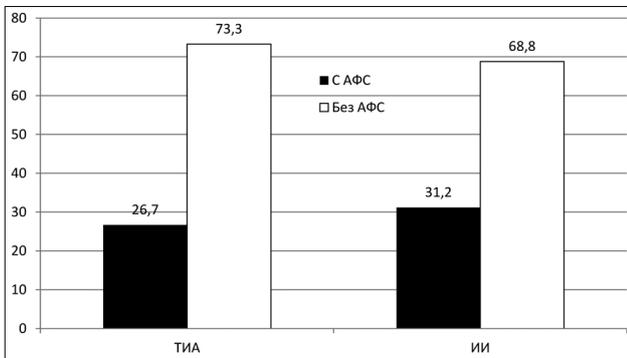


Рис. 7. Распределение структуры ОНМК в зависимости от наличия АФС (%)

образом: НПНМК были выявлены у 23 (34,3%) человек, дисциркуляторная энцефалопатия — у 44 (65,7%). Распределение ДЭ по стадиям оказалось следующим: больных с I стадией ДЭ — 30 (68,2%) человек, со II стадией 12 (27,3%), с III — 2 (4,5%). Структура хронической ЦВП в зависимости от возраста представлена на рис. 2. Распределение ДЭ по стадиям в зависимости от возраста отмечена на рис. 3.

При анализе основных (стандартных) факторов риска развития ЦВП у женщин, больных СКВ, наиболее частым оказалась гипокинезия, которая выявилась у 76,9% больных, что подтверждают и исследования Petri et al, по данным которого гипокинезия характерна для 70% пациентов. Это, как правило, связано с широко распространенным среди больных СКВ ощущением слабости и поражением суставов [12]. Избыточная масса тела, по данным Urowitz M. et al, является одним из трех «классических» факторов риска (гипокинезия, дислипидемия, избыточная масса тела), которое выявляют более чем у половины больных СКВ [13]. В нашей исследовательской работе она стала второй по частоте встречаемости и составила — 72% (больных с I степенью ожирения — 68,9%, со II — 28,2% и с III — 2,9%). На третьем месте дислипидемия — у 66,4%. По данным других авторов, также показано, что дислипидемия — весьма частое лабораторное нарушение, выявляемое при СКВ, так в работах Formiga et al те или иные нарушения липидного обмена выявляются более чем у 50% пациентов СКВ, а у сходных по полу и возрасту лиц без СКВ — только в 30% случаев [10]. АГ разной степени и стадий выявилась у 28,1% женщин, больных СКВ (больных с I стадией АГ — 12,5%, со II — 20% и с III стадией — 67,5%). Такой традиционный фактор риска, как курение отмечен у 18,9%. Антифосфолипидный

синдром (АФС) выявился у 16,1% больных, а тромбозы различных локализаций у 12,6%. Заболевания сердца были диагностированы у 10,5% больных, из них мерцательная аритмия у 3 больных (26,7%). Поражения брахиоцефальных артерий (БЦА) по данным разных исследователей противоречиво, так по данным Jimenes et al поражения БЦА отсутствовали в группе контроля и у больных СКВ моложе 35 лет, в возрасте 35-45 лет выявлялись у 33,3% больных против 5% в группе контроля, старше 45 лет — 48% и 33,3% соответственно [11]. По нашим данным патология БЦА встречалась у 35,1% больных женщин СКВ, из них стенозирующие поражения БЦА крайне редко у 1,9%. Такой традиционный фактор риска, как сахарный диабет встречался значительно реже — у 2,1%.

Важным представляется отметить, что изучая факторы риска, влияющие на развитие ЦВП у женщин, больных СКВ имеются также и нестандартные факторы риска, которые необходимо учитывать при прогнозировании развития ЦВП и тактики ведения таких больных. Нами были изучены частота и структура ОНМК в зависимости от тяжести, активности, длительности СКВ (рис. 4, 5 и 6).

Наличие вторичного АФС также является часто встречающимся фактором риска развития ОНМК у женщин, больных СКВ. В нашем исследовании ОНМК с АФС встречались в 29% случаев, а без АФС в 71%. Распределение структуры ОНМК в зависимости от наличия АФС представлена на рис. 7

Таким образом, ЦВП у женщин, больных СКВ развивается достаточно часто, в структуре ЦВП преобладают острые церебральные ишемии, а также дисциркуляторная энцефалопатия I стадии. Важными факторами риска в развитии ЦВП оказались не только традиционные, но и специфические факторы риска, характерные только для больных СКВ, что необходимо учитывать при прогнозировании развития ЦВП и тактики ведения таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беккер Г.Т. Нейролюпус. Морфологические изменения в мозге // Журнал невропатол. и психиатрии имени С.С. Корсакова. — 1980. — №12. — С. 1770-1774.
2. Иванова М.М. ЦНС-люпус: проблемы и достижения (результаты 10-летнего клинико-инструментального исследования) // Терапевтический архив. — 2001. — №5. — С. 25-29.
3. Калашикова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. — М.: Медицина, 2003. — 256 с.
4. Калашикова Л.А., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. и др. Антитела к фосфолипидам и ишемические нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте // Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1997. — № 6. — С. 59-65.
5. Калашикова Л.А., Насонов Е.Л., Кошелева Н.М., Решетняк Т.М. Сосудистые головные боли и антитела к фосфолипидам. // Патология и фармакология боли (экспериментальные и клинические аспекты): Тез. докл. I конференции Российской ассоциации по изучению боли (19-21 окт. 1993 г.). — М., 1993. — С. 84.
6. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. — М.: Литтерра, 2004. — 440 с.
7. Насонова В.А. Системная красная волчанка. — М.: Медицина, 1972. — 230 с.
8. Спиринов Н.Н. Нейромоторный аппарат, вегетативная нервная система и неспецифические структуры головного мозга при системных васкулитах: Дисерт. ... д-ра мед. наук. — Ярославль, 1994. — 280 с.
9. Яхно Н.Н., Штудман Д.Р. Болезни нервной системы: Рук-во для врачей. — М.: Медицина, 2001. — 744 с.
10. Formiga F, Meco J.F, Pinto X., et al. Lipid and lipoprotein levels in premenopausal systemic lupus erythematosus patients Lupus 2001; 10:359-363.
11. Jimenes S., Garcia-Criado M.A., Tassies D. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. Rheumatology 2005; 44(6): 756-761.
12. Petri M., Spence D., Bone L.R., Hochberg M.C. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. Medicine (Baltimore) 1992; 71(5): 291-302.
13. Urowitz M., Gladman D., Bruce I. Atherosclerosis and Systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 2000; 2: 19-23.

Информация об авторах: 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118, неврологическое отделение
Клинической больницы №1 г. Иркутска, e-mail: dinalf@bk.ru
Файзулина Дина Леонидовна — врач-невролог, аспирант,
Шпрах Владимир Викторович — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ПЛОТНИКОВА Ю.К., ПОНОТОВА Л.В., МАЛОВ И.В. — 2012
 УДК: 616.98-097-022-084:578.828Н1V

МОДЕЛИРОВАНИЕ СОЦИОЛОГО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА КАК ОСНОВЫ ЭФФЕКТИВНОГО УПРАВЛЕНИЯ ТЕРРИТОРИАЛЬНОЙ СИСТЕМОЙ БОРЬБЫ И ПРОФИЛАКТИКИ ВИЧ/СПИД ЗАБОЛЕВАНИЯ

Юлия Кимовна Плотникова^{1,3}, Лада Витальевна Понотова², Игорь Владимирович Малов³
 (1Иркутский областной центр профилактики и борьбы со СПИД и инфекционными заболеваниями, гл. врач — к.м.н., Ю.К.Плотникова; 2Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области, руководитель — А.Ф. Щербатов; 3Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. Применение нечеткой логики антонимов позволяет не только соединить воедино отдельные разрозненные результаты мониторинга за ВИЧ/СПИД заболеванием (медико-социологический, иммунологический, эпидемиологический и др.), но создать оптимальную модель управления процессами борьбы и профилактики.

Ключевые слова: ВИЧ/СПИД заболевание, моделирование, управление, логика антонимов, профилактика.

MODELLING THE SOCIOLOGICAL AND EPIDEMIOLOGICAL RISK AS THE BASE FOR EFFECTIVE MANAGEMENT OF TERRITORIAL SYSTEM OF STRUGGLE AND PREVENTIVE MEASURES AGAINST HIV/AIDS DISEASE

Y.K. Plotnikova^{1,3}, L. V. Ponotova², I. V. Malov³
 (1Irkutsk Regional Center for Preventive Measures and Struggle with AIDS and infectious diseases; Department of Federal Agency of Supervision in sphere of protection of the rights of consumers and well-being of a person in the Novosibirsk Region; 3Irkutsk State Medical University)

Summary. Application of indistinct logic of antonyms allows not only to connect together separate isolated results of monitoring for HIV/AIDS disease (medical and sociological, immunological, epidemiological, etc.), but to create optimum model of management of struggle and preventive maintenance processes.

Key words: HIV/AIDS disease, modelling, management, logic of antonyms, preventive maintenance.

Сегодня многие инфекционные заболевания являются междисциплинарной проблемой. Процессы глобализации привели к тому, что ряд инфекций (например, ВИЧ-инфекция), стали приобретать характер пандемии [2, 3, 4, 5, 6, 10].

Показатель распространенности ВИЧ-инфекции в Иркутской области превышает российский показатель в 3,5 раза, а число больных в Иркутской области на 01.01.2009 года составляет 25 625 человек. Среди территорий Сибирского Федерального округа по показателям распространенности Иркутская область занимает первое место (40,6 % выявленных случаев ВИЧ-инфекции).

В этой связи, одним из решений рассматриваемой проблемы будет являться создание моделей эффективного управления предотвращения распространения генерализованной эпидемии ВИЧ/СПИД заболевания,

как в России, так и в отдельно взятом субъекте РФ, с использованием медико-социологических исследований и проектирования [7, 9].

Цель работы: разработать модель эффективного управления процессами профилактики и борьбы со ВИЧ/СПИД заболеванием на региональном уровне с применением логики антоним.

Материалы и методы

Риск возникновения и распространения той или иной инфекции, напрямую зависит не только от активности эпидемического процесса инфекционного заболевания и социальных показателей окружающей среды, но и эффективности управления данными процессами. Поэтому эти две группы параметров были взяты за основу.

Процесс распространения инфекции в простейшем варианте может быть представлен в виде эстафеты, участник которой сначала «принимает» возбудителя заболевания, затем «передает» его следующему. При этом каждое очередное заражение обуславливается участием трех обязательных звеньев, связанных между собой в определенной последовательности и составляет непрерывную цепь, которая является не чем иным, как эпидемический процесс [8].

Следовательно, рассматривая социолого-эпидемиологический риск как некую систему медико-социальную систему, ее можно разложить на составляющие. К показателям 1-го уровня можно отнести — опасность источника инфекции, риск передачи инфекции, эффективность системы надзора, граф-модель социолого-эпидемиологического риска ВИЧ/СПИД заболевания. Соответственно, исходя из цели проводимого исследования опреде-



Рис. 1. Граф-модель социолого-эпидемиологического риска ВИЧ/СПИД заболевания.

Пример, построения структуры показателей оценки социолого-эпидемиологического риска ВИЧ/СПИД заболевания

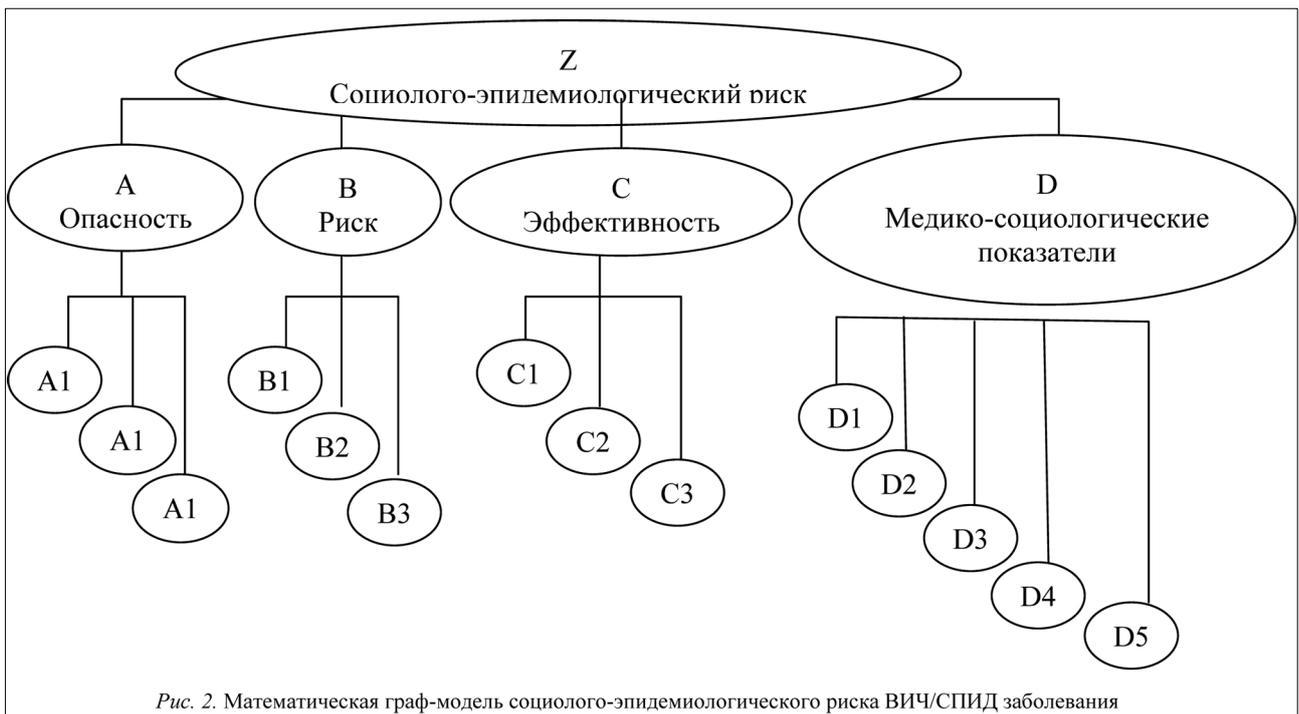
№	Показатели 1-го уровня	Условн. обознач	Весовой коэфф-т	Показатели 2-го уровня	Условн. обознач	Весовой коэфф-т	Шкала оценки
1.	Опасность инфекции	A	K1=0,21	Вид	A1	K11=0,2	4 — максимальное 3 — выше среднего 2 — среднее 1 — минимальное 0 — отсутствие разнообразия
4.	Медико-социологические показатели	D	K4=0,29	Полнота данных медико-социологического и эпидемиологического мониторинга	D1	K41=0,18	4 — отсутствует 3 — минимальная 2 — средняя 1 — выше средней 0 — максимальная
				Обеспеченность медицинскими ресурсами (финансирование и т.д.)	D2	K42=0,22	4 — отсутствует 3 — минимальная 2 — средняя 1 — выше средней 0 — максимальная
				Обеспеченность ресурсами (медицинскими специалистами)	D3	K43=0,14	4 — отсутствует 3 — минимальная 2 — средняя 1 — выше средней 0 — максимальная
				Эффективность взаимодействия с другими медицинскими и общественными системами занимающихся профилактикой и борьбой со СПИДом	D4	K44=0,11	4 — отсутствует 3 — минимальная 2 — средняя 1 — выше средней 0 — максимальная
				Полнота проводимых социальных, медико-социологических и эпидемиологических мероприятий ориентированных на профилактику и борьбу со СПИДом	D5	K45=0,24	4 — отсутствует 3 — минимальная 2 — средняя 1 — выше средней 0 — максимальная

лены показатели 2-го уровня, которые характеризуют сущность каждого из показателей 1-го уровня (рис. 1). При этом модель объекта исследования строится на основе понимания причинно-следственных связей между различными показателями, характеризующими объект. Получается так «рыбий скелет», который дает наглядное представление не только о тех составляющих, кото-

рые влияют на объект исследования, но и о причинно-следственных связях этих составляющих.

Построение математической модели социолого-эпидемиологического риска можно свести к следующему:

1. Пусть Z — социолого-эпидемиологический риск, H[Z] — комплексная оценка социолого-эпидемиологического риска.



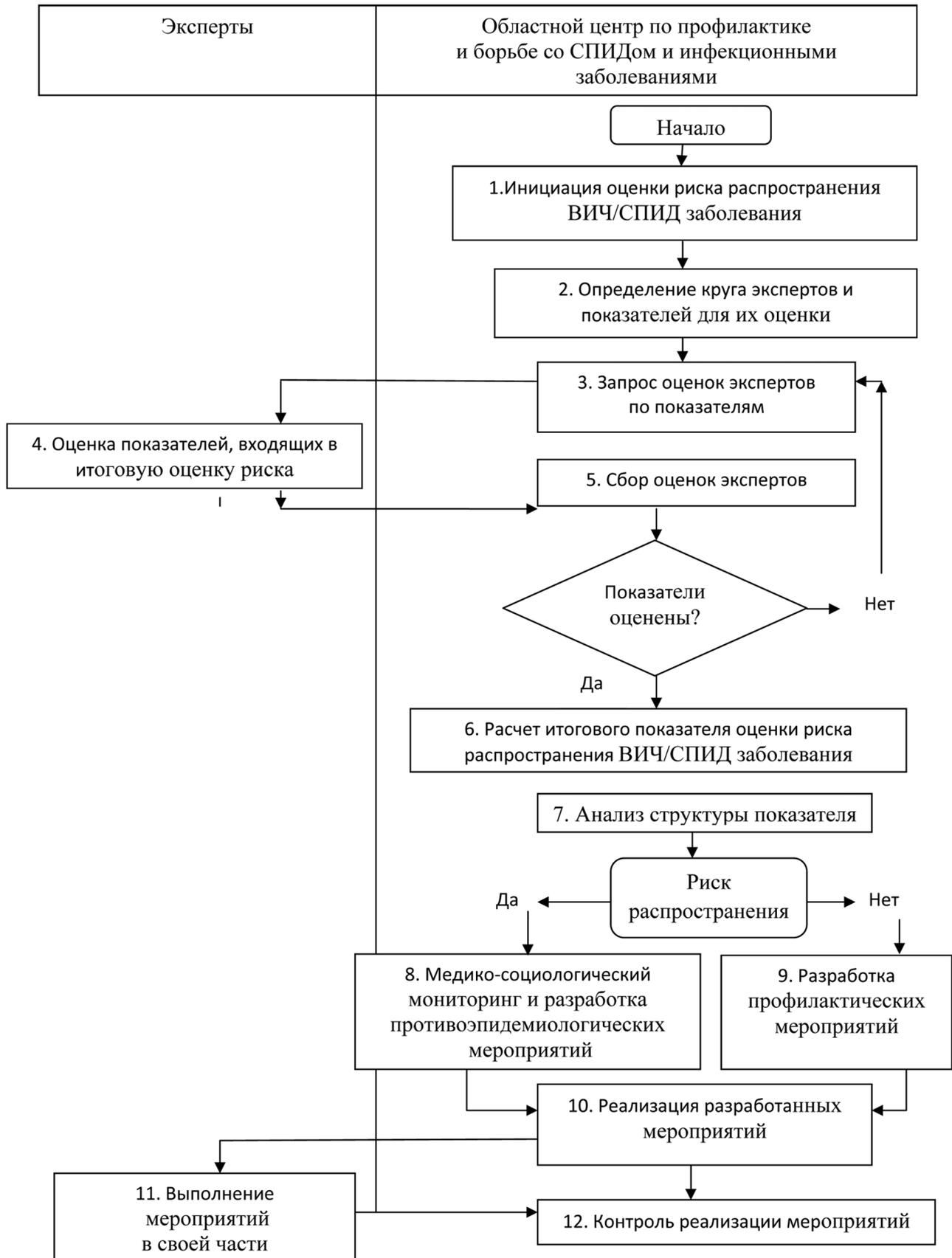


Рис. 3. Алгоритм расчета и применения показателя оценки социолого-эпидемиологического риска ВИЧ/СПИД заболевания распространения ВИЧ-инфекции, основанный на экспертной оценке

2. Составляющие социолого-эпидемиологического риска обозначим прописными буквами латинского алфавита. Например, А, В, С, D. Соответственно, оценки составляющих Н[A], Н[B], Н[C], Н[D].

3. Измеряемые параметры обозначим как А1, А2..., В1, В2... т.д. и т.п.

4. Составляющие социолого-эпидемиологического риска свяжем между собой либо «тесно», либо «слабо» с помощью двухместных операторов ЛА γ и β .

Задача состоит в том, какие части системы считать как связанные между собой «тесно» либо «слабо». Она решается творчески с учетом целей, понимания исходной задачи оценки объекта исследования, объема располагаемой информации об объекте, глубины расщепления объекта на составляющие и т.д. И все это базируется на ассоциациях между абстрактной моделью и реальным объектом исследования в сознании ЛПР или экспертов [1].

Пример «слабой» связи. Опасность ВИЧ-инфекции (А, показатель 1-го уровня) можно определить как: распространенность (А1), пораженность (А2), эффективность (А3). Показатель опасности источника инфекции будет тем больше, чем больше каждый из его показателей. Отсутствие одного из показателей не приведет к исчезновению опасности источника инфекции, а лишь уменьшит ее.

Пример «тесной» связи. Итоговая оценка риска инфекции определяется показателями уровней (А, В, С, D) (рис. 2). Оценка максимальна тогда, когда максимальна оценка каждого из показателей. В случае обнуления одного из показателей риск распространения инфекции будет отсутствовать. Необходимо учесть, что оценка эффективности системы медико-социологического и эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией носит обратный характер — чем эффективнее система, тем меньше риск распространения инфекции. То есть оценка будет тем меньше, чем эффективнее система (табл. 1).

Каждому из показателей (группе показателей) ставится в соответствие определенный весовой коэффициент K_{ji} (j — иерархический уровень ($j = 1, 2, \dots, m$), i — число составляющих, лежащих на j -м уровне ($i = 1, 2, 3, \dots, n$)), учитывающий важность для комплексной оценки. Весовые коэффициенты для каждого показателя одного уровня устанавливает ЛПР или эксперт [1]. Вычисление значения комплексного показателя социолого-эпидемиологического риска СПИДа, принятого за эталон, производится при подстановке в качестве исходных данных эталонных оценок показателей 2-го уровня (медико-социологических показателей), в нашем случае «4» (максимальный показатель по всем уровням). То есть в данном случае риск распространения ВИЧ-инфекции будет максимальным:

$$\text{ИОР} = \text{ОР}_{\phi} / \text{ОР}_{\text{э}} \cdot 100\%, \text{ где}$$

ИОР — итоговая оценка социолого-эпидемиологического риска распространения СПИДа; ОР_{ϕ} — фактическая оценка риска (Н[Z]); $\text{ОР}_{\text{э}}$ — эталонная оценка риска.

Результаты и обсуждение

Алгоритм расчета и применения показателя оценки риска распространения ВИЧ/СПИД заболевания для оптимизации медико-социологических, профилактических и противоэпидемических мероприятий представлен на рис. 3.

Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями инициирует оценку риска возникновения и распространения ВИЧ-инфекции. Далее определяется круг экспертов и проводится их опрос по разработанным показателям (рис. 3 — шаги 1-3).

Эксперты производят оценку параметров 2-го уровня по разработанной шкале на основе имеющихся у них знаний о предметной области, опыта и интуиции (рис. 3 — шаг 4):



Рис. 4. Модель социолого-эпидемиологического риска контроля за ВИЧ/СПИД заболеванием

- указание существа изучаемой проблемы и мотивов обращения к данному лицу в качестве специалиста;
- оценка уверенности в заключении (мнении эксперта);
- сведения, подтверждающие компетентность эксперта: область знаний, стаж в этой области, квалификация;

Министерство здравоохранения Иркутской области в лице Областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями инициирует оценку риска возникновения и распространения, эффективности медико-социологических программ борьбы со ВИЧ/СПИД заболеванием.

Далее определяется круг экспертов и проводится их опрос по разработанным показателям (см. табл. 1, рис. 3 — шаги 1-3).

Эксперты производят оценку параметров 2-го уровня по разработанной шкале на основе имеющихся у них знаний о предметной области, опыта и интуиции (рис. 4 — шаг 4). Для получения фактической оценки риска распространения ВИЧ-инфекции в качестве экспертов рекомендуется выбрать вирусологов, эпидемиологов, врачей различных специальностей и др. Кроме того, необходимо проанализировать оценки показателей 2-го уровня (рис. 3 — шаг 7). Выделяются показатели, имеющие максимальную оценку риска по мнению

При разработке медико-социологических и/или противоэпидемических и/или профилактических мероприятий они должны быть направлены на снижение риска по этим показателям. То есть речь идет о разработке адекватных профилактических мероприятий (рис. 3 — шаги 8, 9). Мероприятия проводятся совместно с заинтересованными службами и учреждениями, в которые также могут входить эксперты (рис. 3 — шаги 10, 11). Контроль за реализацией мероприятий осуществляет Областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Министерство здравоохранения Иркутской области (рис. 3 — шаг 12).

Таким образом, преимущество такого подхода заключается в следующем:

- во-первых, становится возможной количественная оценка социолого-эпидемиологического риска возникновения и распространения ВИЧ/СПИД заболевания;
- во-вторых, нет необходимости в ограничении числа анализируемых показателей, т.е. возможность применения методики и для других групп инфекций, других нозологий;
- в-третьих, использование аксиоматики логики антонимов позволяет учесть все многообразие свойств рассматриваемого объекта (социолого-эпидемиологического риска).

Рассмотренная нечеткая логика антонимов позволяет на основе мнения экспертов соединить воедино отдельные разрозненные результаты мониторинга за ВИЧ/СПИД заболеванием (медико-социологический, иммунологический, эпидемиологический и др.) и на-

учно обосновать критерии оценки профилактики и борьбы, что в рамках процессного управления способствует гармонизации и повышению эффективности надзора за данной социально-значимой инфекцией (рис. 4).

ЛИТЕРАТУРА

1. Копанева И.Н. Мониторинг и управление качеством процесса производства с применением логики антонимов: Автореф. дис. ... канд. техн. наук. — СПб., 2002. — 20 с.
2. Онищенко Г.Г. Контроль за инфекционными заболеваниями — стратегическая задача здравоохранения России в XXI веке // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — №6. — С. 4-16.
3. Онищенко Г.Г. Сохранение здоровья нации — борьба с инфекционными и паразитарными заболеваниями // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2007. — №5. — С. 4-9.
4. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Савченко И.Г. Эпидемиология ВИЧ-инфекции в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2001. — №5. — С. 4-12.
5. Покровский В.И. Эволюция инфекционных болезней в России в XX век — М.: Медицина, 2003. — 664 с.

6. Покровский В.И. Эпидемиологический подход и причинная обусловленность болезней человека // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2005. — № 6. — С. 4-8.
7. Решетников А.В. Социология медицины: Введение в научную дисциплину: рук-во для медицинских вузов. — М.: Медицина, 2002. — 976 с.
8. Черкасский Б.Л. Учение об эпидемическом процессе. — М., 2000. — 175 с.
9. Чураков А.Н. Методология и методика разработки компьютерных систем в социологии: автореф. дисс. ... канд. социол. наук — М.: МГИМО (У) МИД РФ, 1998. — 22 с.
10. Bean-Mayberry B, Kloser P, Cowan J. Viral hepatitis in HIV-positive men and women with an injecting drug use (IDU) history // Int. Conf. AIDS. — 2000. — Abstract no Tu.C. 2541. — P. 358.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. М.Конева, 90, ГОЗ «Иркутский областной центр профилактики и борьбы со СПИД и инфекционными заболеваниями», тел./факс: +3(3952)30-85-57, e-mail:plot18@mail.ru;
Плотникова Юлия Кимовна — главный врач, ассистент кафедры, к.м.н.,
Понотова Лада Витальевна — заместитель начальника отдела;
Малов Игорь Владимирович — ректор, заведующий кафедрой, д.м.н., профессор.

© ПИСАРЕВА Л.Ф., ОДИНЦОВА И.Н., АНАНИНА О.А., ПАНФЕРОВА Е.В., КЛИМОВА И.Д., ШИВИТ-ООЛ А.А. — 2012
УДК 618.19-006.6-036.22 (571.1/.5+571.6)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В РЕГИОНЕ СИБИРИ И ДАЛЬНОГО ВОСТОКА

Любовь Филипповна Писарева¹, Ирина Николаевна Одинцова¹, Ольга Александровна Ананина¹, Елена Владимировна Панферова², Ирина Дмитриевна Климова², Алефтина Апрельевна Шивит-оол³
(¹НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск, директор — член корр. РАМН, проф., д.м.н. Е.Л. Чойнзонов, лаборатория эпидемиологии, зав. — к.м.н. И.Н. Одинцова; ²Иркутский областной онкологический диспансер, гл. врач — проф., д.м.н. В.В. Дворниченко, отделение маммологии, зав. — к.м.н. Е.В. Панферова, ³Республиканский онкологический диспансер Минздрава Республики Тыва, г. Кызыл, гл. врач — к.м.н. А.А. Шивит-оол)

Резюме. Рак молочной железы (РМЖ) является одной из основных локализаций среди злокачественных опухолей у женщин региона Сибири и Дальнего Востока. В структуре заболеваемости он занимает первое место с удельным весом 19,7%, показатель заболеваемости составляет 42,0 на 100 тыс. женского населения. При сохранении выявленных тенденций роста в 2017 г. показатели могут увеличиться на 18,4% по сравнению с уровнем 2008 г. Выделены территории повышенного и пониженного риска. Особенности распространения заболевания в определенной степени обусловлены различиями в демографических характеристиках популяций. На уровень заболеваемости РМЖ в популяции оказывают влияние показатели продолжительности жизни (22,9%), рождаемости в фертильном возрасте (19,4%), миграции (18,0%), смертности в трудоспособном возрасте (14,6%) и разводимости (7,4%).

Ключевые слова: рак молочной железы, медико-демографическая ситуация, Сибирь и Дальний Восток.

BREAST CANCER PREVALENCE AND MEDICAL-DEMOGRAPHIC SITUATION IN THE REGIONS OF SIBERIA AND THE RUSSIAN FAR EAST

L.F. Pisareva¹, I.N. Odintsova¹, O.A. Ananina¹, E.V. Panferova², I.D. Klimova², A.A. Shivit-ool³
(¹Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk; ²Irkutsk Regional Cancer Center, Irkutsk; ³Republic Cancer Center, Tyva Republic, Kyzyl)

Summary. Breast cancer is the most common malignant localization in women including 19.7% of all cancer cases in Siberia and the Russian Far East with incidence rate 42 per 100,000 of female population. Breast cancer incidence is expected to grow by 18.4% by 2017 in comparison with 2008. The territories of decreased and increased risks for breast cancer have been established. Breast cancer incidence is related to some extent to differences in demographic characteristics. Such rates as life-span (22.9%), birth in childbearing age (19.4%), migration (18.0%), death at the age when patient is able to work (14.6%), and divorce (7.4%) influence on the breast cancer incidence.

Key words: breast cancer, medical-demographic situation, Siberia, Russian Far East.

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из актуальных медико-социальных проблем современной онкологии за счёт распространённости и психологических аспектов, связанных с проблемами социальной

адаптации [1, 5]. В мире ежегодно регистрируется более 1,3 млн. случаев заболевания. Данная форма опухоли относится к тем ракам, в отношении которых в последние десятилетия сохраняются тенденции роста

показателей заболеваемости как в развитых (1,0-2,0% в год), так и в развивающихся странах. В 2015 г. прогнозируется рост числа заболевших до 1,6 млн. [14]. Важна эта проблема для России и региона Сибири и Дальнего Востока, занимающего около 66,4% от площади РФ, на территории которого проживает более 13,8 млн. женщин (01.01.2009 г.) [3, 13]. Очевидно, что здоровье населения формируется в определенных демографических условиях, учет которых позволяет более полно оценить причину распространения тех или иных заболеваний, и, в частности, злокачественных новообразований [9].

Цель исследования: изучить взаимосвязь между основными медико-демографическими показателями и уровнем заболеваемости РМЖ женского населения региона Сибири и Дальнего Востока.

Материалы и методы

Исследование распространенности РМЖ проводилось в регионе Сибири и Дальнего Востока, в 20 его административных субъектах (без Чукотского АО). Информационной основой послужили данные официальной отчетной документации областных, краевых и республиканских онкологических диспансеров (контрольные карты, форм №7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» за 1994-2008 гг.). Оценка демографической ситуации в регионе проводилась согласно данным демографических ежегодников России за 1998 г., 2000-2009 гг. [3].

Анализ онкоэпидемиологической ситуации осуществлялся по экстенсивным, интенсивным, стандартизованным показателям заболеваемости [12].

Интенсивный показатель (ИП) рассчитывался делением общего числа случаев заболевания (R) на численность населения (N) и умножением на 100 тыс.:

$$\text{ИП} = \frac{R \cdot 100000}{N}$$

Повозрастной показатель (a_i) для i -й возрастной группы определялся делением числа случаев в возрастной группе (r_i) на соответствующую численность населения (n_i) и умножением на 100 тыс.:

$$a_i = \frac{r_i \cdot 100000}{n_i}$$

Стандартная ошибка показателя (s.e.) рассчитывалась как

$$\text{s.e.} = \sqrt{\frac{\text{ИП} \cdot (100000 - \text{ИП})}{N}}$$

Стандартизованный показатель (СП) вычислялся прямым методом с использованием мирового стандарта:

$$\text{СП} = \frac{\sum_{i=1}^A a_i \cdot w_i}{\sum_{i=1}^A w_i}$$

где w_i — численность возрастной группы i стандартного населения ($i=1, 2, 3 \dots A$), a_i — повозрастной показатель соответствующей возрастной группы.

Для расчета прогностических уровней заболеваемости построено уравнение линейной регрессии (выравнивание динамического ряда методом наименьших квадратов).

Для выявления влияния демографических показателей на уровень заболеваемости РМЖ и взаимосвязи между показателями, характеризующими состояние онкологической службы, проводился парный корреляционный анализ и построение линейной регрессионной модели. Выявленная мера связи выражалась уравнением вида:

$$Y = a + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 \dots + b_n X_n$$

где Y — результирующий признак; a — свободный член уравнения,

X_1, \dots, X_n — факторные признаки; b_1, \dots, b_n — коэффициенты регрессии.

Для определения степени тесноты связи результирующего признака Y со всем набором факторных признаков X_1, \dots, X_n рассчитывали коэффициент множественной корреляции (R). Так как модель множественной регрессии строилась для выборочной совокупности, значимость коэффициента множественной корреляции R проверялась с помощью F -критерия Фишера. При интерпретации вероятностной оценки результатов наблюдения учитывалось, что устанавливается не истинность полученного результата для какой-то обширной генеральной совокупности, а степень его закономерности, свободы от случайных воздействий [11].

Вклад фактора (X_i) в формирование показателя заболеваемости (Y) рассчитывался по формуле:

$$K_i = \frac{|\beta_i|}{\sum \beta_i} \cdot R^2 \cdot 100\%$$

где K_i — вклад соответствующего фактора (X_i), R^2 — коэффициент детерминации, β_i — стандартизованный коэффициент.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ «Excel 2003», «Statistica 8.0».

Результаты и обсуждение

РМЖ, является одной из основных локализаций среди злокачественных опухолей у женщин региона. С 1994 по 2008 г. зарегистрировано 113 440 случаев РМЖ, т.е. у каждой пятой больной злокачественными новообразованиями. Абсолютное число заболевших в 2008 г. в 1,5 раза больше, чем в 1994 г. Удельный вес РМЖ в структуре онкозаболеваемости женской популяции вырос с 18,1 до 19,7%. Высок этот показатель в Республике Хакасия (21,9%), Амурской области (21,9%), Хабаровском (21,6%) и Камчатском (21,4%) краях (РФ, 2008 г. — 20,0%). В наибольшей степени негативные последствия РМЖ актуальны для женщин трудоспособного возраста. В возрасте до 55 лет удельный вес заболевания в структуре онкопатологии у женщин составляет 24,8%, в 55-59 лет — 24,6%, в 60 лет и старше — 15,7%, т.е. фактически каждая четвертая злокачественная опухоль, выявляемая у женщин трудоспособного возраста, является опухолью молочной железы. Стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ по региону за период 2004-2008 гг. (средний показатель) составил 42,0±0,5 на 100 тыс. женского населения (‰_{0000}) и соответствовал таковому по РФ (2008 г. — 42,8) и в странах Центральной и Восточной Европы (в среднем 45,3 ‰_{0000}) [14]. Высокий уровень заболеваемости наблюдался в Томской (47,2±1,1 ‰_{0000}), Иркутской (46,4±0,7), Магаданской (45,8±2,8), Новосибирской (45,5±0,7) областях, Хабаровском (46,9±0,9) и Камчатском (45,5±2,0) краях, относительно низкий — в республиках Тыва (28,6±1,5), Саха (29,9±1,2), Бурятия (31,8±1,1), Алтай (34,3±2,5) и Хакасия (38,1±1,4) — территориях, где достаточно высока доля коренного населения. С 1994 по 2008 г. по региону заболеваемость РМЖ увеличилась на 31,3% (среднегодовой прирост 2,0%) (РФ — 1,7%). По прогнозу, при сохранении выявленных тенденций (рост заболеваемости в результате постарения населения и интегрирующего влияния комплекса факторов риска), заболеваемость РМЖ в 2017 г. может составить 50,7±0,2 ‰_{0000} , увеличившись по отношению к 2008 г. на 18,4%. Более высокая заболеваемость прогнозируется в Сибирском федеральном округе (55,1 ‰_{0000}), несколько ниже — на Дальнем Востоке (48,8 ‰_{0000}). По территориям прогнозируемый уровень варьирует от 34,0 ‰_{0000} — в Республике Саха (Я) до 61,1 ‰_{0000} — в Томской области.

Если не принимать во внимание в качестве аргументов последствия воздействия канцерогенных агентов, то вероятность возникновения рака следует рассма-

Демографические характеристики территорий Сибири и Дальнего Востока (2008 г.) [3]

Территории	Коэффициент на 1000 населения			Стандартизованный показатель заболеваемости, ‰
	Рождаемости в 15-49 лет	Брачности	Разводимости	
Российская Федерация	44,6	8,3	5,0	42,8
Республика Алтай	76,3	10,1	5,2	33,0
Республика Бурятия	60,8	8,3	4,3	31,1
Республика Тыва	82,9	8,7	2,0	33,5
Республика Хакасия	53,2	8,3	5,2	44,9
Алтайский край	45,7	8,4	5,3	42,5
Забайкальский край	57,8	8,5	5,0	41,8
Красноярский край	45,4	8,4	5,7	43,1
Иркутская область	53,7	8,1	4,9	41,8
Кемеровская область	47,7	8,9	5,5	42,3
Новосибирская область	45,9	9,6	6,0	47,7
Омская область	44,3	8,0	5,2	45,7
Томская область	44,6	9,2	5,4	42,7
Республика Саха (Я)	56,8	7,8	4,8	26,6
Камчатский край	43,5	9,5	6,8	43,1
Приморский край	42,3	8,7	5,3	40,2
Хабаровский край	44,4	8,9	5,8	47,2
Амурская область	47,1	8,5	5,8	46,8
Магаданская область	39,2	9,8	7,9	44,8
Сахалинская область	45,8	9,6	6,7	40,3
Еврейская АО	51,4	8,5	5,3	37,0

тривать, прежде всего, как функцию возраста. Максимального уровня показатели заболеваемости РМЖ достигают у женщин в возрасте 60-64 лет — 168,4±4,5, высоки они в 65-69 лет — 161,4±5,5, в 75 лет и старше их значение снижается — 131,7±3,7 ‰₀₀₀₀. Это положение имеет особое значение в настоящее время, поскольку рост заболеваемости РМЖ происходит на фоне демографического перехода — смены типов воспроизводства населения, одним из важнейших следствий которого является старение населения. По данным Госкомстата РФ за десятилетний период (с 01.01.1990 г. по 01.01.2009 г.) при снижении общей численности женского населения региона на 7,9% (СФО — на 4,8%, ДФО — на 16,1%, РФ — 2,9%), в его структуре сократилась доля лиц младше трудоспособного возраста (с 26,6 до 16,0%) и увеличился удельный вес лиц трудоспособного (с 54,9 до 58,8%) и старше трудоспособного возраста (с 18,6 до 25,2%). Согласно международным критериям, население страны считается старым, если численность лиц в возрасте 65 лет и старше превышает 7%, а в возрасте 60-лет и старше — 12%. На начало 2009 г. каждая четвертая жительница региона находилась в пенсионном возрасте (3,5 млн. человек).

Около 2/3 случаев рака молочной железы гормонозависимые, регуляция нормального роста молочной железы происходит под влиянием комплексного взаимодействия различных гормонов. При этом развитие заболевания связано не столько с увеличением или уменьшением концентрации отдельных гормонов в крови, сколько с нарушением ритма их выделения, с изменениями в нормальном соотношении этих гормонов в организме, с нарушением гормональной регуляции биохимических процессов в клетках и тканях молочной железы [6, 7, 10]. Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями может быть обусловлен изменившимся репродуктивным поведением женщин.

С 1990 по 1999 г. отмечалось снижение коэффициента рождаемости как в целом по региону, так и на отдельных его территориях, как в городе, так и на селе, с 2000 г. наметилась тенденция его роста (рис. 1).

Более высокая рождаемость наблюдается в сельской местности и на территориях с высокой долей коренного национального населения — в автономных округах и республиках Тыва, Саха (Я), Алтай, Бурятия и Забайкальском крае. Низкая рождаемость характерна для урбанизированных территорий и территорий Дальневосточного региона, для которых характерна высокая доля городского населения и выражен фактор миграции — в Камчатской, Магаданской областях (табл. 1).

При этом рождение ребенка откладывается на более поздний срок в связи с приоритетностью профессионально-карьерного роста для женщин с высоким уровнем образования. Так, в 1997 г. коэффициент рождаемости (родившиеся живыми на 1 000 женщин) в возрасте 25-29 лет в Сибирском федеральном округе (СФО) составил 66,7, в Дальневосточном (ДВФО) — 66,1 (РФ — 68,0), в 2008 г. — 94,1 и 89,0 (РФ — 91,0). В старших возрастных группах этот показатель увеличился еще значительнее, в возрасте 30-34 года в СФО в 1,9, в ДВФО — в 1,7 раза, в возрасте 35-39 лет — в 2,3 и 2,0 раза (РФ — в 1,8 и 2,3 раза соответственно). Снижается рождаемость у юных матерей в возрастах 15-19 лет. Происходит смещение структуры рождений по возрасту матери в сторону более старших возрастов, что способствует и сокращению многодетности.

Суммарный коэффициент рождаемости (СКР), представляющий число детей, рожденных в среднем одной женщиной, составлял в 2007 г. и 2008 г. в СФО 1,48-

1,59, в ДФО 1,49-1,52 (РФ — 1,40-1,49) (для обеспечения простого воспроизводства значение этого коэффициента должно составлять **не менее 2,1**). Рождаемость является аномально низкой даже на фоне проблемных, в демографическом отношении, европейских стран: величина СКР во Франции составляет 1,85, в Норвегии — 1,78, в Дании — 1,74, в Великобритании, Швеции и Нидерландах — 1,66 [8].

Проведенный нами корреляционный анализ показал наличие обратной линейной связи между показателем заболеваемости РМЖ и коэффициентом рождаемости в фертильном возрасте ($r = -0,72$; $p=0,05$).

Кроме того, важной причиной ограничения рождаемости является неустойчивость брачных связей. Чем выше количество разводов, тем ниже число рождений. Чем меньше детей в семье, тем в меньшей мере забота об их воспитании связывает, цементирует семью. Развод — это сильнейшее эмоциональное и психическое потрясение, которое не проходит бесследно и играет преимущественно негативную роль, в частности на изменение рождаемости. Во-первых, вследствие разводов уменьшается продуктивный период в жизни женщины. Во-вторых, в случае неудачного первого брака может намного отодвинуться время первого деторождения. В-третьих, неблагоприятные отношения в семье, предшествующие разводу, могут оказать отрицательное влияние на репродуктивные установки женщины. Высокий уровень разводимости является причиной нерегулярного и беспорядочного образа половой жизни женщин, высокого уровня гинекологической заболеваемости, поздних повторных браков, поздних первых родов и высокой доли внебрачных детей [2, 4]. Более высокая заболеваемость прослеживается на территориях с высокими коэффициентами разводимости — в Камчатском и Хабаровском краях, Магаданской

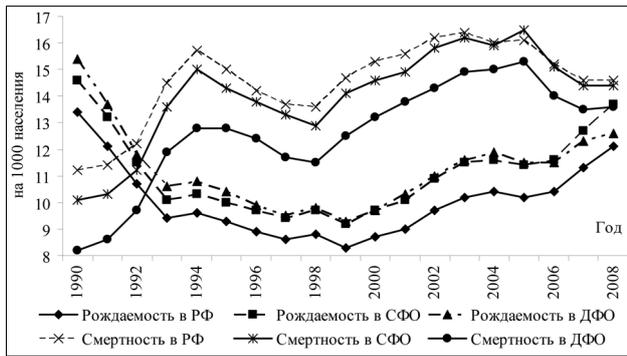


Рис. 1. Показатели рождаемости и смертности женского населения

и Сахалинской областях. Минимальные значения коэффициента были характерны преимущественно для национальных территориальных образований: республик Тыва, Алтай, Бурятия, Забайкальском крае и Иркутской области. Показано, чем больше число разводов в популяции ($r=0,574$; $p=0,05$), тем выше уровень заболеваемости РМЖ.

Несмотря на определяющую роль снижения рождаемости в причинах российской депопуляции, стоит отметить и крайне неблагоприятную динамику в отношении смертности, которая является одним из важнейших интегральных показателей состояния здоровья населения и зависит от влияния социальных и экологических факторов. Максимальный ущерб обществу наносит преждевременная смертность в трудоспособном возрасте. Для трудоспособного населения роль медицинских факторов намного ниже, чем для остальных возрастных групп, и определяющее значение имеют факторы образа жизни, условия труда, социальная инфраструктура и другие.

Отмечена обратная линейная зависимость между показателями заболеваемости РМЖ и смертностью женского населения в трудоспособном возрасте ($r=-0,5651$; $p=0,05$). Показатели заболеваемости РМЖ тем выше, чем ниже показатели смертности, это объясняется тем, что на территориях с высокими показателями смертности женщины погибают от других причин, не дожив до «ракового» возраста.

Комплексное воздействие социально-биологических факторов на жизнеспособность человека отражает показатель ожидаемой продолжительности жизни при рождении. Чем выше этот показатель, тем больше у женщин вероятность заболеть раком молочной железы. Средний возраст больных РМЖ в регионе составил 59,1 года (2004-2008 гг.) и он увеличился на 2,7 года по сравнению с 1994-1998 гг., что обусловлено статистически значимым ростом показателей заболеваемости с 50 лет, особенно в 65-69 (на 52,6%), 60-64 (на 49,0%) года и 75 лет и старше (на 47,8%). Соответственно на территориях с высокими показателями ожидаемой продолжительности жизни, отмечались и более высокие показатели заболеваемости РМЖ ($r=0,49$; $p=0,05$).

Россия постсоветского периода характеризуется радикальной сменой вектора миграционного движения. Особенно ярко об этом свидетельствуют процессы, происходящие в регионах Севера и Дальнего Востока. С 1926 г. по 1959 г. население Дальнего Востока за счет внутренней миграции выросло в три раза, тогда как население РСФСР за этот же период увеличилось лишь на 27%. В последующие десятилетия (60-80-е годы) миграционный приток увеличил население Дальнего Востока еще на 64%. В настоящее время миграционные процессы приобрели иную на-

правленность, идет отток населения из большинства территорий региона в европейские области России. Если доля Сибирского и Дальневосточного федеральных округов в 1989 г. составляла 19,7% в общей численности населения страны, то уже к началу 2004 г. она снизилась до 18,4%. В 2008 г. в СФО проживало на 4,8%, на Дальнем Востоке — на 16,1% жителей меньше, чем в 1989 г. Количество выехавших из региона за 1997-2008 гг. превышало численность прибывших на 587828 человек. Наибольший отток населения наблюдался из Дальневосточного региона. На его территории миграционный прирост за весь период исследования был отрицательным и составлял в 1998 г. — 64 616, в 2003 г. — 4946, в 2008 г. — 9199 человек. В СФО в 1998 г. он составил 6786, в 2003 г. — 1614, в 2008 г. — 5324 человека. Миграция — это не только простое механическое передвижение людей, но и сложный общественный процесс, затрагивающий многие стороны социально-экономической и культурной жизни целых народов. Она, прежде всего, оказывает большое влияние на демографические процессы, приводя к изменениям половозрастной и социальной структуры населения в районах, откуда мигранты уезжают и куда приезжают. На территориях, где отток населения превышает темпы воспроизводства, сокращается его численность, снижается рождаемость, так как мигрирует преимущественно молодое население, и, соответственно, увеличивается доля лиц старших возрастных групп.

Для определения меры выявленных связей между показателями заболеваемости РМЖ и основными демографическими характеристиками был проведен регрессионный анализ.

Получено следующее уравнение множественной линейной регрессии:

$$Y = -94,87 - 0,38 \times X_1 - 1,18 \times X_2 + 1,97 \times X_3 + 0,03 \times X_4 + 2,04 \times X_5,$$

$$R = 0,91, R^2 = 0,82, F = 5,60, p < 0,02911,$$

где: Y — показатель заболеваемости РМЖ, X_1 — коэффициент рождаемости женщин в фертильном возрасте, X_2 — коэффициент миграции, X_3 — коэффициент разводимости, X_4 — коэффициент смертности женщин в трудоспособном возрасте, X_5 — продолжительность жизни при рождении (лет), R — коэффициент множественной корреляции,

R^2 — коэффициент детерминации, F — критерий Фишера.

Наибольшее влияние на уровень РМЖ в популяции оказывают показатели продолжительности жизни (22,9%), рождаемости в фертильном возрасте (19,4%) и миграции (18,0%), меньшее — смертности (14,6%) и разводов (7,4%).

Таким образом, на территориях, характеризующихся низкими показателями рождаемости в фертильном возрасте, высокими коэффициентами разводимости и соотношения числа разводов на 1000 браков, низкой смертностью женщин в трудоспособном возрасте и более высокой продолжительностью предстоящей жизни есть основание ожидать повышенный уровень заболеваемости РМЖ. Репродуктивное поведение женщин, миграция, продолжительность жизни, постарение населения, определяя состояние демографической ситуации на территории, несомненно, находят своё отражение в показателях заболеваемости РМЖ. Региональные особенности распространения основных неинфекционных заболеваний в определенной степени обусловлены различиями в демографических характеристиках. Профилактика заболевания невозможна без учета региональной медико-демографической ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность // Маммология. — 2006. — №1. — С. 9-13.

2. Бохман Я.В., Бахидзе Е.В., Максимов С.Я. Фертильность и рак // Актуальные вопросы онкологии. — СПб., 1996. — С. 62-63.

3. Демографический ежегодник России: Стат. сб. / Росстат. — М., 1998, 2000 — 2009.
4. Демографический энциклопедический словарь / Под ред. Д.И. Валентей. — М.: Советская энциклопедия, 1985. — 607 с.
5. Комарова Л.Е. Скрининг рака молочной железы // Современная онкология. — 2002. — Т.4, № 2. — С. 83-86.
6. Летагин В.П. Первичные опухоли молочной железы: Практическое рук-во по лечению. — М.: Миклош, 2004. — 332 с.
7. Малыхина Т.В. Отдельные физиологические аспекты влияния гормонов на процессы в молочных железах // Вестник СамГУ — Естественнонаучная серия. — 2006. — №6/2 (46). — С. 178-187.
8. Мировая статистика здравоохранения. — Женева: ВОЗ, 2009. — 150 с.
9. Писарева Л.Ф., Бояркина А.П., Тахауов Р.М., Карпов А.Б. Особенности онкологической заболеваемости населения Сибири и Дальнего Востока. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 2001. — 411 с.
10. Семглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (профилактика и лечение). — Алматы, 2001. — 344 с.
11. Тихомиров Н.П., Дорохина Е.Ю. Эконометрика: Учебник. — М.: Экзамен, 2003. — 512 с.
12. Петрова Г.В., Грецова О.П., Старинский В.В. и др. Характеристика и методы расчета статистических показателей применяемых в онкологии. — М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2005. — 39 с.
13. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Кудерек Б.К. и др. Эпидемиологические особенности злокачественных новообразований молочной железы в регионе Сибири и Дальнего Востока. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 2006. — 208 с.
14. Cancer incidence in Five Continents, Vol. IX. / Ed. by D. Parkin, S. Whelan, J. Ferlay, L. Teppo, D. Thomas. — IARC. Sci publ. №160. — Lyon, 2009. — 897 p.

Информация об авторах: Писарева Любовь Филипповна — главный научный сотрудник, заслуженный деятель науки РФ, профессор, д.м.н.

Одинцова Ирина Николаевна — заведующая лабораторией, к.м.н.

Ананина Ольга Александровна — научный сотрудник, к.м.н.

Панферова Елена Владимировна — заведующая отделением, к.м.н.

Ирина Дмитриевна Климова — врач-онколог, Шивит-оол Алефтина Апрельевна — главный врач, к.м.н.

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© МАЛОВА И.О., КУЗНЕЦОВА Ю.А., КОГАН Г.Ю., КАРНОУХОВА О.Г. — 2012
УДК 616.992.282:[616.6+616.34]-07

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО УРОГЕНИТАЛЬНОГО КАНДИДОЗА В СОЧЕТАНИИ С КАНДИДОЗОМ КИШЕЧНИКА

Ирина Олеговна Малова, Юлия Александровна Кузнецова, Галина Юрьевна Коган, Ольга Геннадьевна Карноухова
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов;
кафедра дерматовенерологии ФПК и ППС, зав. — д.м.н., проф. И.О. Малова,
Центр лабораторной диагностики «Мечников», зав. — Г.Ю. Коган)

Резюме. В статье обсуждается сочетание хронического рецидивирующего урогенитального кандидоза (ХРУГТ) с кандидозом кишечника. Приведены результаты лабораторного исследования микрофлоры урогенитального и кишечного тракта 60 пациенток с ХРУГТ. В микрофлоре урогенитального тракта (УГТ) преобладали грибы *Candida albicans* — у 50 (83,3%) больных, *Candida krusei* выявлены у 9 (15,0%) больных, *Candida glabrata* — у 1 (1,7%). Все культуры грибов рода *Candida* были выделены из УГТ в концентрации более 10^3 КОЕ/мл. У 27 (90,0%) женщин, имевших сочетание кандидоза УГТ и кишечника, культуры *Candida spp.* были аналогичны выделенным из УГТ. Наиболее высокая чувствительность грибов, выделенных из УГТ и кишечника, констатирована к полиеновому антибиотику — нистатину.

Ключевые слова. Хронический рецидивирующий кандидоз урогенитального тракта, кандидоз кишечника.

MICROBIAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC RECURRENT UROGENITAL CANDIDIASIS IN COMBINATION WITH INTESTINAL CANDIDIASIS

I.O. Malova, I.A. Kuznetcova, G.I. Kogan, O.G. Karnoukhova
(Irkutsk State Medical University)

Summary. This article discusses the combination of Chronic Recurrent Urogenital Candidiasis (CRUC) and Intestinal Candidiasis (IC). The authors describes findings in urogenital tract microflora's samples from 60 women with CRUC. Among these samples, *Candida albicans* prevailed in 50 cases (83,3%), *Candida krusei* were revealed in 9 cases (15,0%), *Candida glabrata* was found in 1 case (1,7%). In all cases, the concentration of fungus *Candida* in microbial samples were more than 10^3 CGU/ml. In 27 samples from women who have a combination of CRUC and GIC, the species of *Candida* were the analogous type. All detected fungus are the most sensitive to Polyene antibiotic Nystatin.

Key words: Chronic Recurrent Urogenital Candidiasis, Intestinal Candidiasis.

Проблема урогенитального кандидоза (УГК) не теряет своей актуальности уже на протяжении многих лет. У 75% женщин хотя бы один раз в жизни бывает эпизод вульвовагинального кандидоза [3,8], и более чем у половины в течение жизни отмечаются повторные эпизоды [9]. Повышенное внимание к проблеме УГК обусловлено многими причинами, а именно, частым ре-

цидивированием воспалительного процесса, развитием осложнений, развитием резистентности к проводимому лечению.

УГК — заболевание, при котором происходит поражение слизистой оболочки мочеполовой системы дрожжеподобными грибами рода *Candida*. На полторы сотни известных видов *Candida* приходится около 20 видов

возбудителей кандидоза УГТ. *C. albicans* выделяется не менее чем у 80% пациентов с УГТ, но в последнее время имеется тенденция к увеличению доли видов *Candida non-albicans* как возбудителей УГТ. Они же чаще определяются при хроническом рецидивирующем течении воспалительного процесса [11].

Выделяют три клинических формы УГТ: **кандидозоносительство, острый УГТ, хронический УГТ.**

Кандидоносительство — состояние, характеризующееся колонизацией дрожжеподобными грибами слизистых оболочек урогенитального тракта в качестве сапрофитов при отсутствии симптомов заболевания.

Острый УГТ характеризуется признаками острого воспаления со стороны вульвы, влагалища, вторично — уретры. Выявляются гиперемия, отек наружных половых органов и стенок влагалища. Обильные выделения из влагалища часто носят творожистый характер. Появляются линейные трещины в области вульвы, эрозии, многочисленные эскориации. Основными симптомами заболевания являются зуд, жжение вульвы, зуд при мочеиспускании, диспареуния.

Хронический УГТ (УРУГК) характеризуется длительностью заболевания более двух месяцев, при этом выделяют две формы течения процесса:

— персистирующая, при которой симптомы заболевания сохраняются постоянно, немного уменьшаясь после лечения,

— рецидивирующая, при которой наблюдается 4 и более обострения в год.

Для хронического УГТ характерны застойная гиперемия и инфильтрация, атрофия слизистых оболочек УГТ. В воспалительный процесс вовлекаются кожа наружных половых органов, пахово-бедренных, перианальных складок. Выделения умеренные или скудные, сметано- или сливкообразные, реже творожистые, желтовато-белого цвета. Основными жалобами женщин являются: умеренный зуд, незначительное жжение, иногда болезненность наружных половых органов и болезненность при мочеиспускании; отмечается диспареуния [6].

Одной из наиболее актуальных проблем кандидоза УГТ сегодня является увеличение частоты формирования ХРУГК.

Известно несколько факторов предрасположенности организма к развитию рецидивирующего генитального кандидоза, и крайне редко удается выявить какую-либо одну причину, приводящую к стойкому рецидивированию патологического процесса. Доказано, что ХРУГК чаще возникает и труднее поддается лечению при эндокринных заболеваниях [7], при частом и длительном назначении антибиотиков широкого спектра действия [4,12], во время беременности [5], при ВИЧ-инфекции, приеме иммунодепрессантов [10], при приеме гормональных противозачаточных средств, при присоединении заболеваний вирусной и бактериальной этиологии, что ведет к дисбалансу условно-патогенной флоры [13], при частых спринцеваниях, использовании спреев, пены для ванн и женских прокладок [1].

В доступной литературе имеются данные, что при ХРУГК постоянным резервуаром грибов и источником реинфекции влагалища служит желудочно-кишечный тракт, так как грибы рода *Candida*, высеваемые из влагалища, почти всегда обнаруживаются в фекалиях, причем у большинства пациенток и влагалищные, и интестинальные штаммы идентичны [13]. У 48% женщин, страдающих ХРУГК, был диагностирован кандидоз кишечника [15].

Кандидоз кишечника (КК) — поражение его слизистой оболочки дрожжеподобными грибами рода *Candida*, протекающее чаще как неинвазивный дисбиотический процесс и реже — как инвазивное микотическое поражение. 31% всех дисбиозов кишечника характеризуется избыточным ростом *Candida spp.* [14].

Таблица 1
Клиническая характеристика пациенток с ХРУГК

Симптомы заболевания		Пациентки с ХРУГК (n=30)		Пациентки с ХРУГК+КК (n=30)		Критерий р
		абс	%	абс	%	
Зуд	Значительный	15	50,0	-	-	-
	Умеренный	5	16,7	5	16,7	0,719
Жжение		7	23,3	13	43,3	0,046
Диспареуния		22	73,3	25	83,3	0,069
Гиперемия НПО		18	60,0	15	50,0	0,059
Отек НПО		8	26,7	11	36,7	0,045
Инфильтрация НПО		5	16,7	28	93,3	0,059
Трещины в области НПО		2	6,6	16	53,3	0,061
Эскориации в области НПО		12	40,0	4	13,3	0,041
Влагалищные выделения	Обильные	-	-	25	83,3	-
	Умеренные	25	83,3	5	16,7	0,056
	Скудные	5	16,7	-	-	-

Диагноз дисбиоза кишечника с избыточным ростом грибов рода *Candida* устанавливают при наличии следующих критериев:

Рост *Candida spp.* свыше 1000 КОЕ/г при посеве кала. Лабораторно подтвержденный дефицит облигатной микрофлоры кишечника (концентрация в кале — ниже 10⁸ КОЕ/г).

Симптомы раздражения кишечника, особенно возникшие после терапии антибактериальными средствами [14].

Тем не менее, на сегодняшний день дискуссионным остается вопрос о связи УГТ и кандидоза кишечника. В зарубежной и отечественной литературе мы не нашли работ, в достаточной степени освещающих этот вопрос.

В связи с этим мы поставили перед собой цель проанализировать микробиологическую характеристику влагалища и кишечника, а также чувствительность выделенных грибов рода *Candida* к антимикотическим препаратам при ХРУГК у женщин репродуктивного возраста в сочетании с КК.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 60 пациенток в возрасте от 16 до 43 лет, давность заболевания составила от одного года до пяти лет. Первую группу составили 30 женщин с ХРУГК, вторую группу — 30 женщин с ХРУГК в сочетании с избыточным ростом *Candida spp.* в кишечнике (ХРУГК + КК).

Все женщины были обследованы в период обострения заболевания. Патологии со стороны эндокринной,

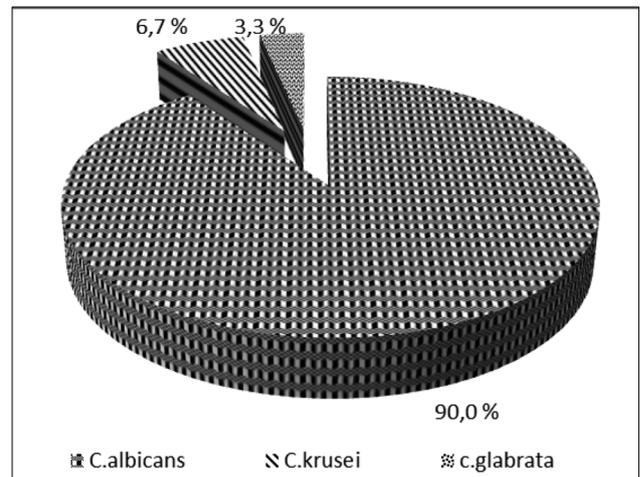


Рис. 1. Грибы *Candida spp.*, выделенные из влагалища пациенток с ХРУГК (n=30)

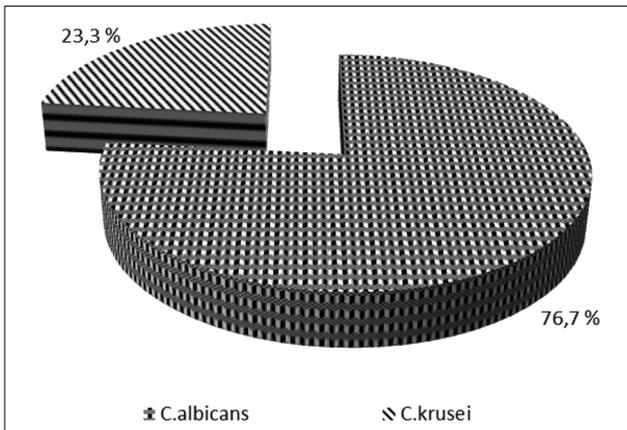


Рис. 2. Грибы *Candida spp.*, выделенные из влагалища пациенток с ХРУГК+КК (n=30)

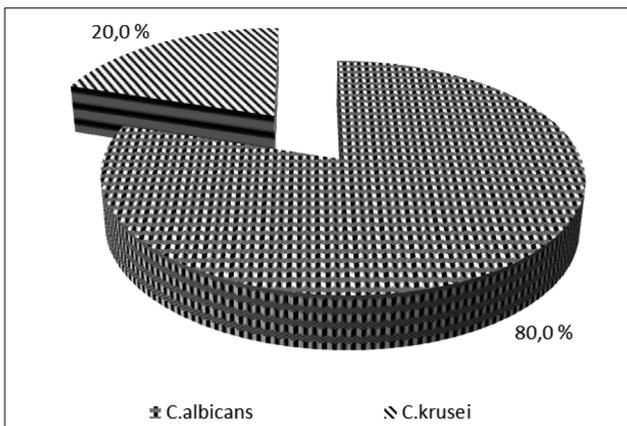


Рис. 3. Грибы *Candida spp.*, выделенные из кишечника пациенток с ХРУГК+КК (n=30)

мочевыделительной, нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем у пациенток не выявлено.

Материал для лабораторного исследования УГТ забирали из задне-бокового свода влагалища. Для анализа материала из кишечника исследовали кал, собранный утром в стерильную посуду, без клизм и слабительных.

Культуру грибов получали методом посева на среду Сабуро (производство Россия, г. Оболенск), вид грибов идентифицировали с помощью хромогенных сред HiMedia (Индия), антимикотическую чувствительность определяли диско-диффузионным методом к шести препаратам — нистатину, клотримазолу, флуконазолу, амфотерицину, итраконазолу, кетоконазолу.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных компьютерных программ Primer of Biostatistics (S. Glanz, 1999) с использованием z-критерия. Отличия сравниваемых показателей считали значимыми при $p < 0,05$ [2].

Результаты и обсуждения

Клиническая картина заболевания в группах сравнения различалась (табл.1). В клинической картине заболевания у пациенток 1 группы, с ХРУГК, в период обострения процесса преобладали островоспалительные симптомы со стороны мочевого тракта: значительно выраженный зуд, гиперемия наружных половых органов (НПО), нередко сопровождавшаяся отеком; у большинства — умеренные выделения из влагалища, у 40,0% пациенток — множественные эскориации, соответствующие интенсивному зуду. У пациенток 2 группы, с сочетанием ХРУГК с КК, в период обострения воспалительные симптомы чаще развивались на фоне значительно выраженного хронического воспаления:

инфильтрации (у 93,3% больных), множественных трещин (более, чем у половины больных) в области НПО. Жжение (у 43,3%), очевидно, прежде всего, обусловлено наличием трещин.

Большинство женщин 2 группы, кроме выше перечисленных субъективных симптомов, также предъявляли жалобы со стороны кишечника: тяжесть в области кишечника, флатуленцию, метеоризм (100% больных), неоформленный стул от 2 до 6 раз в сутки (73,3%), быструю утомляемость (10 — 33,3%), снижение аппетита (30%), запоры от 2 до 5 дней (26,6%), развитие аллергических реакций на продукты питания с клиническими проявлениями на коже (16,7%). В отличие от пациенток этой группы, только единичные женщины с ХРУГК предъявляли жалобы на снижение аппетита и утомляемость.

Мы проанализировали возможные причины развития ХРУГК у наших пациенток. 12 (40,0%) пациенток 1 группы и 10 (33,3%) — 2 группы начало болезни связывали с приемом гормональных пероральных контрацептивов. Почти три четверти (73,3%) женщин обеих групп практиковали ежедневное ношение тесного синтетического белья и ежедневное использование прокладок. Частое спринцевание было выявлено у 2 (6,6%) женщин 1 группы и 10 (33,3%) женщин 2 группы. У 5 (16,7%) женщин выявлено ВИЧ-инфицирование. Треть (33,3%) пациенток с ХРУГК + КК отметили развитие болезни после массивной антибиотикотерапии по поводу ИППП.

Микробиологическое исследование влагалищных выделений у женщин с ХРУГК показало, что у 27 (90,0%) пациенток 1 группы выделенные культуры были представлены *C. albicans*, у 2 (6,8%) — *C. krusei*, у 1 (3,4%) — *C. glabrata* (рис.1). У 23 (76,6%) пациенток 2 группы были идентифицированы *C. albicans*, у 7 (23,3%) — *C. krusei* (рис. 2). При лабораторном исследовании у женщин обеих групп титр грибов рода *Candida* в УГТ составил более 10^3 КОЕ/мл.

У 25 (83,3%) женщин 2 группы титр грибов рода *Candida* из кишечника составил 10^4 КОЕ/мл; у 5 — выше 10^4 КОЕ/мл. Выделенные из кишечника культуры были представлены *C. albicans* (у 24 человек — 80,0%), *C. krusei* — у 6 (рис.3).

Необходимо отметить, что у 27 (90,0%) женщин 2 группы из влагалища и кишечника были выделены идентичные культуры грибов: у 22 — *C. albicans*, у 5 — *C. krusei*. У 3 пациенток выделенные культуры не были идентичными: у двух сочетание *C. albicans* (кишечник) + *C. krusei* (вагиалище); у одной — *C. krusei* (кишечник) + *C. albicans* (вагиалище).

У всех культур, выделенных из кишечника и влагалища пациенток 2 группы, выявлена лецитиназа — фермент, разрушающий структуру слизи, что обеспечивает грибам более легкий доступ к клеткам слизистой оболочки влагалища. Наличие лецитиназы характеризует высокую степень патогенности культуры гриба. В то же время, лецитиназа была выявлена только у 5 культур грибов *Candida spp.*, выделенных из влагалища пациенток 1 группы.

Мы исследовали чувствительность выделенных культур *Candida spp.* к шести антимикотикам (табл. 2).

Все культуры *C. albicans*, выделенные из полового тракта пациенток 1 группы, были чувствительны к полиеновому антибиотику нистатину, 77,8% — к клотримазолу, 66,7% — к кетоконазолу. Чувствительность *C. albicans* к основным антимикотикам системного действия — флуконазолу и итраконазолу оказалась значительно ниже.

Одна культура *C. krusei* была чувствительна только к нистатину, вторая — к нистатину, клотримазолу, кетоконазолу, итраконазолу. Обе культуры были резистентны к флуконазолу и амфотерицину. Культура *C. glabrata* была резистентна только к одному антимикотику — амфотерицину.

Таблица 2

Чувствительность грибов *Candida albicans*, выделенных у пациенток с ХРУГК, к антимикотикам, %

Антимикотики	ХРУГК (n=27)		
	Влагалище	Влагалище (n=23)	Кишечник (n=24)
Нистатин	100	95,7	100
Клотримазол	77,8	82,7	75,0
Кетоконазол	66,7	74,0	66,7
Флуконазол	70,4	69,6	66,7
Итраконазол	70,4	60,7	62,5
Амфотерицин	55,6	47,8	33,3

Примечание: различий по чувствительности статистически не установлено.

Наиболее высокая чувствительность *C. albicans*, выделенных из влагалища женщин 2 группы, также отмечена к нистатину (95,7%), ниже — к клотримазолу (82,7%) на фоне более низкой чувствительности к системным антимикотикам (табл.2). Чувствительность *C. albicans*, выделенных из кишечника пациенток этой группы, была практически аналогичной (табл. 2).

У всех семи пациенток второй группы грибы *C. krusei*, выделенные из влагалища, были чувствительны к нистатину, у 3 — к кетоконазолу, у 2 — к клотримазолу, у 1 — к итраконазолу. У 5 из 6 женщин этой группы *C. krusei*, выделенные из кишечника, были чувствительны к нистатину, у 4 — к кетоконазолу, у 3 — к клотримазолу, у 2 — к итраконазолу.

Таким образом, основным этиологическим фактором при ХРУГК остается *C. albicans* (у 90,0% больных), доля *C. non-albicans* (*C. krusei* и *C. glabrata*) составила 10,0%. Анализ микробиологической картины у женщин с ХРУГК в сочетании с кандидозом кишечника показал, что у 90,0% пациенток из влагалища и кишечника выделялись идентичные грибы рода *Candida*: у 22 — *C. albicans*, у 5 — *C. krusei*. Констатирована наибольшая чувствительность *C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata* к антимикотику для местного применения — нистатину на фоне более низкой чувствительности к системным антимикотикам. Чувствительность культур *Candida spp.*, выделенных из влагалища и кишечника, была практически одинаковой, что позволяет применять для одновременной санации мочевого тракта и кишечника один антимикотик.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бингем Дж.С. Что делать, если у пациентки рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз? // Инфекции, передаваемые половым путем. — 2000. — №1. — С. 5-8.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
3. Кисина В.И. Первичный и рецидивирующий кандидозный вульвовагинит: кагеноз, терапия, профилактика // Гинекология. — 2003. — №5 (5). — С.185-187.
4. Краснополяский В.И., Серова О.Ф., Зароченцева Н.В. Лечение и профилактика хронического вагинального кандидоза на фоне инфекций, передающихся половым путем // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2003. — №6. — С. 53-57.
5. Куперт А.Ф. Кандидозный вульвовагинит и беременность. — Иркутск, 2008. — 144 с.
6. Логутова Л.С., Гаспарян Н.Д., Горенкова О.С. и др. Противорецидивный эффект различных антимикотических препаратов местного действия // Акушерство и гинекология. — 2008. — №3. — С. 53-56.
7. Мельниченко Г.А., Калашишкова М.Ф., Рашидова Е.Ю. Эффективность препарата микосист при лечении кандидозного вульвовагинита у больных, страдающих сахарным диабетом // Акушерство и гинекология. — 2006. — №3. — С. 42-45.
8. Мирзабалаева А.К. Инфекционные вульвовагиниты: клиническая проблема и пути ее решения // Акушерство и гинекология. — 2005. — №6. — С.51-55.
9. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз — современные пути решения проблемы // Трудный пациент. — 2006. — №9. — С.33-36.
10. Савичева А.М. Диагностика и лечение урогенитального кандидоза // Трудный пациент. — 2006. — №9. — С.36-39.
11. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей. — 2-е изд. — М.: БИНОМ, 2008. — 480 с.
12. Серова О.Ф., Краснополяский В.И., Туманова В.А., Зароченцева Н.В. Современный подход к профилактике вагинального кандидоза на фоне антибактериальной терапии // Вестник дерматологии и венерологии. — 2005. — №4. — С.47-50.
13. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Кандидозный вульвовагинит: взгляд на проблему // Гинекология. — 2005. — Т. 7. №1. — С. 31-36.
14. Шевяков М.А. Диагностика и лечение кандидоза кишечника // Терапевтический архив. — 2003. — №11. — С.77-79.
15. Fong I. W. The rectal carriage of yeast in patients with vaginal candidiasis // Clin. Invest. Med. — 1994. — V. 17 (5). — P. 426-431.

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, Малова Ирина Олеговна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой; Кузнецова Юлия Александровна — аспирант, e-mail: cknish@yandex.ru; Коган Галина Юрьевна — врач-бактериолог, заведующая центром; Карноухова Ольга Геннадьевна — доцент, к.м.н.

© ЦЭГМЭД С., САВЧЕНКОВ М.Ф., КУПУЛ Ж., ОЮУНЧИМЭГ М., НАРАНТУЯ Н. — 2012
УДК: 616.33-006.6-073.75

НУТРИЦИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА ЖЕЛУДКА В МОНГОЛИИ

С.Цэгмэд¹, Михаил Федосович Савченков², Ж.Купул¹, М.Оюунчимэг¹, Н.Нарантуяа¹

(¹Институт Общественного Здоровья Монголии, Улаанбаатар, Монголия,

²Иркутский Государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. В статье представлен анализ алиментарных факторов риска рака желудка в Монголии, выполненный в процессе исследования «случай-контроль» на 132 пациентах. Установлено, что обязательное включение в рационы питания свежих фруктов, кумыса, равно как и отказ от повторного использования жира для приготовления еды, являются залогом предупреждения рака желудка. Этому может способствовать и своевременная санация полости рта, зубов, а также соблюдение диеты при хронических гастритах. Дополнительный прием витаминно-минеральных комплексов в зимне-весенний период года должен стать нормой для детского и взрослого населения.

Ключевые слова: риск, рак, желудок, фрукты, кумыс.

NUTRITION ASPECTS OF STOMACH CANCER IN MONGOLIA

S. Tsegmed¹, M.F. Savchenkov², J. Kupul¹, M. Oyunchimeg¹, N. Narantuya¹¹Public Health Institute of Mongolia, Ulaanbaatar, Mongolia; ²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. In the paper the analysis of alimentary risk factors of stomach cancer in Mongolia, performed in the process of «case-control» research in 132 patients has been presented. It has been established that obligatory inclusion of fresh fruit, koumiss, as well as refusal of reuse of fat for cooking meal is a guarantee of the prevention of stomach cancer. Timely sanitation of an oral cavity, teeth, and also keeping diet in chronic gastritis may also to prevent stomach cancer. Additional intake of vitamin and mineral complexes during winter and spring period of a year should become a normal feature for children and adult population.

Key words: risk, stomach, cancer, fruit, kumiss.

На фоне поступательного роста онкологической заболеваемости в мире, вот уже четверть века частота рака желудка в разных регионах планеты идет на убыль.

Одним из редких исключений из этого правила является нынешняя ситуация с онкологической заболеваемостью в Монголии, где на протяжении ряда лет сохраняется тенденция поступательного роста частоты рака органов пищеварения, в том числе и рака желудка. В 2010 г. из общего числа вновь выявленных случаев рака 73,9% локализовалась в органах пищеварительной системы, причем 21,1% — в желудке.

Если в экономически развитых странах самыми распространенными формами рака среди мужчин являются опухоли простаты, легкого и желудка, а среди женщин — рак груди, пищевода и легких, то в развивающихся странах мужчины больше всего болеют раком легкого, желудка и печени, а женщины — раком груди, шейки матки и желудка [1-3].

В структуре онкологической заболеваемости в Монголии распространенными формами злокачественных новообразований являются рак печени (43,1%), рак желудка — 15,6% и рак легкого — 9,6%. При учете надежности информации о частоте рака печени надо принимать во внимание сложности дифференциальной диагностики первичного рака в этом органе от вторичного рака, так называемого метастатического. В отличие от этого, для скрининга рака желудка в Монголии широко

используется фиброгастроскопия, что позволяет полагать о реальности ситуации частоты данной патологии и региональных особенностях её распространения.

Условия жизни и поведенческие реакции человека относятся к числу факторов, способствующих трансформации как протоонкогенов в онкогены, так и дремлющих онкогенов в активное состояние. В связи с этим выявление факторов риска и устранение или ослабление их неблагоприятного действия может создать предпосылки для снижения онкологической заболеваемости.

До сих пор нет единства взглядов относительно причин развития рака желудка, хотя накоплено много фактов, указывающих на определяющую роль нарушений питания: 1) частое употребление жареных и копченых продуктов, содержащих канцерогенные полициклические ароматические углеводороды; 2) нитратсодержащих консервированных продуктов и маринадов; 3) пристрастие к потреблению в пищу соевых бобов и других солений; 4) редкое использование в пищу овощей и фруктов; 5) поздний обильный ужин с включением жирной мясной пищи; 6) злоупотребление крепкими алкогольными напитками [4,6,7].

Односторонность питания и нарушение режима приема пищи способствует атрофии слизистой желудка и снижению секреции желез, которые являются почвой для развития рака. К числу атрофических гастритов, на фоне которых чаще развивается рак, относится кишеч-

Таблица 1

Сопоставление частоты и интенсивности влияния факторов риска рака желудка у мужчин и женщин в Монголии

Переменные	Мужчины				Женщины			
	Процент		95% ДИ	P	Процент		95% ДИ	P
	Случай (n=62)	Контроль (n=124)			Случай (n=70)	Контроль (n=140)		
Потребление овощей чаще 2 раз/нед.	45,2	80,6	5,0 (2,5-9,8)	0,01	57,1	68,9	1,6 (0,9-2,9)	0,12
Потребление фруктов чаще 2 раз/нед.	3,2	29,0	12,2 (2,8-52,9)	0,01	1,4	24,3	2,4 (1,0-5,7)	0,02
Потребление свежего мяса чаще 2 раз/нед.	83,9	88,7	1,5 (0,6-3,6)	0,36	80,0	77,1	0,8 (0,4-1,7)	0,38
Потребление молока 2 раз/нед.	90,3	91,9	1,2 (0,4-3,5)	0,78	87,1	86,0	1,2 (0,5-2,3)	0,37
Потребление кумыса (за исключением зимнего периода) чаще 2 раз/нед.	32,3	59,7	3,1 (1,9-5,6)	0,01	17,1	61,4	7,6 (3,7-15,6)	0,01
Повторное использование неоднократно перегретого жира для приготовления пищи	61,3	35,6	0,7 (0,3-1,3)	0,02	42,9	20,0	0,3 (0,1-0,6)	0,01
Пристрастие к употреблению: «чрезмерно» соленой пищи «острой» пищи «излишне горячей» пищи	83,9	71,0	0,4 (0,2-1,0)	0,07	68,6	57,1	0,6 (0,3-1,1)	0,13
	22,6	14,5	0,5 (0,2-1,2)	0,21	17,1	17,1	1,0 (0,4-2,1)	1,0
	62,1	56,9	0,4 (0,2-1,0)	0,15	68,9	72,2	0,6 (0,3-1,1)	0,12
Тщательное пережевывание грубой пищи	45,2	77,4	4,1 (2,1-8,0)	0,01	54,3	72,9	2,2 (1,2-4,1)	0,01
Плотный поздний ужин незадолго (< 1 часа) до отхода ко сну	74,2	46,8	0,3 (0,1-0,5)	0,01	71,4	52,9	0,4 (0,2-0,8)	0,01
Использование холодильника для хранения овощей, фруктов и скоропортящихся продуктов	59,1	86,4	4,3 (2,6-7,1)	0,01	62,3	92,3	4,3 (2,6-7,1)	0,01
Наличие вредных привычек: курение частое потребление водки, других крепких алкогольных напитков курение + алкоголь	58,1	35,5	0,3 (0,2-0,7)	0,05	0,0	8,6	1,0 (1,0-1,1)	0,1
	77,4	54,8	0,3 (0,2-0,7)	0,01	0,0	0,0	-	-
	47,2	25,3	0,3 (0,2-0,7)	0,05	0,0	0,0	-	-
Хронические гастриты	18,2	6,8	3,4 (1,2-4,3)	0,05	13,2	4,3	2,4 (1,8-3,1)	0,01
Отягощенный анамнез по раку	16,1	3,2	0,2 (0,05-0,5)	0,003	20,0	8,6	0,4 (0,1-0,8)	0,02
Прием витаминно-минерального комплекса (зимой и весной)	0,0	12,9	1,0 (1,0-1,2)	0,01	0,0	0,0	-	-

ная метаплазия поверхностного эпителия слизистой желудка.

Указанные выше алиментарные факторы риска рака желудка могут в той или иной степени иметь место и в Монголии. Отсутствием специальных исследований в этом направлении продиктована цель нашего исследования — необходимость выяснения роли и места алиментарного компонента в развитии рака желудка.

Материалы и методы

Проведено эпидемиологическое исследование «случай-контроль», в котором приняли участие на 62 больных мужчин и 70 больных женщин с морфологически верифицированным диагнозом рака желудка (основная группа, случаи) и 124 мужчин и 140 женщин без рака желудка (контрольная группа, контроль).

Статистическая обработка включала определение относительной величины встречаемости факторов риска рака желудка в основной и контрольной группах в зависимости от пола. Производился расчёт снижения относительного риска и его 95% доверительного интервала (ДИ). Значимость полученных различий определялась с использованием критерия χ^2 в 4-хпольной таблице. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$ [5].

Результаты и обсуждение

Результаты эпидемиологического исследования методом «случай-контроль», выполненных на 62 больных мужчин и 70 больных женщин с морфологически верифицированным диагнозом рака желудка и 124 мужчин и 140 женщин в контрольной группе (табл. 1), указывают на вероятность снижения относительного риска заболевания при регулярном (чаще 2 раз в неделю) потреблении кумыса ($p<0,01$), фруктов ($p<0,01$), тщательном пережевывании и хорошем состоянии жевательного аппарата ($p<0,01$), хранении продуктов питания в холодильнике ($p<0,01$) и дополнительном приеме витаминно-минеральных комплексов ($p<0,01$), с одной стороны, и возрастания риска заболевания при повторном использовании перегретого жира для приготовления пищи ($p < 0,02$), наличии привычки ужинать незадолго до отхода ко сну ($p<0,01$), хронического гипоацидного гастрита ($p<0,05$ у мужчин и $p<0,01$ у женщин) и отя-

гощенном анамнезе по раку верхнего отдела пищеварительного тракта ($p<0,003$ у мужчин и $p<0,02$ — у женщин), — с другой.

Отсутствие каких-либо существенных различий в частоте потребления молочных продуктов (за исключением кумыса) и мяса между «контролем» и «случаем» является скорее следствием того, что они являются исконно традиционной пищей для всего населения Монголии. Этого нельзя сказать о потреблении рыбы, доступность которой для многих жителей остается крайне низкой.

Представляется очевидным, что поскольку среди обследованных женщин не было ни курящих, ни употребляющих крепкие алкогольные напитки для них эти вредные привычки не могут рассматриваться в качестве фактора риска заболевания раком желудка. В тоже время, установлено, что для мужчин как раздельное курение ($p<0,05$) и потребление алкоголя ($p<0,01$), так и сочетанное воздействие их ($p<0,05$) на организм человека опасно в онкогенном отношении.

Таким образом, на основании представленных данных можно утверждать, что обязательное включение в рацион питания свежих фруктов, кумыса, равно как и отказ от многократного использования жира для приготовления еды, являются залогом предупреждения рака желудка. Этому может способствовать и своевременная санация полости рта, зубов, а также соблюдение диеты при хронических гастритах. Дополнительный прием витаминно-минеральных комплексов в зимне-весенний период года должен стать нормой для детского и взрослого населения.

При оценке значении факторов питания в развитии рака желудка и ее региональных особенностей распространения важно учитывать специфику природно-климатических условий, преимущественную направленность сельского хозяйства, доступность пищевых продуктов, устоявшиеся среди различных групп населения традиции и привычек в отношении питания, уровень знаний людей об основных принципах рационального питания.

Проведение правильно построенной пропаганды среди широких слоев населения об алиментарных факторах риска рака желудка с учетом вышеизложенных особенностей питания населения будет способствовать снижению уровня заболеваемости столь грозного недуга, который все еще имеет тенденцию роста в Монголии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И., Ушакова Т.И. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции. // Современная онкология: Опухоли желудочно-кишечного тракта. — 2001. — Т. 3. №4. — С. 23-36.
2. Белоногов А.В. Малоинвазивные хирургические способы лечения полипов и раннего рака желудка. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — Т. 83. №8. — С. 26-28.
3. Белоногов А.В., Лалетин В.Г., Барышников Е.С. Эндохирургическое лечение больных полипами и ранними формами рака желудка // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2006. — Т. 67. №9. — С. 100-103.
4. Ильницкий А.П. Бедность, стресс, рак. // Вместе против рака. — 2004. — №1. — С. 5-8.
5. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины». // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — Т. 76. №1. — С. 5-8.
6. Копнин Б.П. Опухолевые супрессоры и мутаторные гены // Канцерогенез. — М.: Научный мир, 2000. — С. 86-87.
7. Первичная профилактика рак. // Информационный бюллетень. — 2009. — Вып. 1 (9). — С. 10-13.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952) 240778. Савченков Михаил Федосович — заведующий кафедрой, академик РАМН, профессор, д.м.н.

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЧВЕННОГО ПОКРОВА ЛЕЧЕБНО-ОЗДОРОВИТЕЛЬНОЙ ЗОНЫ «ЖЕМЧУГ»

Елизавета Викторовна Напрасникова¹, Нона Геннадьевна Синдыхеева²
(¹Институт географии им. В.Б. Сочавы СО РАН, директор — д.г.н., проф. В.М. Плюсин, лаборатория геохимии ландшафтов и географии почв, зав. — к.г.н. И.А. Белозерцева;

²Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В.Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н., проф. А.Н. Калягин)

Резюме. Представлены результаты изучения экологических особенностей почвенного покрова лечебно-оздоровительной зоны в условиях Прибайкалья. Показана самоочищающая способность изученных почв, фитотоксичность, микробиологический статус.

Ключевые слова: Тункинская долина, водолечебница «Жемчуг», почвенный покров, биохимический потенциал, фитотоксичность, микроорганизмы.

ECOLOGICAL FEATURES OF SOIL COVER OF MEDICAL AND SANITARY ZONE «ZHEMCHUG»

E.V. Naprasnikova, N.G. Sindykheyeva

(¹V.B. Sochava Institute of Geography SB RAS, Irkutsk, ²Irkutsk State Medical University)

Summary. The research results of ecological features of soil cover of the medical and sanitary zone in the environment of meadow-steppe landscapes have been presented. The self-purification capacity of soils under research, phytotoxicity and microbiological status have been shown.

Key words: Tunkinskaya valley, hydropathic establishment «Zhemchug», soil cover, biochemical potential, phytotoxicity, microorganisms.

Почвенный покров, вовлеченный в сферу антропогенных нагрузок, обречен на существенные изменения структуры и функций: биоэкологической, биогеохимической, санитарной. Истории известны факты, когда от недооценки почв гибли целые города.

В этой связи актуальность и своевременность изучения экологических функций в том числе биохимического потенциала почвенного покрова санаторно-курортных зон, как информативных показателей не вызывают сомнений. Наше внимание, было обращено на состояние почвенного покрова территории водолечебницы «Жемчуг», как экологического ядра входящего в особо охраняемую природную территорию (ООПТ) в Тункинской долине.

При относительно изученных физико-географических особенностях Тункинской котловины остаются неосвещенными вопросы экологического состояния почв.

Исходя из этого, была определена основная цель работы, как оценка эколого-биохимического состояния почвенного покрова водолечебницы «Жемчуг» и сопредельных территорий. Задачи экспериментальных исследований включали определение кислотно-щелочных условий, биохимического потенциала почв и фитотоксичности, выявление микробиологического статуса.

Материалы и методы

Изучаемая территория по функциональным признакам относится к лечебно-оздоровительной зоне ООПТ и входит в национальный парк, как и вся Тункинская котловина. Согласно оценке суммарного рекреационного потенциала, эта зона считается с максимальными ресурсно-рекреационными возможностями [7]. Основу данного потенциала составляют комфортные климатические условия, источники лечебных минеральных вод, привлекательность ландшафта. Известно, что естественные ландшафты, малоизмененные хозяйственной деятельностью человека (отсутствие промышленных предприятий), считаются наиболее комфортными для рекреационных и лечебно-оздоровительных зон. На территории национального парка выделены экологические острова, в пределах которых, наиболее активно развиваются процессы загрязнения и изменения состояния природной среды. Водолечебница «Жемчуг» (целебные горячие источники и грязевые ванны), расположена на правом берегу р. Иркут вблизи сел Охор-Шибирь, Вышка и Жемчуг. Эти села относятся к наиболее экологически проблемным островам. Слабоизмененный лугово-степной ландшафт местности испытывал зоогенную нагрузку до начала XXI века и использовался как пастбище с летниками [5].

Климат района резко континентальный, характери-

зуется большими суточными и годовыми амплитудами температур, небольшим количеством годовых осадков. Зимой господствует сибирский антициклон — область высокого давления холодных воздушных масс и соответствующая ему ясная, безветренная, морозная погода. Летом наблюдается циклон с пасмурной дождливой погодой. Средняя температура января — 22°С. Средняя температура июля +17°. Абсолютный минимум до — 50°, максимум +34° С. Среднегодовое количество осадков 300-350 мм, в горах 500-600 мм. Преобладают ветры западного и восточного направления в соответствии с простираем реки Иркут и самой котловины с запада на восток. Преобладающие почвы водолечебницы «Жемчуг» и сопредельных территорий относятся к аллювиальным серогумусовым (дерновым) пойменным и луговато-черноземным на карбонатах и обладают достаточно высоким природным плодородием.

Для лабораторных анализов образцы почв отбирались в вегетационный период с пробных площадок согласно методическим указаниям [3]. Биологическая активность изучаемых почв выявлена экспресс-методом по Т.В. Аристовской и М.В. Чугуновой [1]. Сущность данного метода состоит в определении скорости (в часах) изменения рН от выделяемого аммиака при разложении карбамида (мочевины), как суммарный результат биохимической деятельности почвенной микрофлоры. С помощью этого метода можно получить достаточно достоверные сведения о самоочищающей способности почв, особенно если идет речь об урбанизированных территориях. Выраженность связи между показателями биологической активности почв и щелочно-кислотными условиями установлена коэффициентом корреляции Пирсона. Различия параметров, сравниваемых по двум точкам, считали значимыми при $p=0,05$ [4]. Кроме того, располагая одновременно полученными результатами по биологической активности почв (БАП) и их кислотно-щелочных условий (рН) была выявлена функциональная зависимость между этим показателем и выражалась полиномом второй степени. Фитотоксичность почв определялась по методу Н.А.Красильникова [6]. Санитарно-микробиологическую оценку проводили по общепринятым методикам [2]. Кислотно-щелочные условия регистрировались потенциометрическим методом.

Результаты и обсуждение

Характер изменения биологической активности почв (БАП) территории водолечебницы представлены в форме графика (рис.1). Прежде чем остановиться на результатах исследования отметим, что методика весьма чувствительна и позволяет не только выявить различия

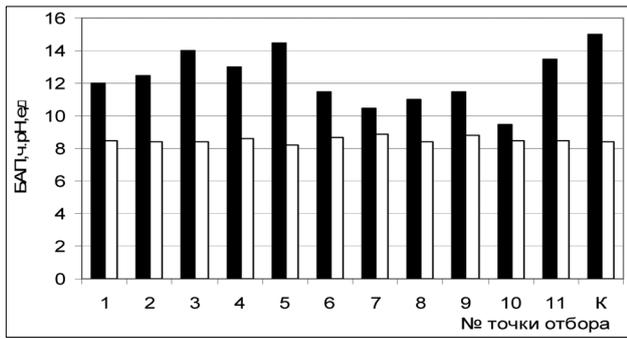


Рис. 1. Значения биологической активности почв (БАП) и pH на территории санатория «Жемчуг».

Примечание: темноокрашенные диаграммы значения БАП, светлоокрашенные — pH.

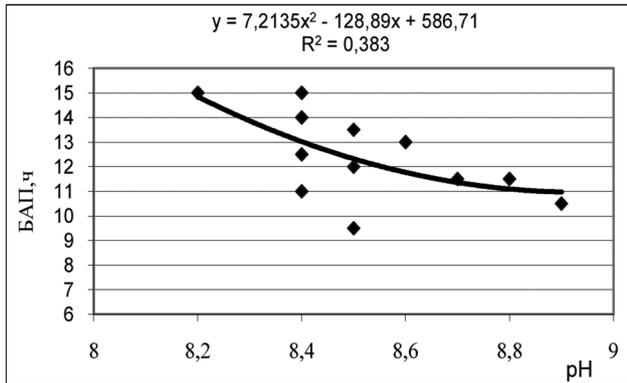


Рис. 2. Зависимость биологической активности почв от pH.

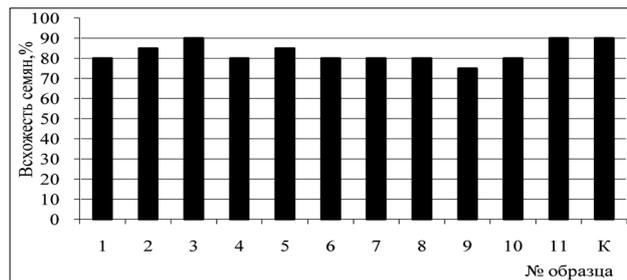


Рис. 3. Фитотоксичность почв территории водолечебницы «Жемчуг».

между контрастными в тех или иных отношениях объектами, но и дифференцировать почвы по биопотенциалу. Биохимический потенциал почв как индикатор их современного экологического состояния и самоочищающей способности заслуживает особого внимания, так как является интегральным, а следовательно, высокоинформативным. Иными словами, биологическая активность почв является полифункциональной характеристикой, находящейся в прямой зависимости от экологических факторов, в том числе антропогенных.

В результате лабораторных анализов установлено две совокупности данных, позволяющих выделить группы почв по степени активности: I группа — от 9 до 12 часов; II — от 13 и более. Чем больше количество часов, показывающее скорость разложения мочевины, тем меньшей активностью обладают исследуемые почвы. Контрольная почва, где не произошло смещение кислотно-щелочных условий (pH) в сторону подщелачивания, как это характерно для урбанизированных территорий, показывает сравнительно меньшую активность, что не противоречит экологической сущности данного процесса и местоположению контрольной точки.

Значения кислотно-щелочных условий почвенного покрова показывают изменения от 8,2 до 8,8 единиц pH. Экспериментальные данные определения в системе — БАП — pH позволили выявить зависимость

Таблица
Количественный состав аммонифицирующих и санитарно-показательных бактерий в почвах территории водолечебницы «Жемчуг»

№ образца	Аммонифицирующие бактерии (млн. КОЕ/г почвы)	Титр кишечной палочки
1	3,0± 0,22	0,01
2	3,1 ± 0,20	0,01
3	2,7 ± 0,18	0,01
4	3,0± 0,28	0,01
5	2,2± 0,23	0,01
6	3,5± 0,30	0,01
7	4,1 ± 0,50	0,01
8	4,3± 0,45	0,01
9	4,0± 0,46	0,01
10	3,8 ± 0,45	0,01
11	2,4 ± 0,22	0,01
Контроль	1,9± 0,16	0,1

биологической активности от реакции среды (рис. 2). Параболическая кривая на основе регрессионного анализа связей четко показывает тренд развития почвенно-биохимического процесса, который играет большую роль в обеспечении самоочищающей способности почв.

Определение фитотоксичности почвенных субстратов показало относительно хорошую всхожесть семян. Процент ингибированных семян не превысил нормативный порог токсичности (рис. 3).

Основными показателями для санитарно-микробиологической оценки явилось количество аммонифицирующих микроорганизмов и титр кишечной палочки, отражающих степень возможной эпидемической опасности окружающей среды (табл.). Настоящие показатели позволяют судить о степени загрязнения почвенного покрова. Образец можно считать чистым, где Coli-титр не снижается ниже 0,1. Снижение титра указывают на более сильное загрязнение. Результаты санитарно-гигиенической оценки показали, что почвы исследуемой территории можно отнести к условно чистым и слабо загрязненным (титр БГКП варьирует от 0,1 до 0,01). Численность аммонифицирующих микроорганизмов достигала 4,3 млн КОЕ/г почвы. Это значительно больше значений контрольного варианта, но не противоречит особенностям почвенных условий. Степень достоверности отличий изученных показателей от контрольных определена по критерию Стьюдента в пределах $t = 1,75-1,96$ при соответствующих уровнях значимости $p = 0,05$.

Видовой состав бактерий представлен в основном бациллами: *Bacillus (B.) mycoides*, *B. cereus*, *B. mesentericus*, *B. subtilis*, *B. megaterium*. Среди актиномицетов доминировал род *Streptomyces*. Их численность достигала до 0,75 млн./г почвы, что согласуется со свойствами почв способствующих жизнедеятельности данной группы микроорганизмов. Среди микромицетов доминировали представители родов *Penicillium* и *Aspergillus*, как толерантные к высоким значениям pH почв.

В заключение следует отметить, что изучение почвенного покрова лечебно-оздоровительной зоны «Жемчуг» основывалось на выборе интегральных показателей. Такой подход обеспечил сравнительно максимальную информацию о состоянии почвы, которую можно считать по изученным показателям на настоящий момент, сохранной. Этому способствуют близлежащие природные рубежи, отсутствие фитотоксичности почв, покрытие территории травянистой растительностью. Полученные материалы рассматриваем как новые данные, дополняющие наши знания о биологических факторах окружающей среды, обеспечивающих жизнедеятельность человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аристовская Т.В., Чугунова М.В. Экспресс-метод определения биологической активности почв // Почвоведение. — 1989. — №11. — С. 142-147.
2. Гигиенические нормативы / Под ред. Г.Г.Онищенко. — СПб.: Профессионал, 2011. — С. 118.
3. ГОСТ 17.4.02. — 84. «Охрана природы. Почвы. Общие требования к отбору проб». — М.: Изд-во стандартов, 1984. — 4 с.
4. Кимбл Г. Как правильно пользоваться статистикой. — М.: Финансы и статистика, 1982. — 294 с.
5. Лехатинов А.М., Лехатинова Э.Б. Экологические острова особо охраняемой природной территории Тункинской долины. / Мат. межд. науч.-практич. конф. «Природоохранная деятельность в современном обществе». — Иркутск, 2011. — С. 73-76.
6. Методы почвенной микробиологии и биохимии / Под ред. Д.Г. Звягинцева. — М.: МГУ, 1991. — 303 с.
7. Ряценок С.В. Региональная антропология Сибири. — Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2000. — 191 с.

Информация об авторах: Напрасникова Елизавета Викторовна — к.б.н., ст.н.с., доцент.
Институт географии им. В.Б.Сочавы СО РАН, лаборатория геохимии ландшафтов и географии почв.
т. раб. 42-70-89; т.д. 42-72-29. E-mail: napev@irigs.irk.ru
Синдыхеева Нона Геннадьевна —

О КИРИЧЕНКО Л.В., БАРАННИКОВ В.Г. — 2012
УДК 612.838.7

МИНЕРАЛОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Лариса Викторовна Кириченко, Владимир Григорьевич Баранников
(Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А.Вагнера, ректор — д.м.н., проф. И.П. Корюкина,
кафедра коммунальной гигиены и гигиены труда, зав. — д.м.н., проф. В.Г. Баранников)

Резюме. Целью физиолого-гигиенических исследований было изучение возможности применения природных факторов калийных солей в лечении больных с бронхо — легочной патологией. Проводились гигиенические исследования основных физических характеристик внутренней среды соляных сильвинитовых устройств. Клинико-физиологические исследования выполнялись на 104 пациентах с аллергиями. Использование минералотерапии в комплексном лечении больных с данной патологией позволило снизить на 10-15% дозу стероидных препаратов и добиться улучшения показателей вентиляции на 35-40%.

Ключевые слова: минералотерапия, сильвинит, сильвинитовые устройства, заболевания органов дыхания.

MINERAL THERAPY OF THE RESPIRATORY DISEASES

Larisa Viktorovna Kirichenko, Vladimir Grigorievich Barannikov
(Perm State Medical Academy named after E.A. Vagner)

Summary. The paper presents possibilities of using the potassium salts in the patients with respiratory diseases. The hygienic investigations of physical parameters of internal medium of the salt devices have been performed. In 104 patients with allergies the clinical physiological investigations have been conducted. Mineral therapy in the complex treatment of the respiratory diseases allowed 10-15% decrease of the dose of steroids and 35-40% increase in the parameters of lung's ventilation.

Key words: mineral therapy, silvinit, silvinit devices, respiratory diseases.

Физиотерапевтические методы, способствуют повышению эффективности лекарственных средств, уменьшению и предотвращению побочных действий медикаментозной нагрузки на пациентов в лечении терапевтической патологии. Одним из таких методов является минералотерапия, основанная на использовании природных калийных солей [1].

На Западном Урале расположено Верхнекамское месторождение калийных солей, состоящее из осадочных пород океанического происхождения, представленное минералом сильвинитом, включающим 20-40% хлористого калия, 58-78% хлористого натрия, 0,1-0,9% сернокислого кальция, 0,1-0,2% хлористого магния и 0,01-0,36% воды.

С начала эксплуатации месторождения воздействие природных калийных солей на организм человека изучалось учеными Пермской медицинской академии. Исследования показали, что в сильвинитовых выработках калийных рудников существует аномально высокая естественная нейтрализация вредных примесей за счет процессов хемосорбции и массообмена, формируются оптимальные термодинамические параметры и значительно улучшается ионный состав рудничной атмосферы благодаря природному радионуклиду калий-40, отмечаются значительные концентрации соляного аэрозоля, низкое содержание в воздухе бактерий и других микроорганизмов. Выявлено положительное

влияние естественных факторов калийных рудников на функции органов дыхания человека и лабораторных животных [1]. Анализ заболеваемости горнорабочих калийных рудников показал отсутствие у них, в частности, бронхиальной астмы. Специфические свойства калийных солей позволили в 1977 г. построить подземный аллергологический стационар [2]. Положительный терапевтический эффект от воздействия природных калийных солей создавался за счет иммуномодулирующего, гипосенсибилизирующего, муколитического, дренирующего и противовоспалительного действий, которые обуславливали длительные устойчивые ремиссии, в том числе при хронических бронхолегочных и аллергических заболеваниях. Эффективность спелеотерапии при лечении аллергозов достигала 93% [1].

Однако, спелеолечебница обладала рядом технико-экономических недостатков, что привело к созданию соляных сильвинитовых сооружений, воспроизводящих биопозитивную среду подземной спелеолечебницы калийного рудника Верхнекамского месторождения Пермского края, предназначенных для профилактики, лечения и реабилитации больных с экзогенными аллергиями, бронхиальной обструкцией, сопровождающейся ухудшением дренажной функции бронхов, снижением общей и местной иммунной защиты [3].

Цель исследований: физиолого-гигиеническое и клиническое изучение возможности применения при-

родных факторов калийных солей в лечении больных с бронхолегочной патологией.

Материалы и методы

Объекты гигиенического изучения: соляные микроклиматические палаты «Сильвин» (СМП «С»); палата, оборудованная лечебными соляными экранами (ЛСЭ).

Микроклимат изучался с помощью прибора CENTER 311, радиационный фон — прибором РД-1503, аэроионизация воздушной среды — малогабаритным счетчиком аэроионов — МАС-01, концентрация аэрозольных частиц — прибором «Аэрокон». Всего было выполнено 2380 измерений.

Гигиенические исследования основных физических характеристик внутренней среды СМП «С» проводились без пациентов до начала физиотерапевтического сеанса и с пациентами в начале, середине и в конце сеанса солевых процедур. Параметры внутренней среды палат стационара, оборудованных ЛСЭ, изучались в утренние, дневные и вечерние часы в процессе лечения пациентов.

Физиологические исследования выполнялись на 104 пациентах, разделенных на две группы. Первую группу составили 56 пациентов с аллергопатиями, из них 30 — проходили курс лечения в СМП «С», а 26 — получали лечение в обычных палатах стационара. Во вторую группу входили 48 больных, из них 26 человек лечились в палате, оборудованной двумя прикроватными ЛСЭ, а 22 — в обычных палатах стационара. Все больные выразили добровольное информированное согласие на участие в исследовании в письменном виде. Протокол проведенных научных медицинских исследований с участием человека был утвержден на заседании комитета по биоэтике ПГМА.

Изучение состояния пациентов проводилось трехкратно в течение двухнедельного курса лечения традиционными общеклиническими, физиологическими и иммунологическими методами.

Статистическую обработку материала проводили с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа: Microsoft Excel (Microsoft Corporation, USA) и Statistica (StatSoft, Inc., USA). После проверки на нормальность распределения выборки рассчитывали коэффициент Стьюдента (t) и уровень значимости (p). Разницу величин признавали значимой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В соляных микроклиматических палатах создавалась лечебная среда с температурой воздуха $23,3 \pm 0,3$ °С, относительной влажностью — $59,7 \pm 0,88\%$, скоростью движения воздуха — $0,12 \pm 0,02$ м/с. Уровень радиационного фона — $0,17 \pm 0,006$ мкЗв/час. При оценке внутрипалатной аэроионизации выявлено, что концентрация легких отрицательных аэроионов была $1531,5 \pm 101,2$ ион/см³, легких положительных аэроионов — $590 \pm 68,4$ ион/см³. Исследования содержания соляного аэрозоля в воздухе СМП «С» показали, что его концентрация составляла $0,8 \pm 0,02$ мг/м³.

В достижении лечебного эффекта большое значение имеет электрическое состояние внутренней среды соляных палат, которое определяется содержанием положительных и отрицательных легких аэроионов. Физический процесс их образования обеспечивается за счет наличия в соляных блоках естественного радионуклида — калий-40. Для воздушной среды соляной палаты характерно относительно устойчивое соотношение между положительными и отрицательными аэроионами, о чем свидетельствовал показатель коэффициента униполярности, не превышающий допустимое значение [4].

Бронходилатирующий эффект от воздействия легких отрицательных аэроионов связан со стимуляцией

работы мукоцилиарного аппарата через ускоренное расщепление тканевого серотонина. Улучшение параметров легочной вентиляции также происходит за счет улучшения функции дыхательной мускулатуры, в результате действия аэроионов на нервно-мышечный аппарат через ацетилхолин [5].

Проведенные исследования выявили возможность прямого воздействия на дыхательные ферменты ионизированного воздуха палаты, нормализующего состояние сердечно-сосудистой системы человека, увеличивающего устойчивость к различным заболеваниям [2].

Соляной аэрозоль оказывал выраженное противовоспалительное и секретолитическое действие, нормализовал осморность бронхиального секрета, в результате восстанавливались и улучшались параметры функции внешнего дыхания. Частицы соли, попадая в дыхательные пути, улучшали реологические свойства бронхиального секрета, способствуя нормализации мукоцилиарного клиренса, путем восстановления функциональной активности реснитчатого эпителия бронхов [1].

Лечебная среда соляной палаты оказывала бактерицидное и бактериостатическое действие на условно-патогенную микрофлору слизистых оболочек бронхиального дерева, существенно снижала нагрузку на иммунную систему пациента, активизировала адаптацию и саморегуляцию организма [2].

Соляной аэрозоль снижал тонус гладкомышечных элементов бронхов. Микрочастицы соли вызывали дегидратацию клеток, дегрануляцию тучных клеток, в результате чего уменьшалось количество нейтрофилов и морфологический эффект повреждения. Противовоспалительное действие калийных солей приводило к улучшению объемных и скоростных показателей функции внешнего дыхания.

Изучение функционального состояния дыхательной системы, проведенное до начала курса лечения, после первых физиотерапевтических процедур и после их окончания выявило, что до начала солевых процедур у 75,5% больных имелся скрытый бронхоспазм, о чем свидетельствовали: низкий результат пробы Тиффно ($51,2\%$), учащение частоты дыхания ($24,0 \pm 0,7$ в минуту), низкий дыхательный объем (до $300,3 \pm 2,4$ мл), высокий минутный объем дыхания ($7100,2 \pm 26,7$ мл), низкая жизненная емкость легких (ЖЕЛ) ($1800,3 \pm 20,1$ мл). Соотношение между вдохом и выдохом — 1:1,7. После первой процедуры отмечались положительные изменения функции внешнего дыхания: урежение частоты дыхания ($23,0 \pm 0,7$ в минуту), увеличение дыхательного объема ($430,5 \pm 3,2$ мл; $p < 0,05$), снижение минутного объема дыхания ($6800,2 \pm 21,3$ мл; $p < 0,05$), увеличение ЖЕЛ ($2300,5 \pm 23,6$ мл; $p < 0,001$), уменьшение соотношения между вдохом и выдохом (1:1,4), улучшение показателя пробы Тиффно ($68,6\%$).

В конце курса лечения природными калийными солями стабилизировалась и улучшалась клиническая картина болезни: кашель, боли в грудной клетке, затруднение дыхания, першение в горле, сниженная работоспособность исчезала у всех больных. Наблюдалось снижение частоты дыхания до $16,1 \pm 0,5$ в минуту ($p < 0,001$), увеличение дыхательного объема до $600,6 \pm 5,3$ мл ($p < 0,001$), нормализовался минутный объем дыхания ($4300,7 \pm 40,2$ мл; $p < 0,001$) и проба Тиффно ($77,3\%$), возрастала ЖЕЛ ($3550,4 \pm 25,8$ мл; $p < 0,001$).

У отдельных пациентов после первого сеанса солевой терапии усиливался кашель, увеличивалось количество мокроты, что может происходить за счет кратковременного обострения вялотекущего воспалительного процесса в бронхиальном дереве и повышения чувствительности бронхов к воздействию частиц соли в связи с их гиперреактивностью. При последующих сеансах бактерицидное и осмотическое действие калийных солей, попадающих в дыхательные пути, поддерживаемое другими механизмами саногенеза, позволяло преодолевать бронхоконстрикторную реакцию. Аналогичные данные отмечались у других авторов [5].

Проведенные иммунологические исследования показали, что увеличение исходного процентного содержания лизоцима в слюне у 80% пациентов группы наблюдения отмечалось к середине курса лечения. По окончании курса у 90% больных наблюдалось достоверное повышение неспецифического иммунитета. Иммунологические нарушения (супрессия клеточного звена и повышение активности гуморального иммунитета) у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями до лечения калийными солями сменялись позитивными изменениями по окончании курса лечения. Возрастала концентрация и пролиферативная способность Т-клеток, наряду с уменьшением спонтанной бласттрансформации лимфоцитов, что характеризовало улучшение иммунного ответа на фоне уменьшения антигенной стимуляции. Снижение диспропорции иммунорегуляторных субпопуляций способствовало увеличению иммунорегуляторного индекса [3].

После курса лечения в СМП у больных наблюдалось уменьшение относительной эозинофилии крови — от $7,5 \pm 0,4$ до $5,35 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$).

Использование СМП в комплексном лечении больных с острой и хронической бронхолегочной патологией позволило снизить на 10-15% дозу стероидных препаратов в период манифестации бронхоспазма, значительно улучшить дренажную функцию трахеобронхиального дерева, добиться заметного улучшения состояния показателей вентиляции на 35-40%.

Клинические исследования показали, что после кур-

са солелечения у больных хронической бронхолегочной патологией наблюдалось улучшение в 62,5% случаев и значительное улучшение — в 46,5% случаев.

Лечебные соляные экраны из природных калийных солей, размещенные в больничных палатах, создавали общую лечебно-оздоровительную и локальную воздушную среду с факторами, аналогичными соляной микроклиматической палате. Панели, выполненные из пластин природной калийной соли, прикреплялись на поверхность стен палаты. Их размеры и количество определялись в зависимости от реальных возможностей помещений стационара.

Данный метод минералотерапии обладает при сравнении с СМП меньшей интенсивностью воздействия. Однако, увеличение продолжительности влияния природных калийных солей на организм пациентов позволяет также получить выраженный лечебный эффект.

Таким образом, основным лечебным факторам соляных сильвинитовых сооружений относятся: стабильный микроклимат, легкие отрицательные аэроионы, продуцируемые радиационным фоном, природный многокомпонентный высокодисперсный соляной аэрозоль. Физиолого-гигиенические и клинические исследования выявили выраженную эффективность использования соляных сильвинитовых сооружений в лечении бронхолегочной патологии. Включение минералотерапии в комплексное лечение заболеваний органов дыхания будет способствовать сокращению объема и длительности применения пациентами лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранников В.Г., Черешнев В.А., Красноштейн А.Е., Туев А.В. и др. Спелеотерапия в калийном руднике. — Екатеринбург: Изд-во УрОРАН, 1996. — 173 с.

2. Баранников В.Г., Черешнев В.А. Применение калийных солей в спелеотерапии аллергических заболеваний // Международный журнал по иммунореабилитации. — М., 1996. — №2. — С.137-139.

3. Баранников В.Г., Красноштейн А.Е., Шекотов В.В. и др. Наземные спелеоклиматические палаты и опыт применения при бронхиальной астме // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры — 1999. — №3. — С. 87-91.

4. Дементьев С.В., Баранников В.Г., Кириченко Л.В., Киреев Л.Д. Современные устройства для солелечения из природного сильвинита. — Пермь, 2006. — 18 с.

5. Егоров О.В., Поташов Д.А., Арбузов Е.Н. и др. Прогнозирование клинко-функционального состояния пульмонологических больных при использовании физиотерапевтических методов лечения // Пульмонология: Национальный конгресс по болезням органов дыхания — М., 2005. — С.14-68.

6. Солодкова Е.В., Кудреватых В.Ф. Опыт работы «Астмашколы» Медсанчасти №36 Ангарска. // Альманах сестринского дела. — 2009. — Т. 3. №2-4. — С. 27-30.

Информация об авторах: 614000, г. Пермь, улица Петропавловская, 28,
Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера, тел. (342)2121508, e-mail: lkv-7@yandex.ru,
Кириченко Лариса Викторовна — к.м.н., доцент;
Баранников Владимир Григорьевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой.

© ТАРАНУШЕНКО Т.Е., КИСЕЛЕВА Н.Г., УСТИНОВА С.И., ПЕДАНОВА Е.А., ЧЕРНЫШЕВА Н.И., ЛЕЩЕНКО И.А.,
БОРИСОВА Е.В., ГОЛУБЕНКО Н.К., МАКАРЕВСКАЯ Н.Ю., ФИЛИППОВА Л.А., ГРИГОРЕНКО О.С. — 2012
УДК 616.71-007.151-053.2

ФАКТОРЫ, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ К НАРУШЕНИЮ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА, И АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

Татьяна Евгеньевна Таранушенко¹, Киселева Наталья Геннадьевна¹, Устинова Светлана Ивановна¹,
Педанова Елена Александровна¹, Чернышева Надежда Ивановна², Лещенко Инна Анатольевна²,
Борисова Елена Валентиновна², Голубенко Наталья Константиновна², Макаревская Наталья Юрьевна²,
Филиппова Лиля Анатольевна², Григоренко Оксана Сергеевна¹

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор — д.м.н. проф. И.П. Артюхов, кафедра педиатрии ИПО, зав. — д.м.н. проф. Т.Е. Таранушенко;

²Красноярская краевая детская больница, гл. врач — А.В. Павлов)

Резюме. Проанализированы и выделены неблагоприятные факторы антенатального периода (неудовлетворительное питание и витаминно-микроэлементная коррекция, недостаточная инсоляция, отягощенное течение беременности) и постнатального периода (ранний перевод на искусственное вскармливание, позднее назначение профилактических доз витамина D), предрасполагающие к развитию рахита у ребенка. Представлены результаты лабораторного определения активных метаболитов витамина D (25-гидроксикальциферола и 1,25-дигидроксикальциферола) у детей раннего возраста, показано, что нормальное обеспечение витамином D отмечено только у 38,5% детей.

Ключевые слова: дети, рахит, активные метаболиты витамина D.

FACTORS PREDISPOSING TO A VIOLATION OF THE PHOSPHOROUS-CALCIUM METABOLISM, AND THE ACTIVE METABOLITES OF VITAMIN D IN INFANTS

T.E. Taranushenko¹, N.G. Kiseleva¹, S.I. Ustinova¹, E. A. Pedanova¹, N.I. Chernysheva², I.A. Leshenko², E.V. Borisova², N.K. Golubenko², N.U. Makarevskaya², L.A. Fillipova², O.S. Grigorenko¹
(¹Krasnoyarsk State Medical University of V.F. Voyno-Yasenetsky; ²Krasnoyarsk Regional Children's Hospital)

Summary. The features of antenatal and postnatal rickets as well as the results of vitamin D active metabolites research in infants have been analyzed. The research has revealed the antenatal period adversities (insufficient nutrition and vitamin and microelement correction, insufficient exposure to light, compromised course of pregnancy) and postnatal adversities (early shift to bottle feeding, late prescription of vitamin D preventive doses). These adversities can result in infant rickets. Only 38.5% of infants have shown to have sufficient vitamin D supply (based on the results of in vitro tests of 25-hydroxycalciferol and 1,25-dihydroxy-cholecalciferol).

Key words: infants, rickets, vitamin D's active metabolites.

Пристальное внимание к нарушениям фосфорно-кальциевого обмена обусловлено значительной распространённостью и гетерогенностью данной патологии в детском возрасте, а также требованиями к оптимизации профилактических и лечебных мероприятий. Исследования последних лет показали, что проблема остеопороза взрослых пациентов, это — «педиатрическая проблема», так как основная минеральная плотность кости формируется в детском и подростковом возрасте [1,5,6]. На сегодняшний день основные факторы риска развития остеопороза известны (гормональные причины, генетические особенности, факторы внешней среды, хронические соматические заболевания, ятрогенные факторы, перенесенный в раннем возрасте D-дефицитный рахит), вместе с тем, продолжают активно изучаться гормональные и биохимические маркеры нарушений минерального обмена, совершенствуется методология обследования и лечения.

Цель исследования: на основании особенностей антенатальной и постнатальной профилактики рахита, а также результатов исследования активных метаболитов D обсудить вопрос о необходимости оптимизации профилактики нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей первого года жизни.

Материалы и методы

В условиях консультативной поликлиники и отделения патологии детей раннего возраста КГБУЗ «Красноярская краевая детская больница» выполнено настоящее одномоментное (поперечное) описательное исследование, включающее однократное обследование группы пациентов грудного возраста в количестве 31 человек (средний возраст 6,9±2,0 мес.). Критерии включения — дети первого года жизни, принадлежащие к I или II группам здоровья, в отсутствии данных за острое заболевание. Работа проводилась в зимнее время (декабрь-февраль); в период наблюдения дети не принимали препараты кальция и лечебные дозы витамина D. Родителями всех детей подписано информированное согласие на обследование в КГБУЗ «Красноярская краевая детская больница».

Обследование пациентов включало: 1) Анкетирование родителей с использованием специального опросника (31 респондент). 2) Клиническое обследование детей с акцентом на выявление симптомов рахита. 3) Биохимическое исследование с определением микроэлементов (кальций, фосфор) и щелочной фосфатазы в плазме крови (анализы выполнялись в лаборатории КГБУЗ «ККДБ», сертифицированной на проведение указанных исследований). 4) Определение метаболитов витамина D: (25(OH) D 3-25 гидроксихолекаль-циферол и 1,25(OH)2D3-1,25 дигидроксихолекальциферол (метаболиты витамина D исследовались в лаборатории НИИ педиатрии РАМН (г. Москва) при содействии компании «Акрихин».

Статистическая обработка материала выполнена с использованием программы Microsoft Office «Statistica» v 6.0. Данные в тексте представлены в процентах, ха-

рактеризующих долю детей с определенным признаком. Статистическая значимость различий полученных данных определялась с помощью непараметрических критериев хи-квадрат и Уилкоксона. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% (p<0,05).

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования оценивались особенности антенатальной профилактики рахита. Учитывая связь акушерского анамнеза и перинатальных факторов с последующим нарушением фосфорно-кальциевого обмена у детей, нами изучены основные факторы, предрасполагающие к развитию рассматриваемой патологии: возраст матери, особенности питания и режима дня во время беременности, течение беременности (гестозы, стимуляция, кесарево сечение), а также рождение детей с учетом времени года и доношенность.

Средний возраст женщин на момент настоящей беременности составил 26,1±5,3, указания на возраст матери моложе 17 лет и старше 35 лет отмечались только в 9,6% случаев.

В связи со значимостью алиментарного фактора в развитии нарушений фосфорно-кальциевого обмена, проанализированы особенности питания и микроэлементной коррекции женщин во время беременности. Установлено, что более половины женщин включали молочные продукты в ежедневный рацион на протяжении всей беременности. Наиболее часто употребляемыми продуктами были творог, сыр и молоко. Недостаточная дотация кальция с молочными продуктами отмечена у 35,4% беременных женщин. На вопрос анкеты о приеме поливитаминных комплексов во время беременности 25 женщин (80,6%) дали положительный ответ. Вместе с тем, только 29% всех опрошенных получали поливитаминные комплексы регулярно на протяжении всей беременности, а 71% женщин указали на эпизодические и короткие курсы применения витаминно-минеральных комплексов. Наряду с этим ни в одном случае не установлен факт приема рекомендуемой дозы витамина D.

Проанализированы режимные факторы, предрасполагающие к нарушению фосфорно-кальциевого обмена у ребёнка: недостаточная инсоляция и гиподинамия женщины во время беременности. По данным опроса установлено, что все матери обследуемых детей во время беременности имели ежедневные прогулки на свежем воздухе продолжительностью 3,5±2,5ч. Вместе с тем анкетирование женщин показало низкую физическую активность во время беременности у 24 матерей (77,4%) и отказ от инсоляции в 74,2%.

Важным условием адекватного внутриутробного поступления кальция к плоду является нормальное функционирование плаценты и благоприятное течение беременности. Данные анкетирования выявили отягощённое течение настоящей беременности (анемия, нефропатия, угроза прерывания) в 77,4% случаев, в том числе гестозы — у 45,2% респондентов.

По литературным данным наиболее часто рахит диагностируется у детей, рождённых с июня по декабрь

[1, 2, 5, 8]. В нашем исследовании распределение детей в зависимости от месяца рождения не выявило каких-либо статистически значимых различий, однако характер тенденций с увеличением случаев рахита отмечен в подгруппах пациентов, рожденных в феврале, марте, мае и сентябре. По результатам исследования 58% из числа всех пациентов составили доношенные дети (средняя масса тела $3547,14 \pm 477,7$), 42% — недоношенные (средняя масса тела $1522,5 \pm 584,8$).

Таким образом, в течение антенатального периода отмечены ряд неблагоприятных факторов (неудовлетворительное питание и витаминно-микроэлементная коррекция, недостаточная инсоляция, значительная частота случаев отягощенного течения беременности и т.д.), предрасполагающих в последующем к развитию рахита у ребенка.

На втором этапе исследования оценивалась постнатальная профилактика рахита. После рождения ребенка предупреждение рахита предусматривает выполнение мероприятий как неспецифического, так и специфического порядка [1, 2, 3, 5, 8]. Неспецифическая профилактика рахита предполагает рациональное вскармливание ребенка (грудное питание или адаптированные молочные смеси, своевременный и адекватный прикорм, витаминно-микроэлементная коррекция по показаниям и т.д.), двигательный режим (свободное пеленание, гимнастика, массаж), закаливание (воздушные ванны, водные процедуры), прогулки. Результаты оценки неспецифической профилактики рахита по нашим данным показали следующее: из числа обследованных доля детей на искусственном вскармливании составила 11 человек (35,5%), против 5 и 15 детей (16,2% и 48,3% соответственно) на грудном и смешанном вскармливании соответственно. Проанализированы особенности отдельных видов прикорма, способных корригировать кальциевый обмен: творог получали — 86,9% пациентов, желток — 65,2%, кефир — 91,3% детей. Возраст введения указанных продуктов в целом соответствовал рекомендациям Национальной программы по оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ (2010 г.). Удельный вес пациентов, получающих дополнительно поливитамины, составил 32,3% (10 чел.).

Важно, что значительная доля обследованных получила курсы общего массажа, свыше 70% родителей занимались с детьми общеукрепляющей гимнастикой, а 32,2% респондентов отметили проведение закаливающих процедур (воздушные ванны, обтирания и др.). По данным анкетирования у 21 пациента (67,7%) были ежедневные прогулки продолжительностью $1,6 \pm 0,5$ часа (независимо от погодных условий).

Специфическая профилактика рахита предусматривает прием препаратов витамина D в течение первых двух лет жизни. По нашим данным, профилактика рахита проводилась у 27 (87%) пациентов. При этом 16 (59,3%) детей начали получать витамин D с возраста 1 месяц, 5 (18,5%) — на 2 месяце жизни, 6 (22,2%) — на 3-4 месяце жизни. Результаты опроса показали, что предпочтение отдавалось водному раствору витамина D3 — 22 (81,5%) пациента, второе место по частоте использования занял масляный раствор витамина D3 — 5 (18,5%) детей. Предпочтения, отдаваемые естественной водной форме витамина D, объяснимы. Известно, что водный раствор витамина D3 всасывается в 5 раз быстрее с концентрацией в печени в 7 раз выше, чем у масляного раствора, а также является препаратом выбора у недоношенных детей из-за недостаточного образования и поступления желчи в кишечник, что нарушает всасывание масляных растворов витаминов. Кроме того, данная форма витамина D имеет более продолжительный эффект (активность сохраняется до 3 мес., против 1-1,5 мес. у масляного). Следует отметить, что 13 (48,1%) пациентов ежедневно получали с профилактической целью 1000 МЕ витамина D, 6 (22,2%) — 500 МЕ, в одном случае было указание на приём витамина

D в дозе 500-1000 МЕ через день. Однако обращает внимание использование витамина D с профилактической целью в дозах, не соответствующих профилактическим (1500 — 2000 МЕ у 25,9% обследуемых), т.е. складывается впечатление о назначении педиатрами стартовой (минимальной) лечебной дозе препарата в отсутствие сформулированного диагноза. Представленные результаты согласуются с данными ранее проведенного нами исследования, согласно которому в ряде случаев ранние симптомы рахита (мышечная гипотония, остеомаляция) не учитывались, оставались без сформулированного диагноза и, соответственно, без необходимого и адекватного лечения.

В целом, на момент обследования по результатам клинического исследования у 17 (54,8%) детей отмечены симптомы активного рахита, 6 (19,4%) — имели указания в анамнезе на перенесенный рахит и лечение витамином D (в отсутствие данных за активный рахит на момент исследования) и 8 (25,8%) — не имели указаний на рахит в анамнезе и к моменту обследования.

Таким образом, мероприятия по профилактике рахита в течение первого года жизни ребенка нельзя считать в полной мере достаточными: ранний перевод на искусственное вскармливание, позднее (после 2 месяца жизни) назначение профилактических доз витамина D, несвоевременная постановка диагноза с проведением контролируемого лечения во многом определяют значительную частоту активного рахита у детей в грудном возрасте.

На третьем этапе исследования изучен уровень микроэлементов и метаболитов витамина D. Известно, что витамин D поступает в организм с продуктами питания (печень, яичный желток и др.) и синтезируется в коже под действием УФ-лучей. Метаболизм витамина D предполагает образование активных метаболитов в печени (25-гидроксикальциферол) и в почках (1,25-дигидроксикальциферол), которые непосредственно участвуют в регуляции фосфорно-кальциевого обмена и являются специфическими показателями обеспеченности организма витамином D [4, 6, 7, 9].

Отечественные и зарубежные авторы приводят различные нормативные уровни активных метаболитов в крови, которые составляют: 20-40 нг/мл (С.В. Мальцев, 1997); 10-30 нг/мл (J. Foldes, 1991). В тоже время, следует признать, что нормативные значения 25(OH) D3 и, в меньшей степени, 1,25(OH)₂ D3 подвержены колебаниям в зависимости от расы, возраста, сезона и диеты, а также зависят от особенностей методик, с помощью которых их определяют [1,4,10,11]. В соответствии с референтными значениями, а также рекомендуемыми нормативами обеспеченности витамином D [1] проведено распределение детей в зависимости от уровня активного метаболита — 25 гидроксикальциферола. Результаты были следующими:

- недостаточность витамина D (значения ниже 20 нг/мл) выявлена у 6 (23,1%) пациентов: из них 3 человек — с активным рахитом, 1 — с рахитом в анамнезе, 2 — не болевших рахитом;

- гиповитаминоз D (значения в интервале 20-40 нг/мл) установлен у 6 (23,1%) детей: из них 4 человек — с активным рахитом, 2 — не болевших рахитом;

- нормальное обеспечение витамином D (значения более 40 нг/мл) отмечены у 14 (53,8%) обследуемых: из них 6 человек — с активным рахитом, 4 — с рахитом в анамнезе, 4 — не болевших рахитом.

Распределение обследованных с учетом уровня другого активного метаболита — 1,25 дигидроксикальциферола показало:

- недостаточность витамина D (уровень ниже 20 нг/мл) была у 9 (34,6%) пациентов: из них в 6 случаях это сочеталось с уровнем 25-гидроксикальциферола менее 20 нг/мл, у 2 — с уровнем 20-40 нг/мл, у 1 — с уровнем более 40 нг/мл;

- гиповитаминоз D (в интервале 20-40 нг/мл) у 7 (26,9%) детей: из них в 4 случаях это сочеталось с уров-

нем 25-гидроксиколекальциферола 20-40 нг/мл, у 3 — с уровнем более 40 нг/мл;

— нормальное обеспечение витамином D (уровень более 40 нг/мл) только у 10 (38,5%) человек.

Изменения обоих метаболитов, при которых результаты одного пациента находились в общем указанном выше коридоре заданных значений, позволило получить следующее распределение: нормальное обеспечение витамином D — у 10 (38,5%) детей; гиповитаминоз и недостаточность витамина D — у 12 (46,2%); уровень одного из метаболитов соответствовал нормальным значениям при низком уровне другого активного метаболита — у 4 (15,4%).

Таким образом, доля обследованных детей с нормальными значениями 25-гидроксикальциферола и 1,25 дигидроксиколекальциферола составила только 38,5%. Важно, что выраженное (критичное) снижение 25-гидроксикальциферола и 1,25 дигидроксиколекальциферола (менее 20 нг/мл) регистрировалось у 23% обследованных. Следует отметить, что 3 детей из указанного числа пациентов были с активным рахитом, 1 ребёнок — с рахитом в анамнезе, 2 детей — не имели клинических проявлений рахита. Можно предположить, что в отдельных случаях сниженные значения активных метаболитов в крови предшествуют клиническим симптомам заболевания, однако, это должно быть основанием для перехода с профилактической на лечебную дозу витамина D. С этих позиций целесообразно проводить лабораторное определение активных метаболитов у детей из групп риска по развитию рахита.

Важно, что содержание кальция крови у всех обследуемых детей соответствовало нормальным возрастным значениям. Сопоставление сниженных уровней активных метаболитов и содержания кальция сыворотки позволяет констатировать нормокальцемический вариант D-дефицитного рахита. Уровень щелочной фосфатазы был повышен у 11 пациентов (42,3%) и сочетался с симптомами активного рахита (эмоциональная лабильность, потливость, мышечная гипотония, остеомалация, запоры).

Таким образом, основными проблемами в антенатальной профилактике рахита являются: недостаточная дотация кальция с молочными продуктами (у 35,4% беременных женщин) и витаминно-микроэлементными препаратами (у 71% женщин), не выполнение существующих рекомендаций по приему витамина D, а также низкую двигательную активность (77,4% случаев) и недостаточную инсоляцию (74,2% респондентов). При проведении постнатальной специфической профилактики рахита назначение витамина D осуществляется в поздние сроки (в 22% случаев), при этом принимаемая доза витамина D не всегда соответствует известным рекомендациям: т.е. 500 — 1000 МЕ ежедневно независимо от вскармливания на протяжении первых 2 лет жизни. По результатам лабораторного определения 25-гидроксикальциферола и 1,25-дигидроксиколекальциферола нормальное обеспечение витамином D отмечено только у 38,5% детей, что позволяет считать профилактику рахита у детей первого года жизни недостаточно эффективной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей: диагностика, лечение, профилактика: Научно-практическая программа Союза педиатров России. — М.: Союз педиатров России, 2006. — 48с.
2. Мальцев С.В., Тюркян Р.А. Диагностика и лечение различных форм рахита у детей. — М.: ЦОЛИУВ, 1986. — 19с.
3. Новиков П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей. — М.: Триада-Х, 2006. — 336с.
4. Рожинская Л.Я., Родионова С.С., Марова Е.И. Роль активных метаболитов витамина D в патогенезе и лечении метаболических остеопатий: методическое пособие для врачей. — М., 1997. — 40с.
5. Руководство по детскому питанию / Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коноя. — М.: МИА, 2004. — 664с.
6. Руководство по детской эндокринологии / Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. — М.: Универсум Паблишинг, 2006. — 595с.
7. Руководство по детской эндокринологии / Под ред. Чарльза Г.Д. Брука, Розалинд С. Браун. — Пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 341с.
8. Струков В.И. Рахит у недоношенных детей. — Серадз (Польша): Terpol, 2000. — 29с.
9. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. — Пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — 1128с.
10. Kruse K. Pathophysiology of calcium metabolism in children with vitamin D-deficiency rickets // The Journal of Pediatrics — 1995. — Vol. 126. — №5. — P. 736-741.
11. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety // The American Journal of Clinical Nutrition. — 1999. — Vol. 69. — P. 842-856.

Информация об авторах: 660022, г. Красноярск, ул. П.Железняка, 1, кафедра педиатрии ИПО, тел. (3912) 433952, e-mail: tetar@ Rambler.ru.
Таранушенко Татьяна Евгеньевна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой;
Киселева Наталья Геннадьевна — к.м.н., доцент кафедры;
Устинова Светлана Ивановна — к.м.н., доцент кафедры;
Педанова Елена Александровна — к.м.н., ассистент кафедры;
Григоренко Оксана Сергеевна — интерн;
Чернышева Надежда Ивановна — заведующая отделением;
Лещенко Инна Анатольевна — педиатр;
Борисова Елена Валентиновна — педиатр;
Голубенко Наталья Константиновна — врач биохимической лаборатории;
Макаревская Наталья Юрьевна — педиатр;
Филиппова Лиля Анатольевна — педиатр.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© ЛЕВЕНТА А.И., УСОВ Л.А., СЕМИНСКИЙ И.Ж., ОДИНЕЦ А.Д., ШАБАТУРОВА О.В., ТИМОФЕЕВА С.А., КУЗНЕЦОВ С.М. — 2012
УДК 616-092.9

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПОИСКУ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ИЗ БИОРАЗНООБРАЗИЯ БАЙКАЛЬСКОЙ СИБИРИ (К 90-летию кафедры фармакологии ИГМУ)

Алексей Иванович Левента, Лев Акимович Усов, Игорь Жанович Семинский, Александр Дмитриевич Одинец, Оксана Владимировна Шабатурова, Светлана Анатольевна Тимофеева, Сергей Миронович Кузнецов (Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фармакологии, зав. — к.ф.н. А.И. Левента, кафедра патологии с курсом иммунологии и аллергологии, зав. — д.м.н., проф. И.Ж. Семинский, кафедра факультетской хирургии, зав. — д.м.н. проф. А.В. Щербатых)

Резюме. В статье представлен обзор и использование методов поиска новых лекарственных средств растительного происхождения из биоразнообразия Байкальской Сибири на основе данных тибетской и народной медицины, принципов филогенетического родства и различных комбинаций. Дан обзор экспериментальных данных и результатов изучения фармакологического действия препаратов из горноколючника колючего (*Orostachys spinosa* (Pallas) Fich.), рододендрона Адамса (*Rhododendron adamsii* Rhed.), а также их комбинаций с аскорбиновой кислотой.

Ключевые слова: филогенетическое родство, растительные адаптогены, горноколючник колючий (*Orostachys spinosa* (Pallas)Fich.), рододендрон Адамса (*Rhododendron adamsii* Rhed.).

HISTORICAL ASPECTS AND MODERN METHODOLOGICAL APPROACHES TO SEARCH OF NEW MEDICAL PRODUCTS ON THE BASIS OF VEGETATIVE RAW MATERIALS FROM THE BIODIVERSITY OF THE BAIKAL SIBERIA (To the 90 anniversary of the Department of Pharmacology ISMU)

A.I. Leventa, L.A. Usov, I.G. Seminsky, A.D. Odinez, O.V. Shabaturova, S.A. Timofeeva, S.M. Kuznetsov (Irkutsk State Medical University)

Summary. The paper presents the review and use of methods to search for the new drugs of vegetable origin from biological diversity of the Baikal Siberia on the basis of the data of Tibetan and folk medicine, the principles of phylogenetic relationships and different combinations. The review of the experimental data and the results of the study of the pharmacological effects of drugs from *Orostachys spinosa* (Pallas) Fich., *Rhododendron adamsii* Rhed., as well as their combinations with ascorbic acid has been presented.

Key words: phylogenetic relationship, vegetative (herbal) adaptogens, *Orostachys spinosa* (Pallas)Fich., *Rhododendron adamsii* Rhed.

Несмотря на значительный научный прогресс в области химического синтеза и биоинженерных методов создания фармакологически активных веществ, лекарственные растения и животные продолжают оставаться (иногда единственными) источниками их промышленного получения. Прежде всего, это связано с трудностью воспроизведения структуры молекулы путем синтеза (сердечные гликозиды), отсутствием экономически эффективных способов получения (наркотические анальгетики ряда морфина), отсутствием значимого по выраженности эффекта индивидуальных веществ по сравнению с их комплексом из растения (адаптогенные препараты и биостимуляторы).

В то же время, поиск новых адаптогенных лекарственных средств и биостимуляторов (в том числе без существенных побочных эффектов) и установление механизма их действия является весьма перспективным. Это связано, прежде всего, со снижением адаптационных возможностей человека под влиянием экстремальных факторов (физической, химической, биологической и социальной природы) в условиях интенсивного изменения среды обитания, изменения характера пищи, повышения операторской нагрузки (за счет увеличения и усиления разнообразных информационных потоков).

Фармакологическая коррекция организма (включая практически здоровый организм) выступает как важный способ сохранения относительного динамического постоянства внутренней среды организма, увеличения потенциала адаптации (к физической и умственной нагрузке и перегрузке), ускорения реабилитации после различных повреждающих воздействий, профилактике переутомления [31].

Лекарственными средствами для данного вида коррекции выступают адаптогены, первенство откры-

тия которых принадлежит отечественным ученым [1]. Определение их дано научной школой Н.В. Лазарева: «это средства повышающие способность организма человека адаптироваться к превышению над нормой физических, химических и психологических факторов окружающей среды» [2,3]. Перечень классических адаптогенных средств используемых в отечественной клинической практике, по данным М.Д. Машковского и соавт. (2010), невелик и ограничивается средствами, введенными в медицину в 50-70 гг. XX века (14 лекарственных средств тонизирующих и стимулирующих центральную нервную систему) [19].

Ретроспективным анализом аптечных продаж данной группы лекарственных препаратов по статистическим отчетным данным аналитической системы «Фармкомандир» ООО ИЦ «Аптекарь» (г. Иркутск) и с помощью отчетов розничной реализации через программы автоматизации аптек 1С проведенным нами в 2009-2010 г., было установлено, что за последние пять лет в аптечном ассортименте преобладают отечественные лекарственные средства (в суммовом и натуральном выражении). Они представляют собой в основном извлечения из лекарственного растительного сырья — галеновые препараты (настойки и экстракты). Абсолютным лидером продаж 2005-2009 гг. является жидкий экстракт элеутерококка 50 мл — 26133 упаковка [15].

Изучение структуры и номенклатуры потребления адаптогенных средств, показало, что, несмотря на постоянный спрос, в аптечных продажах в Иркутской области большую часть занимают галеновые препараты отечественного производства, разработанные несколько десятилетий назад. Они неудобны в применении,

имеют малую комплаентность (приверженность больного лечению), не могут употребляться людьми, чья деятельность связана с повышенным вниманием, непосредственно перед началом работы (спиртосодержащие жидкости). Расфасованы они в стеклянные флаконы, что снижает их портативность и возможность постоянного ношения (для курса применения). К недостаткам относятся побочные эффекты в виде прессорного действия у лиц с повышенным артериальным давлением, или с факторами располагающими к его повышению, а также ограничение по возрасту.

В связи с актуальностью изыскания препаратов этой группы лишенных указанных недостатков и установление характера их действия, необходимо рассмотреть методологические подходы к их изысканию и внедрению в медицинскую практику.

Стоит отметить, что поиск средств данной группы предпринимался с глубокой древности. Например, письменное упоминание о лимоннике относится к 250 г. до н.э. В первой китайской фармакопее это растение упомянуто под названием «у-вей-цзы», что переводится как «плод с пятью вкусами». Китайский ученый Ли Шичжень включил лимонник в фармакопею, составленную в 1596 г. в качестве желудочного и тонизирующего средства.

Средства данной группы издавна широко использовались в традиционных медицинских системах Центральной и Юго-Восточной Азии [2]. В течение последнего времени Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) проводит активную политику по изучению и интеграции опыта традиционных медицинских систем. Еще в 1991 г. в докладе Генерального директора ВОЗ «О традиционной медицине и современном здравоохранении» на 44-ой Всемирной Ассамблее по здравоохранению была предпринята попытка наметить концепцию развития политики ВОЗ в данном направлении [30].

Данное обстоятельство обозначено в рекомендации государствам — участникам ВОЗ об изменении национальных программ, законодательства и решения по характеру и объему использования традиционной медицины в системе здравоохранения.

В настоящее время, в России исторически существует несколько самобытных медицинских систем, в том числе ряд так называемых «восточных». Одна из них тибетская (или индо-тибетская) и достаточно близко примыкающие к ней (имеющие наслоения собственных знаний) монгольская и бурятская. То есть, одним из первых направлений поиска новых адаптогенных средств растительного происхождения, явилось изучение традиционных медицинских систем разных народов, в том числе тибетской (и в какой то мере бурято-монгольской). Известно, что, традиционные медицинские системы стоят на более высоком уровне по сравнению с народной медициной (передающей устные знания или отрывочные письменные). Еще на заре цивилизации врачебный опыт народов некоторых регионов был систематизирован в крупные своды. В них имелись и теоретические основы, и практические рекомендации (рецептурные справочники и описание растений).

Тибет, находясь на пересечении торговых, миграционных, военных путей древних мировых культур — буддийской Индии, конфуцианского Китая, Монголии, Манчжурии, Тангутского государства Си-Ся, домусульманского (зороастрийского) Ирана, мусульманских стран Передней Азии, позволил создать высоко развитую врачебную систему, синтезировав и переработав врачебные знания этих народов.

В XII-XIII веках тибетская медицина проникает в Монголию и далее на территорию современной Бурятии и Тувы, вместе с буддизмом, который был принят в качестве официальной религии империи Юань. О силе влияния буддизма и неразрывно связанных с ним медицинских воззрений говорит тот факт, что основатель императорской династии Юань — внук Чингисхана и пятый по счету великий монгольский хан Хубилай

(1260-1294 гг.) провозгласил одного из тибетских патриархов школы Сакья-па по имени Дрогог Чогьял Пхагпа (в некоторых источниках Пагпа-лама) своим духовным учителем. Естественно, что знания почерпнутые монголами передавались и другим народам в том числе населяющих территорию нынешней России, но, не оставив существенных письменных памятников, впоследствии забылись [9]. Данное явление было замечено еще академиком Л.А. Оганесяном, который в «Истории медицины древней Армении» заметил, что древние научные знания и воззрения растворились в народном опыте [7]. Несколько иная ситуация сложилась на территориях традиционного буддизма, где эти знания не только сохранялись, но и обогащались за счет использования местного растительного сырья.

С освоением Сибири русские первопроходцы и ученые столкнулись с представителями данных народов и получили доступ к фактическому материалу (медицинским практикам и лекарствам). Заведующий кафедрой фармакологии Иркутского государственного медицинского института, основатель и организатор фармацевтического факультета, профессор С.Р. Семенов в одной из первых монографий по лекарственным растениям Восточной Сибири (1966) дал оценку историческому аспекту народной медицины в Сибири. Он писал, что «... повышенный интерес к лекарственным растениям в древней России отмечается с 16 века, когда русские землепроходцы проникают вглубь Сибири до Енисея и Лены, о чем свидетельствуют появившиеся многочисленные травники и лечебники, в которых приводятся оригинальные сведения об отечественных растениях и их свойствах...» [11]. Естественно нарабатывать собственный опыт использования растений Сибири, первопроходцы не могли, по большей части это были заимствования из медицины коренных народов. В тоже время европейские ученые были такой возможности лишены, вследствие географических и природно-климатических трудностей достижения Центральной Азии и политики тибетских, монгольских и маньчжурских властей, направленной на ограничение доступа иностранцев. История пестрит неудачными попытками путешественников попасть в Тибет. Многие из этих попыток окончились трагически, так, погибли английский путешественник, доктор Муркрофт (1826), Крик и Бури (1854), француз Дюйтрель де Ренс (1894), голландец П. Ринхард (1898).

По всей видимости, первые сведения о наличии тибетских средств были получены первыми посольствами в Китай Ф.И. Байкова в 1656 г. а также жителями Нерчинска и Селенгинска. Известно, что описание настоящего (обыкновенного) женьшеня дано в 1675 г. русским послом в Пекине боярином Н.Г. Спафарием.

В составе российского посольства в Китае (с 1805 по 1807 г.) находился врач, будущий генерал-штаб-доктор Осип Осипович Реман (J. Rehman) (1779-1831 гг.), который по пути из столицы, обследовал также больницы, госпитали и другие медицинские заведения Урала и Сибири для выявления правильности их управления. Он не только приобрел тибетскую аптечку, но и попытался её подробно изучить. В 1811 г. в Санкт-Петербурге О.О. Реман издал её описание с частью определенных средств на немецком языке под названием «Описание тибетской аптечки» («Beschreibung eines tibetanischen Handapotheke. Ein Beitrag für Arzneikunde des Orients», St.-Petersburg). Это было одно из первых исследований европейскими учеными лекарственных средств тибетской медицины и их рецептуры. В некоторых литературных источниках Реман ошибочно считается врачом известного посольства Федора Алексеевича Головина 1687 г. в Китай, не избежали этой ошибки и мы. О.О. Реман был врачом миссии графа Ю.А. Головкина (располагалась в г.Урга в 1805 г.), в состав которой входила целая научная экспедиция под руководством И.О. Потоцкого (востоковед Ю. Клапрот, астроном Ф.И. Шуберт, зоолог Адаме, ботаник И.И. Редовский, минералог Панснер,

хирург Гари и аптекарь Гельм). Реман писал: « краткое описание открытой мной небольшой коллекции медикаментов для европейского ученого мира — драгоценный подарок. Учение о лекарствах, употребляемых в отдаленной Азии, особенно в Китае и в Тибете, нам еще так мало известно, и сделанные прежними путешественниками исследования по этому вопросу так скудны, что каждое наблюдение, способное осветить этот вопрос, будут новым богатим приобретением в области естествознания вообще и лекарствоведения в частности. Собранные и описанные мной лекарственные вещества продаются в небольшом китайском торговом городе Маймачене, на сибирско-китайской границе, близ Кяхты, и ими запасаются преимущественно ламы, принадлежащие к духовному сословию монголов и бурят, находящихся в русском подданстве, так как лица эти занимаются также лекарствоведением и врачеванием...» (Маймачен — современный Алтан-булаг (Монголия) [10].

Об употреблении населением местных (не произрастающих в Европейской части России) растений рассказывали члены ряда географических экспедиций предпринятых по Сибири, Дальнему Востоку, Северной Америке и Японии (Великая Северная экспедиция в 1733-1743 гг.

Так, участник камчатской экспедиции Академии Наук России Иоганн Георг Гмелин (1709-1755) — немецкий естествоиспытатель на русской службе, врач, ботаник, этнограф, путешественник, исследователь Сибири и Урала отмечал в 1737 г., что люди, устав от переходов в горах пьют отвар душистого прутка (рододендрона Адамса) и кашкары, чтобы снять боль и усталость в ногах (скорее всего это были сюдокопы Патамского плоскогорья). Самыми крупными из результатов сибирского путешествия Гмелина были два его сочинения: «*Flora Sibirica sive historia plantarum Sibiriae*» (1747-1769) и «*Reisen durch Sibirien von 1733-1743*» (Göttingen, 1751-1752). Под названием «ба-лу» рододендрон Адамса упомянут в тибетском медицинском трактате «Вайдурья-онбу» (л.228 а), где он рекомендован для лечения болезней легких, расстройства рлунг, мкхрис, холодного и лихорадочного бад-кан, отмечено, что свойство растения теплое, легкое. В трактате тибетской медицины «Дзейцгар Мигчжан», написанным монгольским медиком Жамбалдоржи в XVII веке, цветок растения назван «да-ли», а листья «ба-лу», рекомендовано собирать растение с белыми цветками и там же приведен стилизованный рисунок рододендрона Адамса. Хочется отметить, что очень спорным является современное название рододендрона Адамса бытующее у населения Иркутской области и Республики Бурятия «белое крыло» как буквальный перевод с бурятского «сагандалья». Такое название ни у одного из ранних исследователей не встречается. Нам представляется целесообразным привести их в данной статье, поскольку многие из народных названий указывают на характерные свойства рододендрона, применение его в быту, а также на морфологические особенности. У жителей Прибайкалья рододендрон Адамса назывался душистый багульник или душистый пруток (в Красноярском крае и на западе Иркутской области), у жителей Восточного и Центрального Саяна — белогорский чай (белки, бельцы, белогорье, снеговые горы — название горных вершин в Восточном Саяне и Алтае). Монгольское название — Адамсын тэрэлж, цаган-даль, цагаан тэрэлж, даль имеет несомненное пересечение с тибетским «даль гарбо», «да-ли», как уже упоминалось выше тибетские медицинские трактаты рекомендовали собирать растение с белыми цветками («цагаан» — белый, т.е. белый «да-ли»). Отсюда и бурятское «саган-да-ли» (белый «да-ли») или «сахандалья», переведенная в современное время как «белое крыло». Тофаларское название «аск-каскара» (белая кашкара), якутское «хаскара» [9].

Экспериментальными исследованиями, выполненными на кафедре фармакологии ИГМУ в 1994-1998 гг. установлена выраженная фармакологическая актив-

ность в отношении повышения работоспособности лабораторных животных (мышей), антиалкогольное и противовоспалительное действие [27]. Дальнейшее изучение активности извлечений из рододендрона Адамса, показало, что они могут быть отнесены с истинным средством, тонизирующим центральную нервную систему только после дополнительной химической очистки. Не очищенные галеновые извлечения (в отличие от экстрактов растительных адаптогенов: родиолы розовой, элеутерококка, женьшеня, лимонника китайского и других) проявляют разнонаправленное действие, зависящее, в том числе от дозы и способа экстракции. В частности неочищенные 70% этанольные извлечения (экстракты) из побегов рододендрона Адамса (собранных в окрестностях с. Аршан, Республика Бурятия) в эксперименте на крысах, морских свинках и кроликах показали значительную нейротропную активность не свойственную адаптогенам. При воспроизведении памятного следа после выработки рефлекса пассивного избегания (УРПИ) крыс и морских свинок рефлекс затухал очень быстро (сопоставимо с контролем). Оценка тревожного поведения крыс в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) показали изменения поведенческих реакций крыс с проявлениями не обычных для них реакций риска (заглядывание за край установки), значимое увеличение времени пребывания в светлых частях лабиринта и малое число переходов между темными частями (угнетающие ЦНС действие). В тестах УРПИ и ПКЛ выявлено наличие у извлечений из рододендрона Адамса как когнитивного, так и анксиолитического характера действия. В плавательной пробе, под действием извлечений из рододендрона Адамса, крысы дезориентируются, долгое время находятся на дне емкости (в то время как под действием известных адаптогенов всплывают наверх), по внешним признакам крысы испытывают состояние гипоксии, биохимические показатели крови значительно отличаются от контрольных групп с экстрактами родиолы розовой и элеутерококка. При оценке поведенческих реакций в тесте открытое поле (ОП) у крыс выявлено анксиолитическое действие — уровень тревожности в центре ОП не повышался, а снижался (длительность груминга выше на 42% по отношению к контролю) и стимулирующего (количество норок). Общеизвестными фармакодинамическими взаимодействиями психостимуляторов и адаптогенов с средствами угнетающими ЦНС, является снижение их эффекта (уменьшение токсичности). Например, родиола розовая удлиняет время наступления наркоза, укорачивает сам наркоз и его глубину, снимает угнетающее действие аминазина [25]. Экспериментальный хлороформный наркоз у крыс в комбинации с извлечением из рододендрона Адамса показал его двухфазность (некоторое увеличение времени наступления наркоза и значительное увеличение его продолжительности). Доза аминазина, вызывавшего катаlepsию у экспериментальных животных, снижалась при комбинации его с извлечением из рододендрона Адамса, что говорит о потенцировании действия и угнетающем характере действия на ЦНС (анксиолитическом). Моделирование нормобарической и гемической гипоксии на лабораторных животных показали отсутствие антигипоксических свойств извлечений из рододендрона Адамса (меньше контроля). Биохимические показатели крови крыс перенесших острую нормобарическую и гемическую гипоксию на фоне извлечений из рододендрона Адамса и известных адаптогенов (родиолы розовой и элеутерококка) также имеют разнонаправленный характер. Измерение уровня постоянных потенциалов (УПП) головного мозга крыс под влиянием адаптогенных препаратов и извлечений из рододендрона Адамса, также показывает неоднозначность их действия [22,31,32,33,34]. Таким образом, применяемый в тибетской медицине и широко используемый местным населением рододендрон Адамса (в том числе для отдушки чая) как тонизирующее средство истинным адаптогеном не является.

При заварке чая и приготовлении настоя в бытовых условиях в извлечение переходят гидрофильные полифенолы, отвечающие за стимулирующее действие, при экстракции 40-70% этанолом гидрофобные соединения (смолы, компоненты эфирного масла, тритерпены) которые обладают выраженным анксиолитическим действием. Таким образом, использовать извлечения из рододендрона Адамса как адаптоген можно только после предварительной очистки и в определенном интервале доз [12,13,14,17,21,23,28,29].

Иркутский епископ Нил (Николай Федорович Исаакович) представил широкой общественности свои труды «О буддизме» (1858 г.) и «Врачебное искусство забайкальских лам» (1857 г.). Обе работы стали первыми шагами в изучении теоретических основ тибетской медицины.

С основанием 26.08.1919 года медицинского отделения при Иркутском государственном университете, изучение средств тибетской медицины для их внедрения в медицинскую практику приобретает новый импульс. Огромную роль при этом сыграли сотрудники кафедры фармакологии университета. Работавший в 1919 — 1923 гг. заведующий кабинетом фармакологии медицинского факультета ИГУ Исидор Александрович Обергард (1888-1937), вместе с заведующим кафедрой профессором Н.П. Шавровым исследовал растения, применяемые в народной и тибетской медицине, произрастающие на территории Иркутской области и составил их список. Он в 1932 г. заведовал химической лабораторией ВИЭМ в Ленинграде и был привлечен в качестве эксперта по проекту изучения тибетской медицины в СССР (по записке известного ее знатока Н.Н. Бадмаева), по заданию Совнаркома. В своем заключении Обергард отметил, что предложения по изучению тибетской медицины «нужно приветствовать, как открывающее перспективу подчинить медицинскую практику по этой системе общественному и научному контролю». Он показал, что научным методом изучения средств тибетской медицины является экстрагирование из них действующего начала (суммы действующих веществ) и предложил к изучению только растения из арсенала тибетской медицины, произрастающие в нашей стране. Данные предложения имели резкое расхождение с позицией Н.Н. Бадмаева. Тем не менее, заключение И.А. Обергарда послужило своеобразной отправной точкой для начала планомерного изучения средств из арсенала тибетской медицины в СССР в 1930 гг. и для организации экспедиций в Прибайкалье и Забайкалье. Руководство этими экспедициями осуществлял другой сотрудник кафедры фармакологии ИГМУ, ученик профессора Н.П. Шаврова — М.Н. Варлаков (1906-1945) [9]. В «Избранных трудах М.Н. Варлакова» (изданных в 1963 г. под редакцией проф. А.Д. Туровой) вкратце досадная ошибка «...будучи студентом, М.Н. Варлаков проявил большой интерес к научно-исследовательской работе и был оставлен при кафедре фармакологии института, руководимой профессором Н.Н. Лавровым. В то время Михаил Николаевич изучал влияние органических веществ жирного ряда на каталазу крови...» [8]. Упомянуто, конечно, о заведующем кафедрой фармакологии Н.П. Шаврове, который в эти годы исследовал каталазу крови и в 1928г. защитил докторскую диссертацию «Действие протеазы и каталазы при хлорагидратом нарकोзе», а в 1937г. был репрессирован, как бывший колчаковский офицер. М.Н. Варлаков интенсивно изучая лекарственные растения, применяемые в народной и тибетской медицине, составил их обширный и обстоятельный список, в котором отобразил их бытовавшие названия. Им упомянуто растение *Umbillicus spinosus* L. (скрипун колючий) сем. Камнеломковые (по Флоре СССР, т. 9 *Orostachys spinosa* (L.) С.А.М. сем. Толстянковые) как средство для лечения гастроэнтеритов, колик, ран, рожи (все растение). Тибетское название данного растения приведено как «гу-жуй-сор-бо», монгольское «ильдиу-бусун», местное русское — скри-

пун, степная репа. В последующие годы данное растение было забыто.

Поиск новых и перспективных лекарственных растений в настоящее время достаточно сложен технически и является дорогостоящим. Так, известны неудачные и дорогостоящие примеры скрининга очень большого числа видов растений или других объектов по определенным группам веществ или видам действия, с последующим практически нулевым результатом (например, американская программа скрининга поиска противораковых средств).

С целью систематизации и облегчения поиска необходимо использование современных методологических подходов, основанных как на фундаментальных законах и современных достижениях науки, так и на глубоком изучении опыта народной медицины и нетрадиционных медицинских систем. Один из фундаментальных законов природы — закон гомологических рядов, рассматривающий закономерности в полиморфизме близких видов и родов. Он был сформулирован выдающимся биологом Н.И. Вавиловым: близкие виды благодаря большому сходству их генотипов обладают сходной потенциальной наследственной изменчивостью; по мере эволюционно-филогенетического удаления изучаемых групп, в связи с появляющимися генотипическими различиями параллелизм наследственной изменчивости становится менее полным. Следовательно, в основе параллелизмов в наследственной изменчивости лежат мутации гомологичных генов и участков генотипов у представителей различных таксонов, то есть действительно гомологичная наследственная изменчивость. Имея представление об определенных формах в пределах одного вида, можно предвидеть нахождение близких форм у других видов и родов. Чем ближе генетически расположены в общей системе роды, тем полнее сходство их изменчивости (Н.И. Вавилов, 1987). Им же сформулирован постулат, о том, что зная химическую изменчивость соседних родов и видов, можно искать (или получить при помощи скрещивания) химические соединения определенного состава. Исследователь Молиш (Molisch, 1933) показал, что «...наследственное вещество растения определяется многими ... генами, и поэтому не приходится удивляться, что один или другой ген встречается в далеко отстоящих точках системы и обуславливает здесь образование определенного специфического вещества» [4]. Также некоторые исследователи отмечают закономерности элементарного состава родов, наличие сходных химических черт и органических соединений [7]. В 50-60 годы XX века отечественный ученый И.И. Брехман применил данный закон для поиска новых лекарственных растений по принципу филогенетического родства, предусматривающий у близкородственных растений наличие и близкого химического состава. Первые же исследования с использованием данного принципа на примере женьшеня показали высокие результаты. Были исследованы и введены в медицинскую практику следующие растения из близкородственных женьшеню (сем. Аралиевых): элеутерококк колючий, аралия маньчжурская, заманиха [1,2,3]. Принцип филогенетического родства, позволяет более избирательно подходить к поиску новых лекарственных растений, что значительно снижает время, трудозатраты и удешевляет исследования, вместе с тем по нашему мнению он позволяет выявить лекарственные растения более избирательного характера действия с меньшим числом побочных эффектов. В последнее время, в связи с успехами в генетике, появились новые возможности в применении принципа филогенетического родства для поиска новых видов лекарственных растений. Расшировка геномной последовательности ДНК растений позволила прогнозировать наличие необходимых свойств и соединений с высокой биологической активностью у близкородственных растений. Ботаники используют достижения генетики для уточнения классификации видов, их взаимоотношений в семействах и родах. В последнее время активно используется поиск новых лекарственных растений, генетически

близким к известным официальным растениям, кроме этого ведутся работы по выделению активных локусов геномов, отвечающих за синтез фармакологически активных соединений растений — в основе этих исследований лежит принцип филогенетического родства (*phylogenetic relationship*). Как пример можно привести Датскую программу PHYLODRUGS, направленную на изучение представителей семейств *Amaryllidaceae*, *Narcissus* и *Liliaceae* с целью выделения нейротропных веществ. К. Komatsu и соавт. (2005) применили метод генетического анализа близкородственных растений, в частности разновидности *Panax ginseng* и влияние рибосомального гена 18S rRNA из *Panax pseudoginseng* (*Japonicus*), на синтез специфического сапонина: *20-O-β-D-glucopyranosyl-(20S)-protopanaxadiol*, проявившего высокую активность при болезни Альцгеймера за счет ускорения регенерации нейронных сетей мозга и уменьшения аксональной атрофии в клетках SK-NSH типа. На наш взгляд для поиска перспективных лекарственных средств необходимо использовать весь богатый опыт традиционных и народных медицинских систем, что совместно с применением фундаментальных законов и принципов поможет ввести в медицинскую практику новые лекарственные средства, в том числе и растительные адаптогены. Значительный интерес представляет семейство толстянковых (*Crassulaceae*), многие растения которого применяются в традиционных медицинских системах стран Азии, в народной медицине Европы, Тибета, Монголии, Алтая, Китая. Нами были рассмотрены близкородственные растения представителя семейства толстянковых (*Crassulaceae*), известного адаптогена — родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.). Систематика данного семейства в настоящее время достаточно сложна и запутана. Содержит 31 род, в том числе и такие известные в народной медицине растения как: *Hylotelephium* H. Ohba — очитник, *Kalanchoe* Adans. — каланхоэ (в настоящее время в медицине используется раствор и сок каланхоэ как биостимулятор), *Orostachys* Fisch. — горноколючник, *Rhodiola* L. — родиола, *Sedum* L. — очиток, *Sempervivum* L. — молодило. Характерный облик представителей семейства толстянковых отражен в названии семейства. Слово «*crassus*» на латинском языке означает «толстый». Мясистые, сочные стебли и листья составляют примечательную черту этого семейства. Толстянковые встречаются от уровня моря до альпийского пояса. Достаточно широко они представлены в Байкальской Сибири: недостаток (или переизбыток) увлажнения, значительные колебания температуры воздуха и почвы в течение суток, большая солнечная радиация и каменистый и песчаный характер почв, смена растительных поясов и высокогорье — обуславливают контрастность биоразнообразия растительного покрова. Среди них есть перспективные растения, для получения высокоактивных препаратов адаптогенного действия. Лечебные свойства представителей семейства известны со времен Плиния Старшего (23-79 г. н.э.): использовался сок из измельченных листьев *Sempervivum* для лечения кожных заболеваний, таких как ожоги, ушибы, мозоли, бородавки, стригущий лишай, опоясывающий лишай, укусов насекомых, лечения зуда и жжения в глазах. Дискорид (40 — 90 г. н.э.) писал в своей «*Materia Medica*», что измельченные листья *Sempervivum* изгоняет кишечных червей и сосальщиков. Эти растения культивируются с XV-XVII веков. Латинское название молодил — *Sempervivum* — объясняет истинную сущность этого растения: «*semper*» — «всегда», «*vivus*» — «живой», а в вольном переводе — «живучка». Широко применяется Каланхоэ: на основе сока и отваров готовят мази и микстуры с противовоспалительным и регенери-

рующим действием. Сок каланхоэ применяют при лечении различных повреждений и заболеваний глаз (булезный и нейропаралитический кератит, рецидивирующая эрозия роговицы, герметические кератиты, травматические повреждения роговицы и др.), а также в стоматологической практике при острых диффузных, катаральных, подострых и хронических формах гипертрофического катарального гингивита, парадонтоза, афтозного стоматита. Очиток большой (*Sedum maximum* L.) обладает тонизирующим, общеукрепляющим, ранозаживляющим и противовоспалительным действием. Траву и корни очитка используют наружно для заживления ран, ожогов и как эффективное средство для выведения бородавок и мозолей. Очиток едкий (грязная трава, лихорадочная трава), (*Sedum acre* L.). Содержит алкалоиды (седамин, никотин, седридин, сединин, изопельтерин), дубильные вещества, гликозиды, сахара, яблочную кислоту, витамин С, обладает возбуждающим и тонизирующим действием. Траву очитка применяют в виде припарок при ломоте, простудных заболеваниях, диатезах. Очиток гибридный (*Sedum hybridum* L.). В народной медицине настоем травы пользуют как слабительное, мочегонное и тонизирующее средство. Используя принцип филогенетического родства для поиска перспективных лекарственных растений, а также работы С.М. Гончаровой [5,6] по генетическому анализу близкородственных растений и информацию из источников традиционной и народной медицины нами был начат анализ и изучение близкого родственника родиолы розовой (золотой корень) (*Rhodiola rosea* L.) по семейству толстянковые (*Crassulaceae*) — горноколючника колючего *Orostachys spinoza* (L.) С. А. Mey [5,6]. Цикл экспериментов проведенных нами на лабораторных животных показал перспективность дальнейшего исследования горноколючника колючего с последующим внедрением в медицинскую практику как стимулирующего и повышающего работоспособность, антигипоксического и адаптогенного препарата [12,13,14,17,20,21,23,28,29, 35]. Экстракт из данного растения показал перспективные результаты также как средство способствующее заживлению ран и ожогов (более выраженные, чем у официального препарата сока каланхоэ) [18,24,26].

Третьим направлением является комбинация извлечений из применяемых или выявленных адаптогенных растений с аскорбиновой кислотой (усиление действия полифенольного комплекса) и извлечением из шлемника байкальского (снижение частоты и силы побочных эффектов).

Применение фундаментальных законов биологии позволяет выявить близкородственные виды растений со сходным химическим составом и фармакологическим действием. Так, в результате экспериментов, нами установлена высокая активность у извлечений из горноколючника колючего, сходная с известным адаптогенным растением родиолой розовой и биостимулятором каланхоэ, из того же семейства [36]. Оба свойства адаптогенное и биостимулирующее одинаково хорошо выражены. Исследование растений применяющихся в традиционной тибетской медицине как адаптогенные показывает неоднозначность их действия, которое зависит от способа извлечения фармакологически активных веществ. Применение предварительно неочищенного извлечения (экстракта) из рододендрона Адамса в эксперименте с лабораторными животными показывает наличие ярко выраженных анксиолитических свойств. Применение комплексных препаратов с аскорбиновой кислотой повышает активность препаратов данной группы, а комбинация с экстрактом из шлемника байкальского уменьшает количество побочных эффектов по силе и частоте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брехман И.И. Женьшень. — Л.: Наука, 1957. — 186 с.
2. Брехман И.И. Человек и биологически активные вещества. — Л.: Наука, 1976. — 111 с.
3. Брехман И.И. Человек и биологически активные вещества. — Л.: Наука, 1980. — 120 с.
4. Вавилов Н.И. Закон гомологических рядов в на-

следственной изменчивости. — Л.: Наука, 1987. — 256 с.

5. Гончарова С.Б. Очитковые (Sedoideae, Crassulaceae) флоры российского Дальнего Востока. — Владивосток: Дальнаука, 2006. — 223 с.

6. Гончарова С.Б., Артюкова Е.В., Гончаров А.А. Филогенетические связи представителей подсемейства Sedoideae (Crassulaceae) на основании сравнения последовательностей ITS региона ядерной рДНК // Генетика. — 2006. — Т. 42, №6. — С. 1-8.

7. Золотницкая С.Я. Лекарственные ресурсы флоры Армении. — Ереван: Изд-во АН АрмССР, 1959. — Т. 1. — 327 с.

8. Избранные труды М.Н. Варлакова: сборник научных трудов / Сост. А.Д. Турова. — М.: Медгиз, 1963. — 172 с.

9. Левента А.И. Заветные травы Чингисхана. Старинные рецепты эпохи могущественного правителя. — СПб. — М.: Диля, 2006. — 128 с.

10. Левента А.И. К истории изучения тибетской медицины сотрудниками кафедры фармакологии Иркутского государственного медицинского университета // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — №1. — С. 103-105.

11. Левента А.И., Куклина Л.Б., Усов Л.А. С.Р. Семенов — первый декан фармацевтического факультета. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2009. — №8. — С. 176-178.

12. Левента А.И., Одинец А.Д., Охремчук Л.В., Усов Л.А. Влияние извлечений из горноколосника и рододендрона Адамса на поведенческие реакции лабораторных животных // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2010. — Т.95, № 4. — С.103-105.

13. Левента А.И., Одинец А.Д., Усов Л.А. Анксиолитические и мнемотропные эффекты извлечений из горноколосника и рододендрона Адамса в эксперименте на лабораторных животных // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2010. — Т.96, №5. — С.125-128.

14. Левента А.И., Одинец А.Д., Шапкин Ю.Г., Шукин Д.А. Влияние извлечений из горноколосника и рододендрона Адамса на адаптационные поведенческие реакции лабораторных животных в условиях эксперимента // Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 80-летию медико-профилактического факультета ИГМУ. — Иркутск, 2010. — С.279-283.

15. Левента А.И., Шабатурова О.В., Белых А.И., Тимофеева С.А. Ассортимент биологически активных к пище и лекарственных средств адаптогенного действия в Иркутской области // Медико-профилактическому факультету 80 лет. Традиции и современность: Сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 80-летию медико-профилактического факультета ИГМУ — Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет, 2010. — С. 220-224.

16. Левента А.И., Одинец А.Д., Усов Л.А., Шабатурова О.В. Сведения о применении перспективного растения горноколосник колючий в народной медицине Восточной Сибири и традиционных медицинских системах стран // Медико-профилактическому факультету 80 лет. Традиции и современность: Сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 80-летию медико-профилактического факультета ИГМУ. — Иркутск, 2010. — С.283-287.

17. Левента А.И., Одинец А.Д., Шукин Д.А. и др. Изменение адаптационных поведенческих реакций лабораторных животных в условиях эксперимента под влиянием извлечений горноколосника и рододендрона Адамса // Актуальные вопросы клинической фармакологии. Сб. научных трудов, посвященный 25-летию кафедры клинической фармакологии ИИУВа / Под ред. Н.В. Верлан. — Иркутск: РИО ИГИУВа, 2011. — С. 30-31.

18. Левента А.И., Кузнецов С.М., Шукин Д.А. Применение экстракта горноколосника для стимуляции заживления кожной линейной раны // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2011. — №4(80). — С. 64.

19. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М.: Новая волна, 2010. — 1216 с.

20. Одинец А.Д., Левента А.И., Шукин Д.А., Шабатурова О.В. К антигипоксическому действию препаратов из растительного сырья Сибири // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2011. — Т.104, №5. — С. 112-115.

21. Одинец А.Д., Усов Л.А., Левента А.И., Охремчук Л.В. Поведенческие реакции экспериментальных животных при действии фенотропила, извлечений из горноколосника и рододендрона Адамса // Материалы 7-го международного научно-практического конгресса «Человек в экстремальных условиях: клинико-физиологические, психологические и санитарно-эпидемиологические проблемы профессиональной деятельности». — М., 2010. — С. 360-361.

22. Одинец А.Д., Левента А.И., Шапкин Ю.Г., Куклина Л.Б. Влияние адаптогенов растительного происхождения на уровень постоянного потенциала (УПП) головного мозга // Материалы 7-го международного научно-практического конгресса «Человек в экстремальных условиях: клинико-физиологические, психологические и санитарно-эпидемиологические проблемы профессиональной деятельности». — М., 2010. — С. 359-360.

23. Одинец А.Д., Левента А.И., Гаспарян В.А., Бекчан А.А. Влияние извлечений из горноколосника колючего и рододендрона Адамса на поведенческие реакции лабораторных животных после иммобилизационного стресса // Сборник материалов XI Международной научно-практической конференции «Наука и современность» / Под ред. С.С. Чернова. — Новосибирск: Издательство НГТУ, 2011. — С. 293-299.

24. Семинский И.Ж., Левента А.И., Кисель С.Е., Шукин Д.А. Морфологические особенности заживления кожной линейной раны под действием препарата на основе экстракта горноколосника колючего // Сборник научных трудов Всероссийской конференции «Регенеративная биология и медицина». — М.: Нарконет, 2011. — С. 140-141.

25. Саратиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая (Золотой корень). — Томск: Изд-во Томского ун-та, 2004. — 288 с.

26. Семинский И.Ж., Левента А.И., Кисель С.Е., Шукин Д.А. Морфологические аспекты заживления асептической линейной раны под влиянием мазей различного состава // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2011. — №4(80). — С. 98.

27. Усов Л.А., Минович В.М., Левента А.И. и др. К сравнительной оценке тонизирующего и стимулирующего действия рододендрона Адамса // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 1995. — №3. — С. 37-39.

28. Усов Л.А., Одинец А.Д., Левента А.И. и др. Влияние препаратов из горноколосника колючего и рододендрона Адамса на течение стресс-реакции экспериментальных животных // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2010. — №6(76). — С. 175-182.

29. Усов Л.А., Одинец А.Д., Левента А.И., Шапкин Ю.Г. Биологические свойства некоторых перспективных растений Байкальского региона. // Вестник Иркутского регионального отделения АН ВШ России. — 2010. — №2(17) — С. 209-214.

30. Яременко К.В. Адаптогены как средства профилактической медицины. — Томск, 1990. — 96 с.

31. Патент РФ «Средство, обладающее тонизирующим и иммуностимулирующим действием» (21) 95114191/14 27.08.98 19 RU (11) 2118165 (13)С1 (Бюл. №24) / В.М. Минович, Л.А. Усов, Е.Л. Кичигина, А.И. Левента, Е.Б. Ракова.

32. Патент РФ «Способ выделения суммы действующих веществ, обладающих тонизирующим и стимулирующим действием» (21) 97118177/ 14 27.03.00 19 RU (11) 2146937 (13) С1 (Бюл. 9) / А.И. Левента, В.М. Минович, Г.М. Федосеева и др.

33. Патент РФ «Средство, обладающее антимикробной активностью» (21) 97117397/ 14 10.07.2001 19 RU (11) 2171685 (13) С1 (Бюл. 22) / А.П. Федосеев, А.И. Левента, В.М. Минович и др.

34. Патент РФ «Средство, подавляющее патологическое влечение к этанолу» (21) 2179449 А61К35/78 заявка 2000107693/14 от 28.03.00, публикация 20.02.2002 / Г.М. Федосеева, А.И. Левента, А.П. Федосеев, В.М. Минович, Р.В. Киборт.

35. Средство, повышающее работоспособность (Заявка на изобретение. Приоритетная справка 2011131591/15(046551) от 27.07.2011 г. А.И. Левента, Л.А. Усов, Ю.Г. Шапкин)

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра фармакологии, Левента Алексей Иванович — к. фарм. н, заведующий кафедрой, e-mail: leventa@yandex.ru; Усов Лев Акимович — д.м.н., член-корреспондент МАН и ВШ, почетный профессор; Семинский Игорь Жанович — д.м.н., заведующий кафедрой, профессор, член-корреспондент РАЕН; Одинец Александр Дмитриевич — аспирант; Шабатурова Оксана Владимировна — аспирант; Тимофеева Светлана Анатольевна — аспирант; Кузнецов Сергей Миронович — к.м.н., доцент.

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ИЗ КАЛИНЫ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ СЕРОУГЛЕРОДОМ

Татьяна Викторовна Момот¹, Наталья Федоровна Кушнерова², Светлана Евгеньевна Фоменко²
(¹Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского Дальневосточного отделения РАН, директор — акад. РАН А.В. Адрианов, лаборатория фармакологии, зав. — д.б.н., проф. Ю.С. Хотимченко; ²Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева Дальневосточного отделения РАН, директор — акад. РАН В.А. Акуличев, лаборатория биохимии, зав. — д.б.н., проф. Н.Ф. Кушнерова)

Резюме. Приведены данные по изучению гепатопротекторного действия экстракта из калины Саржента (*Viburnum sargentii Koehne*) и коммерческого препарата легалон. Показано, что интоксикация сероуглеродом сопровождалась истощением системы антиоксидантной защиты, активацией перекисного окисления липидов, нарушением в соотношении фракций нейтральных липидов. Действие экстракта из калины в восстановлении метаболических реакций печени и снятии токсического стресса оказалось более эффективным, чем у легалона.

Ключевые слова: гепатопротекторы, печень, сероуглерод, антиоксидантная защита, липиды, экстракт калины, легалон.

INFLUENCE OF THE EXTRACT FROM THE GUELDER-ROSE ON METABOLIC REACTIONS OF THE LIVER IN INTOXICATION WITH CARBON DISULFIDE

T.V. Momot¹, N.F. Kushnerova², S.E. Fomenko²
(¹A.V. Zhirmunsky Institute of Marine Biology, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences; ²V.I. Il'ichev Pacific Oceanological Institute, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences)

Summary. The hepatoprotective properties of an extract from a guelder-rose of Sarzhenta (*Viburnum sargentii Koehne*) and a commercial preparation of "Legalon"™ have been studied. It has been shown that the intoxication with carbon disulfide was accompanied by depletion of a system of antioxidant protection, activation of lipids peroxidation, infringement in the fractions ratio of neutral lipids. Action of an extract from a guelder-rose in restoration of metabolic reactions of a liver and removal of toxic stress has appeared to be more effective, than legalon.

Key words: hepatoprotectors, liver, carbon disulfide, antioxidant protection, lipids, guelder-rose extract, legalon.

Разнообразные природные ресурсы Уссурийской тайги Дальнего Востока РФ дают возможность богатой сырьевой базы для выделения биологически активных веществ (БАВ) и создания новых отечественных лекарственных препаратов и биологически активных добавок на их основе. Перспективными являются отходы от переработки (отжим после получения сока) дикорастущих ягодных кустарников, плодов лиан, листьев и других частей растений. Ранее проведенные исследования [5, 9, 11] показали, что экстракты, выделенные из отжима винограда Амурского (*Vitis amurensis*), лимонника Китайского (*Schizandra chinensis*), калины Саржента (*Viburnum sargentii Koehne*), зеленого и черного чая содержат полифенольные соединения, в частности флавоноиды, схиандрин, катехины в высоких концентрациях (до 60%). В литературе опубликованы многочисленные данные, свидетельствующие о широком спектре биологической активности растительных полифенолов благодаря проявлению ими антиоксидантных свойств и способности выступать ловушками свободных радикалов различного типа [20], защищать организм от проявлений оксидативного стресса [14], образовывать комплексы с ионами переходных металлов [21] влияя на активность металлозависимых ферментов, блокировать процессы перекисного окисления липидов [22]. Высокие антиоксидантные и антирадикальные свойства исследованных нами растительных экстрактов позволили предсказать наличие высокой гепатопротекторной активности. К ним следует отнести экстракт из калины (*Viburnum sargentii Koehne*) «Калифен»™ (свидетельство на товарный знак №228327), запатентованный как средство, обладающее гепатопротекторными свойствами (патент №2177330), исследованное на модели поражения печени четыреххлористым углеродом. Однако спектр химических веществ, оказывающих гепатотоксическое действие на организм человека при профессиональной деятельности, очень широк, что обуславливает исследование гепатопротекторных свойств калифена и при других видах интоксикаций. В данной работе мы изучали влияние интоксикации сероуглеродом (CS₂), как наиболее широко распространенным токсикантом на производствах по переработке природного газа [8]. Хотя и существует высокий уро-

вень автоматизации и механизации технологических процессов на таких производствах, однако имеются отдельные операции, выполнение которых связано с интенсивным загрязнением рабочей зоны вредными веществами, превышающими предельно допустимые концентрации (ПДК) в 2 и более раз [12]. При этом поражающим агентом является как сам токсикант, так и продукты его метаболизма — сульфаты, окисленные и эфирсвязанные фракции серы, которые оказывают выраженное гепатотоксическое действие. Накопление окисленных форм серы с их дальнейшей диссоциацией, в свою очередь, способствуют усилению как радикального повреждения, так и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в биологических мембранах [6]. В качестве сравнения использовали растительный полифенольный гепатопротекторный препарат «Легалон»™ (Madaus AG, Германия), являющийся комплексом флавоноидов из плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum*).

Целью работы явилось изучение влияния экстракта из калины для коррекции нарушений метаболических реакций печени после интоксикации сероуглеродом.

Материалы и методы

Экстракт из калины «Калифен»™ готовили из высушенного отжима после отделения сока калины (кожица, косточки, оси цвететий) с использованием в качестве экстрагента 40% этиловый спирт. В процессе многократной перколяции из 1 кг сырья выход экстракта составлял 1 л. Химический состав экстракта был исследован с помощью жидкостного хроматографа «Controller LCC 500» (Pharmacia) [10]. Калифен — водно-спиртовой (40%) экстракт, который представляет собой композицию различных классов веществ: лейкоантоцианов, катехинов и их полимерных форм, олигомерных таннинов, лигнина, флавонолов, органических кислот (фумаровой, аскорбиновой, глицериновой, галактуроновой и др.), свободных аминокислот (гистидина, аргинина, аспарагиновой и глутаминовой кислот, треонина, серина, глицина, цистеина, метионина, изолейцина, тирозина и др.), сахаров (сахарозы, рафинозы) и других органических соединений. Полифенолы составляют свыше 60% сухого остатка экстракта. Полученный водно-спиртовой экстракт отно-

сится к малотоксичным ($DL_{50} = 48,6$ мл/кг) для организма животных (крысы линии Вистар).

Эксперимент проводили на крысах самцах линии Вистар массой 180-200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище. Для интоксикации сероуглеродом животных помещали в специальную затравочную камеру, сконструированную по типу камер Б.А. Курляндского [7], в условиях относительной влажности воздуха (40-60%), заданных параметров температуры (20-22°C), с автономной системой очистки и регенерации воздуха. Концентрация сероуглерода в камере поддерживалась на уровне 2,0 мг/м³ (ПДК для сероуглерода в воздухе рабочей зоны составляет 1 мг/м³ ГОСТ 12.1.005-88; ГН 2.2.5.1313-03). Расход пропускаемого через камеру воздуха и сероуглерода составлял не менее 10 л/мин. Время воздействия составляло 6 часов в сутки на протяжении 3 недель в монотонном режиме, кроме выходных дней, и определялось исходя из конкретных параметров моделирования условий труда на производстве.

После интоксикации сероуглеродом животных разделили на 3 группы. Одну группу животных после интоксикации поместили в обычные клетки и в течение 7 дней они находились в стандартных условиях вивария (период депривации). Другой группе животных в течение 7 дней внутрижелудочно через зонд вводили водный раствор сухого остатка калифена (предварительно освобожденный от спирта путем упаривания в вакууме) в эффективной терапевтической дозе (100 мг общих полифенолов/1 кг массы), разработанной для проведения доклинических испытаний полифенольных гепатопротекторов [2]. Третьей группе вводили препарат сравнения легалон в виде суспензии на крахмальной слизи в той же дозе. Контролем служили интактные животные, содержащиеся в стандартных условиях вивария, которым по аналогичной схеме в соответствующем объеме вводили очищенную воду. Использована схема эксперимента, разработанная А. Gajdos [16]. Таким образом, в ходе эксперимента были выделены следующие группы животных по 10 крыс в каждой: 1-я — контроль (интактные), 2-я — интоксикация сероуглеродом, 3-я — интоксикация сероуглеродом с последующей отменой (депривация) в течение 7 дней, 4-я — введение калифена в течение 7 дней в период депривации после интоксикации сероуглеродом, 5-я группа — введение легалона в течение 7 дней в период депривации после интоксикации сероуглеродом. Крыс выводили из эксперимента декапитацией под легким эфирным наркозом с соблюдением правил и международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Исследование одобрено этической комиссией Учреждения Российской академии наук Тихоокеанского океанологического института им. В.И. Ильичева Дальневосточного отделения РАН.

Экстракты общих липидов из ткани печени готовили по методу J. Folch [15]. Хроматографическое распределение нейтральных липидов и их количественное определение проводили методом одномерной микротонкослойной хроматографии на силикагеле в системе растворителей, предложенных G.S. Amenta [13]. Обнаружение пятен нейтральных липидов осуществляли с помощью паров йода. Количественное содержание отдельных фракций выражали в процентах от общей суммы нейтральных липидов. Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) — малоновый диальдегид (МДА), определяли по методу О.Е. Колесовой и соавт. [4]. Антиоксидантную систему печени оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД; КФ 1.15.1.1) [17]. В сыворотке крови определяли активность органоспецифического фермента печени аланинаминотранс-

Таблица 1

Влияние экстракта из калины и препарата «Легалон» на биохимические показатели печени и крови крыс после поражения сероуглеродом (M±m)

Показатели	Группы животных				
	1-я Контроль	2-я CS ₂	3-я Депривация	4-я Депривация+калифен	5-я Депривация+легалон
СОД (ед/мг белка)	344,9 ±13,0	108,5 ±11,0***	156,4 ±10,8***	327,6 ±11,8	294,4 ±12,3*
МДА (нмоль/г)	0,72 ±0,07	4,89 ±0,60***	4,70 ±0,07***	0,90 ±0,03	1,19 ±0,04***
АлАТ (мкмоль/мл/час)	0,72 ±0,07	3,77 ±0,09***	3,42 ±0,10***	0,86 ±0,04	1,14 ±0,05***
Нейтральные липиды (в % от суммы всех фракций)					
ТАГ	20,74 ±1,10	25,30 ±1,17*	25,00 ±1,12*	22,19 ±0,39	23,84 ±0,70*
СЖК	17,10 ±0,19	20,25 ±0,80**	19,00 ±0,63**	16,93 ±0,44	18,19 ±0,61
ЭЖК	17,11 ±0,59	13,78 ±0,69**	13,60 ±0,31***	16,54 ±0,48	15,00 ±0,38**
ХС	16,18 ±0,46	20,00 ±0,42***	18,50 ±0,57**	15,77 ±0,64	16,66 ±0,71
ЭХС	18,37 ±0,19	13,67 ±0,70***	15,10 ±0,73***	18,10 ±0,55	17,36 ±0,61
Остаточ. фракция	10,50 ±0,50	7,18 ±0,23	7,00 ±0,18	10,69 ±0,53	8,95 ±0,70

Примечание: изменения статистически значимы по сравнению с контролем при: * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001. Сокращения приведены в тексте статьи.

феразы (АлАТ) с помощью наборов Bio-la-test фирмы Pliva-Lachema Diagnostika S.R.O. (Чехия).

Результаты обрабатывали по параметрическому критерию Стьюдента (*t*), используя статистическую программу InStat (GraphPad. Software Inc. USA, 2005). Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

При интоксикации CS₂ в печени крыс отмечалась выраженная картина сформированного токсического гепатита. Как видно из таблицы, активность АлАТ возросла в 5 раз ($p<0,001$) относительно контроля, а количество МДА в 7 раз ($p<0,001$). Это свидетельствует об активации перекисного окисления липидов и увеличении проницаемости мембран гепатоцитов, в связи с чем происходит выход ферментов-маркеров цитолиза в кровь. Активность СОД в печени после интоксикации снизилась в 5 раз ($p<0,001$), что определяет истощение системы антиоксидантной защиты и развитие оксидативного стресса. В спектре нейтральных липидов (таблица) отмечалось статистически значимое увеличение содержания триацилглицерина (ТАГ) и свободных жирных кислот (СЖК), что связано с усилением периферического липолиза (стрессовая реакция на ксенобиотик), в результате которого происходит поступление жирных кислот и глицерина в печень из жировых депо с последующим их ресинтезом в ТАГ. Увеличение количества холестерина (ХС) обусловлено угнетением митохондриального окисления Ац-КоА в цикле Кребса. Одновременно происходило снижение эфиров холестерина (ЭХС) и эфиров жирных кислот (ЭЖК). Такое соотношение липидных фракций свидетельствует о жировом перерождении печени в связи с нарушением ее этерифицирующей функции.

Через 7 дней после отмены CS₂ (3 группа, период депривации) в печени отмечалось еще большее отклонение от нормы ряда биохимических показателей, что свидетельствует о недостаточности собственных защитных сил организма противостоять развитию токсической патологии. Активность СОД и АлАТ, а также величина МДА были на уровне таковых во 2-й группе. В спектре нейтральных липидов сохранялось повышенное содержание ТАГ, СЖК и ХС и низкое ЭХС и ЭЖК, то есть этерифицирующая функция печени была подавлена.

При введении животным калифена в период отмены

CS₂ (4-я группа) отмечалась нормализация всех исследуемых биохимических показателей относительно таковых в контроле. Восстановилась активность СОД и снизилось содержание МДА, что предполагает благоприятные условия для реконструкции мембранных структур гепатоцитов. В пользу этого указывает снижение активности АлАТ в плазме крови до уровня интактного контроля. Соотношение фракций нейтральных липидов в печени соответствует таковому у контрольных животных, что указывает на восстановление её этерифицирующей функции. То есть, калифен способствовал снятию токсического стресса.

При введении препарата сравнения «Легалон» (5-я группа) также отмечалась нормализация большинства биохимических показателей, причем направленность изменений была аналогична таковой у калифена, но степень выраженности отклонений от контроля различалась. В первую очередь, она характеризовалась по сравнению с 3-й группой ростом активности СОД, снижением содержания МДА и активности АлАТ. Однако эти величины статистически отличались от таковых в контроле (при $p < 0,05-0,001$). В спектре фракций нейтральных липидов следует отметить восстановление до контрольных величин СЖК, ХС и ЭХС, тогда как количество ТАГ было статистически значимо выше, а ЭЖК — ниже. То есть, действие легалона оказалось менее эффективным, чем у калифена в восстановлении метаболических реакций печени после интоксикации CS₂.

Таким образом, интоксикация CS₂ в течение 3-х недель сопровождалась выраженной картиной токсического гепатита у крыс. Применение калифена и легалона

после интоксикации способствовало восстановлению антиоксидантной защиты, снижению перекисного окисления липидов, восстановлению липидной составляющей мембран гепатоцитов, что подтверждено нормализацией активности АлАТ. Биохимический механизм восстановления функции печени с помощью калифена и легалона после поражения CS₂, по нашему мнению, обусловлен тем, что растительные полифенолы, входящие в их состав имеют способность как улавливать свободные окисленные и пероксильные радикалы, образуя при этом относительно стабильный феноксил-радикал [19], так и локализоваться в пределах липидного бислоя плазматической мембраны [1], что в значительной степени сдерживает процессы перекисного окисления липидов и снимает состояние оксидативного стресса [18]. Известно, что растительные полифенолы восстанавливают этерифицирующую функцию печени [3], что сопровождается снижением количества ТАГ и СЖК. Феномен снижения холестерина и рост ЭХС объясняется тем, что молекулы полифенолов активируют фермент 7 α -холестерингидроксилазу, участвующую в окислении холестерина в желчные кислоты [23]. Однако, при сравнении выраженности восстановительного эффекта действия легалона и калифена, проявляются определенные преимущества последнего. Известно, что в состав легалона входит активная группа изомерных флавоноидных содинений (силибинин, силикристин, силидианин), не образующих олигомерных форм. Видимо калифен, будучи комплексом олигомерных и полимерных веществ, демонстрирует антиоксидантные свойства в большей степени, чем мономеры легалона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева Ю.Г., Фахретдинова Е.Р., Спирихин Л.В., Насибуллин Р.С. О механизме взаимодействия некоторых флавоноидов с фосфатидилхолином клеточных мембран // Хим.-фарм. журнал. — 2007. — Т. 41, №7. — С. 12-14.
2. Венгеровский А.И., Маркова И.В., Саратиков А.С. Доклиническое изучение гепатопротективных средств // Ведомости фарм. комитета. — 1999. — №2. — С. 9-12.
3. Гаскина Т.К., Курилович С.А., Горчаков В.Н. Изменение скорости лецитинхолестеролацилтрансферазной реакции и липидных показателей сыворотки крови под влиянием катергена в условиях острого экспериментального перерождения печени // Вопр. мед. хим. — 1989. — Т. 35, №4. — С. 24-28.
4. Колесова О.Е., Маркин А.А., Федорова Т.Н. Перекисное окисление липидов методом определения продуктов липопероксидации в биологических средах // Лаб. дело. — 1984. — № 9. — С. 16-19.
5. Кушнерова Н.Ф., Спрыгин В.Г., Рахманин Ю.А. Влияние растительного полифенольного препарата эликит на процессы восстановления функции печени после алкогольной интоксикации // Биомед. хим. — 2004. — Т. 50, Вып. 6. — С. 605-611.
6. Кушнерова Н.Ф., Рахманин Ю.А., Кушнерова Т.В., Другова Е.С. Профилактика нарушений физиологических и биохимических характеристик эритроцитов при интоксикации сероуглеродом // Гигиена и санитария. — 2010. — №4. — С. 17-21.
7. Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия). — М.: Медицина, 1970. — 347 с.
8. Сетко Н.П., Бейлин С.М. Гигиеническая оценка организации питания и алиментарного статуса рабочих основных профессий, занятых в газоперерабатывающей промышленности // Мед. труда и пром. экол. — 2008. — №7. — С. 19-24.
9. Спрыгин В.Г., Кушнерова Н.Ф., Гордейчук Т.Н., Фоменко С.Е. Стресс-протективное действие диприма // Эксперим. и клин. фармакол. — 2002. — Т. 65, №4. — С. 56-58.
10. Спрыгин В.Г., Кушнерова Н.Ф. Калина — новый нетрадиционный источник олигомерных проантоцианидинов // Хим.-фарм. журнал. — 2004. — Т. 38. — № 2. — С. 41-45.
11. Фоменко С.Е., Кушнерова Н.Ф. Использование экстрактов зеленого и черного чая для профилактики токсического воздействия ацетона // Мед. труда и пром. экология. — 2010. — № 12. — С. 38-44.
12. Тимашева Г.В., Валеева О.В. Диагностическая значимость биохимических и гематологических изменений у работников нефтехимической промышленности // Мед. труда и пром. экология. — 2009. — №11. — С. 20-23.
13. Amenta J.S. A rapid chemical method for quantification of lipids separated by thin-layer chromatography // J. Lipid. Res. — 1964. — Vol. 5, №2. — P. 270-272.
14. de Groot H., Rauen U. Tissue injury by reactive oxygen species and the protective effects of flavonoids // Fundam. Clin. Pharmacol. — 1998. — Vol. 12, № 3. — P. 249-255.
15. Folch J., Less M., Sloane-Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissue // Biol. Chem. — 1957. — Vol. 226. — P. 497-509.
16. Gajdos A., Gaidos-Torok M., Horn R. Therapeutic effect of the (+)-catechin on biochemical disorders of the liver in the ethanol intoxicated rat // C.R. Seances Soc. Biol. Fil. — 1972. — Vol. 166. — № 2. — P. 277-279.
17. Paoletti F., Aldinucci D., Mocali A., Caparrini A. A sensitive spectrophotometric method for the determination of superoxide dismutase activity in tissue extracts // Analytical biochemistry. — 1986. — Vol. 154. — P. 536-541.
18. Pignatelli, P., Ghiselli A., Buchetti B., et al. Polyphenols synergistically inhibit oxidative stress in subjects given red and white wine // Atherosclerosis. — 2006. — Vol. 188. — № 1. — P. 77-83.
19. Re R., Pellegrini N., Proteggente A., et al. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. // Free Radic. Biol. Med. — 1999. — Vol. 26, №9-10. — P. 1231-1237.
20. Rice-Evans C.A., Miller N.J. Antioxidant activities of flavonoids as bioactive components of food // Biochem. Soc. Trans. — 1996. — Vol. 24, №3. — P. 829-835.
21. van Acker S.A., van Balen G.P., van den Berg D.J., et al. Influence of iron chelation on the antioxidant activity of flavonoids // Biochem. Pharmacol. — 1998. — Vol. 56, N. 8. — P. 935-943.
22. Vasiljeva O.V., Lyubitsky O.B., Klebanov G.I., et al. Effect of antioxidants on the kinetics of chain lipid peroxidation in liposomes // Membr. Cell. Biol. — 1998. — Vol. 12, N. 2. — P. 223-231.
23. Yang T.T., Koo M.W. Chinese green tea lowers cholesterol level through an increase in fecal excretion // Life Sci. — 2000. — Vol. 66, N 5. — P. 411-423.

Информация об авторах: 690041, Владивосток, ул. Пальчевского, 17, ИБМ ДВО РАН, тел. (4232) 313061; e-mail: kushnerova83@mail.ru

Момот Татьяна Викторовна — к.м.н., научный сотрудник.

Кушнерова Наталья Федоровна — д.б.н., профессор, заведующий лабораторией, e-mail: natasha50@mail.ru

Фоменко Светлана Евгеньевна — к.б.н., ведущий научный сотрудник, e-mail: fomenko29@mail.ru

ОЦЕНКА АКТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «ПОЛИФИТОТОН»

Илларион Митрофанович Бальхаев¹, Лариса Николаевна Шантанова², Ирина Константиновна Иванова¹
(¹Бурятский государственный университет, г. Улан-Удэ, ректор — чл.-корр. РАО, д.п.н., проф. С.В. Калмыков;
²Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ, директор — д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов)

Резюме. В статье представлены результаты изучения влияния многокомпонентного растительного средства «Полифитотон» на общую, скоростную и силовую выносливость животных. Установлено, что введение «Полифитотона» в дозе 3,0 мл/кг оказывает стимулирующее действие на физическую работоспособность, повышая общую и скоростную выносливость животных и предупреждая развитие явлений утомления. Актопротекторный эффект «Полифитотона» обусловлен оптимизацией энергетических процессов в тканях при физической нагрузке, вследствие чего повышается уровень макроэнергетических запасов в работающих мышцах.

Ключевые слова: «Полифитотон», актопротекторное действие, выносливость.

THE EVALUATION OF ACTOPROTECTIVE ACTIVITY OF VEGETABLE DRUG «POLYPHYTOTON»

I.M. Balkhayev¹, L.N. Shantanova², I.K. Ivanova¹
(¹Buryat State University, Ulan-Ude; ²Institute of General and Experimental Biology SD RAS, Ulan-Ude)

Summary. There have been presented the results of study of the effect of multicomponent vegetable preparation «Polyphytoton» on the general, velocity and power endurance of animals. It has been established that introduction of «Polifitoton» in a dose of 3,0 ml/kg has stimulating effect on physical working capacity, raising the general and high-speed endurance of animals and preventing the development of the phenomena of exhaustion. The actoprotective effect of «Polifitoton» is stipulated by optimization of energy processes in tissues in physical load whereupon the level of high-energy resources in working muscles increases.

Key words: «Polyphytoton», actoprotective effect, endurance.

В последние годы наблюдается значительное снижение показателей уровня здоровья и рост заболеваемости населения вследствие ряда объективных причин, среди которых важное значение имеют резкое ухудшение экологической обстановки, интенсификация ритма жизни, снижение социальной защищенности широких слоев населения. При этом отмечается существенное снижение резистентности организма, связанное с ослаблением детоксикационных, иммунных и других адаптивно-приспособительных механизмов организма.

Одним из путей решения проблемы адаптации человека к неблагоприятным факторам окружающей среды является применение фармакологических средств — адаптогенов, повышающих неспецифическую резистентность организма к экстремальным воздействиям. Перспективным направлением является использование адаптогенов природного происхождения. Преимущества средств природного происхождения перед синтетическими средствами состоят в том, что они представляют собой комплексы биологически активных веществ, близких по своей природе эндогенным биорегуляторным соединениям, благодаря чему они оказывают адекватное корригирующее действие на функциональное состояние организма на разных уровнях его биологической организации; обладают широким спектром активности; характеризуются плавным нарастанием эффекта, низкой токсичностью и отсутствием неблагоприятных побочных реакций при длительном приеме [8, 7]. Последнее имеет особое значение в виду широкого распространения лекарственной болезни — многочисленных осложнений, возникающих при приеме сильнодействующих лекарственных препаратов.

Нами было разработано новое адаптогенное средство в виде спиртовой настойки из сырья 17 видов лекарственных растений — «Полифитотон». В его состав входили известные адаптогены (родиола розовая, левзея сафлоровидная, аир болотный), иммуномодулирующие средства (девясил высокий, календула лекарственная, пятилистник кустарниковый), растения, содержащие большое количество витаминов (облепиха крушиновидная, шиповник) и специи (петрушка кудрявая, мускатный орех, перец черный и др.).

Целью настоящей работы явилась оценка влияния «Полифитотона» на общую и скоростную физическую

выносливость лабораторных животных, а также на процессы восстановления работоспособности после интенсивной физической нагрузки.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на белых беспородных крысах обоего пола массой 150-170 г и белых беспородных мышцах обоего пола массой 18-20 г. Эксперименты проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием лабораторных животных» (Приложение к приказу Минздрава СССР №755 от 12.08.1977 г.) и «Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей». Общую и скоростную выносливость животных моделировали общепринятыми методами путем плавания животных с 7% грузом, а также принудительного бега животных в третбане при скорости движения полотна 40 м/мин. Оценивали продолжительность плавания и бега животных до полного утомления, критерием которого служило соответственно 5-секундное погружение животного в воду и 20-секундное пребывание животных на электрической сетке третбана. «Полифитотон» вводили внутривентрикулярно, однократно за 1 час до тестирования, а также многократно — в течение 7 дней в объемах 1,0; 3,0; и 5,0 мл/кг массы животных. Перед экспериментами с целью исключения влияния спирта настойку dealкоголизировали и доводили дистиллированной водой до заданного объема. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество дистиллированной воды. В качестве препарата сравнения использовали dealкоголизированный экстракт элеутерококка в объеме 5 мл/кг, оказывающий выраженное актопротекторное действие.

При исследовании влияния «Полифитотона» на процессы восстановления в качестве дозированной интенсивной физической нагрузки использовали плавание белых крыс с 7% грузом в течение 8 минут. Животным опытной группы dealкоголизированный раствор «Полифитотона» вводили за 30 минут до дозированной нагрузки и сразу после нее. Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество дистиллированной воды. В качестве препарата сравнения использовали dealкоголизированный экстракт элеутерококка в объеме

Таблица 1

Влияние «Полифитотона» на продолжительность плавания белых мышей на фоне однократного и многократного введения

№№ пп	Группы животных	Доза, мл/кг	Продолжительность плавания	
			При однократном введении	При многократном введении
1.	Контрольная	-	4,6±0,42	5,5±0,45
2.	Полифитотон	1,0	5,2±0,30	-
3.	— " -	3,0	6,4±0,40*	9,7±0,15*
4.	— " -	5,0	6,7±0,40*	-
5.	Элеутерококк	5,0	6,5±0,30*	8,5±0,68

Примечание: * — в таблицах 2, 3 значения, статистически значимо отличающиеся от данных животных контрольной группы при $p < 0,05$.

Таблица 2

Влияние «Полифитотона» на продолжительность бега в третбане белых крыс на фоне однократного и многократного введения

№№ пп	Группы животных	Доза, мл/кг	Продолжительность бега в третбане	
			При однократном введении	При многократном введении
1.	Контрольная	-	16,6±1,57	16,6±1,57
2.	Полифитотон	1,0	20,4±0,12*	-
3.	— " -	3,0	22,0±1,00*	26,4±0,45*
4.	— " -	5,0	18,25±0,81	-
5.	Элеутерококк	5,0	19,5±1,32*	22,6±1,20*

Таблица 3

Влияние «Полифитотона» на продолжительность плавания белых крыс после периода восстановления

№№ пп	Группы животных	Продолжительность плавания, мин
1	Интактная	7,5±0,35
2	Контрольная	5,1±0,41*
3	Полифитотон	6,9±0,16**

Примечание: * — в таблицах 3-5 значения животных контрольной группы, статистически значимо отличающиеся от данных интактных животных при $p < 0,05$;

** — значения животных опытной группы, статистически значимо отличающиеся от данных животных контрольной группы при $p < 0,05$.

5 мл/кг. Предварительно животных каждой группы делили на три подгруппы: крыс первой подгруппы тотчас после дозированной физической нагрузки декапитировали под легким эфирным наркозом. В гомогенатах скелетной и сердечной мышц определяли содержание АТФ [3], в сыворотке крови — концентрацию МДА [9] и активность каталазы [5]. Животные второй и третьей подгрупп получали 3-х часовой восстановительный отдых. После чего у крыс второй подгруппы вновь определяли вышеперечисленные биохимические показатели. У животных третьей подгруппы после 3-х часового восстановительного периода определяли общую физическую выносливость путем плавания с 7% грузом до полного утомления, критерием которого служило 5-секундное пребывание животного под водой.

Статистическую обработку осуществляли общепринятыми методами с использованием критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при вероятности 95% ($p < 0,05$). Полученные данные приведены в таблицах 1-5.

Результаты и обсуждение

Данные, приведенные в таблице 1, свидетельствуют, что однократное введение «Полифитотона» в дозе 1,0 мл/кг не оказывало достоверно значимого влияния

на продолжительность плавания белых мышей, тогда как использование его в дозе 3,0 мл/кг сопровождалось повышением работоспособности в среднем на 40% по сравнению с контролем. Повышение дозы растительного средства до 5,0 мл/кг оказывало аналогичное актопротекторное действие: продолжительность плавания животных увеличивалась в среднем на 46% по сравнению с данными у мышей контрольной группы. Эффективность «Полифитотона» в дозах 3,0 и 5,0 мл/кг была близкой таковой у препарата сравнения элеутерококка. Установлено, что активность «Полифитотона» повышается при его многократном введении, о чем свидетельствует увеличение продолжительности плавания белых мышей на 77% по сравнению с данными у животных контрольной группы. При этом эффективность средства в указанной дозе превосходила таковую у препарата сравнения элеутерококка.

Как следует из данных, приведенных в таблице 2, на фоне введения «Полифитотона» также отмечалось повышение скоростной выносливости белых крыс.

При этом установлен дозозависимый эффект: статистически значимое актопротекторное действие отмечалось, начиная с дозы 3,0 мл/кг, при этом скоростная физическая выносливость повышалась в среднем на 32% по сравнению с данными животных контрольной группы. Дальнейшее увеличение дозы не сопровождалось повышением физической выносливости животных. В условиях многократного применения «Полифитотона» отмечалось более выраженное повышение актопротекторной активности, о чем свидетельствует двукратное по сравнению с контролем увеличение продолжительности бега крыс в третбане.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что «Полифитотон» обладает актопротекторной активностью, повышая общую и скоростную выносливость животных. При этом наиболее выраженный актопротекторный эффект обнаружен при многократном введении испытуемого средства в дозе 3,0 мл/кг.

В следующей серии экспериментов изучали влияние «Полифитотона» на процессы восстановления работоспособности животных после интенсивной физической нагрузки (табл. 3-5).

Как следует из данных, приведенных в таблице 3, введение «Полифитотона» способствует ускорению процесса восстановления физической работоспособности после дозированной физической нагрузки, о чем свидетельствуют данные повторного тестирования: физическая работоспособность животных опытной группы была на 35 % выше таковой у крыс контрольной группы.

Изучение влияния «Полифитотона» на концентрацию макроэргических соединений в скелетной и сердечной мышце показало, что введение испытуемого средства в дозе 3,0 мл/кг на фоне дозированной физической нагрузки оказывает положительное влияние на энергетический статус организма животных. Как следует из данных, приведенных в таблице 4, превентивное введение «Полифитотона» перед дозированной физической нагрузкой способствует более экономному расходованию макроэргических соединений, о чем свидетельствует более высокое содержание АТФ в гомогенатах

Таблица 4

Влияние «Полифитотона» на содержание АТФ в тканях белых крыс после дозированной физической нагрузки и после восстановительного периода

Группы животных	Концентрация АТФ, ед. ОП			
	После дозированной нагрузки		После восстановления	
	Скелетных мышца	Миокард	Скелетных мышца	Миокард
Интактная	5,0±0,30	2,9±0,08	5,0±0,30	2,9±0,08
Контрольная	2,8±0,10*	1,8±0,12*	3,5±0,14*	2,0±0,17*
Полифитотон	3,7±0,11**	2,3±0,17**	4,6±0,23**	2,6±0,07**

скелетной мышцы и миокарде животных опытной группы (соответственно на 70% и 20%) по сравнению с аналогичными данными животных контрольной группы.

Установлено также, что введение испытуемого средства после дозированной физической нагрузки сопровождается более быстрым восстановлением уровня макроэргических фосфорных соединений: так концентрация АТФ в гомогенате скелетной и сердечной мышц у животных опытной группы после 3-х часового восстановительного периода была соответственно на 15 и 25% выше, чем в контроле.

Наряду с этим установлено, что введение «Полифитотона» в указанной дозе стабилизирует интенсивность протекания процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), индукция которых отмечается при физической нагрузке, а также повышает уровень активности эндогенной антиокислительной системы животных. Как видно из данных, приведенных в таблице 5, при превентивном введении «Полифитотона» перед дозированной физической нагрузкой отмечалось статистически значимое снижение концентрации конечного продукта ПОЛ — МДА и повышение активности фермента антиокислительной системы — каталазы в сыворотке крови животных.

Установлено также, что введение испытуемого средства после дозированной физической нагрузки сопровождается ускорением восстановления показателей ПОЛ и антиоксидантной системы организма до уровня физиологической нормы. Как следует из данных, при-

Таблица 5

Влияние «Полифитотона» на содержание МДА и активность каталазы в сыворотке крови белых крыс после дозированной физической нагрузки и после восстановительного периода

Группы животных	МДА, мкмоль/мл мин		Каталаза, мкат/л	
	После дозированной нагрузки	После восстановления	После дозированной нагрузки	После восстановления
Интактная	1,7±0,14	1,7±0,14	20,0±0,19	20,0±0,19
Контрольная	2,5±0,06*	2,4±0,02*	3,62±1,08*	9,16±0,09*
Полифитотон	2,0±0,03**	1,8±0,11**	10,0±0,28**	17,8±0,45**

веденных в таблице 5, введение «Полифитотона» после дозированной физической нагрузки способствует достоверному снижению концентрации МДА и повышению активности каталазы в сыворотке крови животных опытной группы по сравнению с аналогичными данными крыс контрольной группы.

Таким образом, полученные в работе данные свидетельствуют, что введение «Полифитотона» в дозе 3,0 мл/кг оказывает стимулирующее действие на физическую работоспособность, повышая общую и скоростную выносливость животных и предупреждая развитие явлений утомления. Актопротекторный эффект «Полифитотона» обусловлен оптимизацией энергетических процессов в тканях при физической нагрузке, вследствие чего повышается уровень макроэргических запасов в работающих мышцах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азизов А.П. Влияние элттона, леветона, фитотона и адаптона на работоспособность экспериментальных животных // Экспериментальная и клиническая фармакология. — М., 1998. — С. 48-50.
2. Азовцев Г.Р., Изюнов Е.Г., Зыков А.А. Средства, обладающие способностью повышать работоспособность организма, а также антигипоксическим и стимулирующим действием // А. с. 858833 (СССР). — Бюллетень изобретений. — 1981. — № 32. — С. 38.
3. Алейникова Т.А., Рубцова Г.В. Количественное определение макроэргических соединений мышц (АТФ, креатинфосфата): Рук-во к практическим занятиям по биологической химии. — М., 1988. — С. 115-117.
4. Брехман И.И., Добряков Ю.И., Кириллов О.И. и др. Фармакологические свойства рантарина. Сообщение 2. Экспериментальные исследования препарата, характеризующие его специфические свойства // Биологические ресурсы Восточной и Юго-Восточной Азии и их использование. — Владивосток, 1978. — С. 94-100.
5. Корольюк М.А., Иванова Л.И., Майрова И.Г., Токарев В.Е. Методы определения активности каталазы // Лаб. Дело. — 1988. — № 1. — С. 16-19.
6. Костюк В.А., А.И. Потапович Биорадикалы и биоантиоксиданты. — Минск, 2004. — 192 с.
7. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. — М., 2004. — 113 с.
8. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. — М., 2000. — 263 с.
9. Темирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лаб. дело. — 1981. — №4. — С. 209-211.

Информация об авторах: 670002, Россия, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а, тел. (3012) 44-82-55, e-mail: ill.balkhaev@mail.ru;
Бальхаев Илларион Митрофанович — к.м.н., доцент,
Шантанова Лариса Николаевна — д.б.н., профессор, заведующий лабораторией;
Иванова Инна Константиновна — к.б.н., старший преподаватель.

© ЗЫКОВА И.Д., ЕФРЕМОВ А.А. — 2012
УДК 615.322 : 616. 1-085

МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ PANZERIA LANATA (L.) BUNGE

Ирина Дементьевна Зыкова, Александр Алексеевич Ефремов
(Сибирский федеральный университет, ректор — акад. РАН, д.б.н. Е.А. Ваганов,
кафедра химии, зав. — д.х.н., проф. А.Г. Аншиц)

Резюме. Методом атомно-эмиссионного анализа исследован элементный состав надземной части *Panzeria Lanata (L.) Bunge*. Определены концентрации 18 макро- и микроэлементов. Отмечено высокое содержание кремния, стронция и железа.

Ключевые слова: панцерия шерстистая, надземная часть, элементный состав, атомно-эмиссионный анализ.

MACRO- AND MICROELEMENTS OF THE OF ABOVEGROUND PART OF PANZERIA LANATA (L.) BUNGE

I.D. Zyкова, A.A. Efremov
(Siberian Federal University, Krasnoyarsk)

Summary. By atomic-emission analysis the elemental composition of aboveground part of *Panzeria Lanata* (L.) Bunge was investigated. The quantitative content of 18 macro- and microelements. The high content of silicon, strontium and iron was noted.

Key words: *Panzeria Lanata* (L.) Bunge, aboveground part, elemental composition, atomic-emission analysis.

Для разработки научных основ рационального использования биологических ресурсов все более актуальной становится проблема нормирования содержания минеральных элементов в растениях. Кроме того, актуальность ее возрастает в связи с загрязнением окружающей среды. Поэтому изучение элементных составов растений, произрастающих в экологически чистых районах, где основными источниками микроэлементов являются источники естественного происхождения — почвы, подстилающие почву породы, поверхностные и подземные воды и т.п., является неотъемлемой частью исследований работ по выявлению региональных элементов — маркеров.

Панцерия шерстистая (*Panzeria lanata* (L.) Bunge) — многолетнее растение из флоры Восточной Сибири, широко используемое в народной и традиционной медицине [8,9]. Растение встречается в районах южнее г. Красноярска. Обитает в степных долинах горных рек, на бесплодных каменистых и щебнистых склонах, в степях, особенно в Хакасии, — значительное обилие в Усть-Абаканском и Ширинском районах [9].

Известно, что в панцерии шерстистой содержатся алкалоиды, дубильные вещества пирокатехинового ряда [3], эфирное масло [10], иридоиды: гарпагид, 8-ацетилгарпагид, фенолкарбоновые кислоты: хлорогеновая, неохлорогеновая, рутин [2]. Панцерия изучалась в Томском медицинском институте и была рекомендована в качестве седативного и сосудорасширяющего средства, не уступающего по своей эффективности препаратам валерианы и пустырника пятилопастного. Возможно, что лечебный эффект данного лекарственного растения зависит не только от присутствующих в нем биологически активных веществ, но и обусловлен сконцентрированными макро- и микроэлементами, сведения о количественном содержании которых в траве панцерии шерстистой практически отсутствуют.

Цель работы: изучение элементного состава надземной части панцерии шерстистой, произрастающей в Хакасии.

Материалы и методы

Исследуемый материал (надземную часть панцерии шерстистой) осуществляли в Ширинском районе Хакасии в фазе цветения растения в июле месяце. Сырьё сушили до воздушно-сухого состояния. Визуальных признаков токсического влияния на растение избыточных количеств каких-либо элементов, содержащихся как в почве, так и в атмосфере, отмечено не было. Для анализа отбирали как отдельные экземпляры растений, так и средние пробы с определенной единицы площади в местах массового произрастания. Очищенные от минеральной пыли надземные органы измельчали и методом квартования брали пробы для элементного анализа.

Определение зольности разных частей растения проводили в 3-х параллельных пробах. Измельченные образцы растительного сырья помещали в алуэндые тигли и выдерживали в муфельной печи при температуре 550-600 °С при доступе воздуха до полного озоления. Полученную золу после охлаждения взвешивали на аналитических весах. Зольность надземной части панцерии шерстистой составила $7,5 \pm 0,2\%$.

Содержание минеральных элементов определяли с использованием атомно-эмиссионного спектрометра Thermo Scientific iCAP-6500 DUO и программного пакета iTeva. Данное оборудование и программное обеспечение предназначено для проведения количественного элементного анализа. Спектрометр оборудован системой двойного обзора плазмы (аксиального и

радиального), что позволяет определять элементы, как в высокой, так и в низкой концентрации. Исследуемые спектральные линии элементов выбирались так, чтобы они не накладывались на линии других элементов, присутствующих в образцах, что может привести к завышению реальных значений концентрации. Итоговая концентрация элементов определялась сравнением интенсивности аналитического сигнала образца с интенсивностью сигнала калибровочного стандарта на длине волны соответствующей выбранной линии.

Результаты и обсуждение

В результате атомно-эмиссионного анализа травы панцерии шерстистой были определены содержание 18 биоэлементов (см. табл.), ряд убывающих концентраций которых характеризуется следующей закономерностью: Si > Fe > Sr > Ba > Mn > B > Ti > Zn > Ca > Cu > Ni > Se > Co > In > Cd, Sn, Sb > Be.

Таблица 1

Элементный состав надземной части панцерии шерстистой

Элемент	Содержание, мг/кг абс. сух. растения	Элемент	Содержание, мг/кг абс. сух. растения
B	13,4*	In	0,02
Ba	47,0	Ni	0,5
Be	0,001	Sb	0,01
Ca	9,7	Se	0,2
Co	0,1	Si	461,0
Cu	5,8	Sn	0,01
Cd	0,01	Sr	81,0
Fe	150,0	Ti	12,5
Mn	17,4	Zn	10,6

Примечание: * — суммарная погрешность составляет не более 5 % от определяемой величины.

Отмечена высокая концентрация кремния (Si) в растении, что может свидетельствовать о наличии в почве большого количества его основных подвижных соединений — монокремниевой и высокомолекулярных поликремниевых кислот, содержание которых в свою очередь зависит от состава и состояния твердых фаз почвы [7].

Соотношение концентраций железа (Fe) и марганца (Mn) является отражением величины окислительно-восстановительного потенциала, и повышение его за счет возрастания уровня марганца расширяет возможности участия металлов в биохимических реакциях растений [1]. Железо и марганец тесно взаимосвязаны в метаболических процессах, и для нормального развития растения их соотношение должно быть в пределах 1,5-2,5 [5]. Соотношение этих элементов в надземной части панцерии шерстистой составляет 8,6, что значительно выше нормы. Этот факт указывает на то, что растение малоустойчиво к железистой токсичности. И в то же время можно сказать, что панцерия шерстистая — перспективный источник железа, недостаток которого в организме приводит к снижению концентрации гемоглобина в крови (анемии).

Согласно литературным данным, нормальная концентрация меди (Cu) в растениях находится на уровне 0,2-20,0 мг/кг, цинка (Zn) — 15-150 мг/кг, предположительно максимальное — 300 мг/кг воздушно-сухой массы [5]. Показано, что панцерия шерстистая испытывает дефицит цинка, что может свидетельствовать о недостатке подвижных форм этого элемента в почве.

При этом содержание меди в исследуемом растении находится в норме.

Изучению распределения селена (Se) в растениях посвящены многочисленные исследования, однако его физиологическая роль все еще не известна. Существует мнение, что селен может вовлекаться в определенные метаболические процессы, особенно в растениях, активно его концентрирующих [4], но необходимость этого элемента для развития растений однозначно не установлена. В траве панцерии шерстистой концентрация селена составляет 0,2 мг/кг.

Стронций (Sr) в растениях участвует в обмене веществ, вместе с бором способствует росту корня. В обмене веществ связан с кальцием. Высокое содержание стронция может быть связано с высокой подвижностью ^{90}Sr и быстрым поглощением его растением [12].

Учитывая разнообразное применение исследуемого растения в народной медицине, мы проанализировали содержание кадмия (Cd), как токсичного элемента, ре-

гламентируемого для пищевых продуктов. Установлено, что концентрация Cd в надземной части панцерии шерстистой не превышает ПДК, принятые для чая [11].

Таким образом, в результате выполненной работы определены концентрации 18 макро- и микроэлементов, содержащихся в траве панцерии шерстистой, произрастающей в экологически чистом Ширинском районе Хакасии. Способность исследуемого растения к избирательной аккумуляции таких элементов, как кремний, железо и стронций, необходимо принимать во внимание при использовании данного природного сырья для приготовления лекарственных препаратов в галеновых формах, поскольку в настои и отвары переходит около 50% содержащихся в растении микроэлементов [6].

Исследование элементного состава было выполнено на базе Центра коллективного пользования СФУ сотрудниками лаборатории атомно-эмиссионных методов анализа, за что выражаем им искреннюю благодарность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойченко Е.А., Саенко Г.Н., Удельнова Т.М. Изменение соотношения металлов в эволюции растений в биосфере // Очерки современной геохимии и аналитической химии. — М., 1972. — С. 454-459.
2. Вавилов В.И., Гелла Э.В. Рутин панцерии // Конф. молодых ученых Курского мед. института. — Курск, 1970. — С.184-187.
3. Гелла Э.В. Биологически активные вещества растений родов зопник и панцерия семейства яснотковых // Материалы 4-го Всерос. съезда фармацевтов. — Воронеж, 1981. — С.441-442.
4. Ермаков В.В., Ковальский В.В. Биологическое значение селена. — М., 1974. — 300 с.
5. Кабата-Пендиас А., Пендиас Х. Микроэлементы в почвах и растениях. — М.: Мир, 1989. — 439 с.
6. Листов С.А., Петров Н.В., Арзамасцев А.П. О содержании тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье // Фармация. — 1990. — Т.39. — №2. — С.19-25.
7. Матющенков В.В. Роль подвижных соединений кремния в растениях и системе почва-растение: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — Пущино, 2008. — 32 с.
8. Махлаюк В.П. Лекарственные растения в народной медицине. — М., 1992. — 477 с.
9. Махов А.А. Зеленая аптека. — Красноярск, 1993. — 528 с.
10. Прохорова О.А., Лебедев И.М. Душистые растения Алтая и их эфирные масла. — Л., 1932. — 75 с.
11. Санитарные правила и нормы 2.3.2.1078-01. Гигиенические требования к безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. Продовольственное сырье и пищевые продукты. М., 2002.
12. Тихомиров Ф.А., Санжарова Н.И., Смирнов Е.Г. Накопление ^{90}Sr травянистыми растениями луга и леса // Лесоведение. — 1976. — № 5. — С.78-84.

Информация об авторах: 660074, г. Красноярск, ул. Киренского, 26, ИФП СФУ, кафедра химии. Тел. (391)249-75-59. E-mail: izykova@sfu-kras.ru

Зыкова Ирина Дементьевна, к.т.н., должность — доцент, Институт Фундаментальной подготовки (ИФП) СФУ.
Ефремов Александр Алексеевич, д.х.н., уч. звание — профессор, должность — профессор, ИФП СФУ, кафедра химии, зав. лабораторией хроматографических методов анализа ЦКП СФУ.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© САДЫКОВ М.И., НУГУМАНОВ А.Г. — 2012
УДК616.716.4:616.314-089-77

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТЕЗИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ПОЛНЫМИ СЪЕМНЫМИ АКРИЛОВЫМИ ПРОТЕЗАМИ

Мукатдес Ибрагимович Садыков, Альберт Галимович Нугуманов

(Самарский государственный медицинский университет, ректор — акад. РАМН, д.м.н., проф. Г.П. Котельников, кафедра ортопедической стоматологии, зав. — д.м.н., проф. В.П. Тлустенко)

Резюме. Проведен сравнительный анализ эффективности ортопедического лечения полными съемными мономерными («Фторакс») и безмономерными («Acry-free») акриловыми протезами 50 пациентов (2 группы по 25 человек сопоставимые по возрасту, полу, типу атрофии альвеолярных отростков на верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти) в возрасте от 45 до 74 лет. На основании полученных данных электромиографии собственно жевательных и височных мышц, степени атрофии тканей протезного ложа было выявлено, что наиболее перспективным базисным материалом для клинического применения является пластмасса «Acry-free» по сравнению с «Фтораксом», позволяющая сократить сроки адаптации к протезам до 1 месяца, вместо 2-х и замедлить в 1,5 раза атрофические процессы под базами съемных протезов.

Ключевые слова: электромиография, пластмасса, атрофия челюсти, съемные зубные протезы.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF PROSTHETICS OF PATIENTS WITH COMPLETE DENTAL REMOVABLE ACRYLIC PROSTHESIS

M.I. Sadikov, A.G. Nugumanov
(Samara State Medical University)

Summary. We have carried out a comparative analysis of efficiency of orthopedic treatment with complete removable monomeric («Ftorax») and monomeric-free («Acry-free») acrylic prosthesis in 50 patients (2 groups of 25 patients each of similar age, sex, type of atrophy of maxillary and mandibular alveolar processes) with the age range of 45-74. On the basis of the obtained electromyography data of masseter and temporal muscles, the degree of prosthetic bed tissue atrophy, it has been revealed that the most perspective basic material for clinical application appears to be «Acry-free» plastics in comparison with Ftorax which makes it possible to reduce the terms of prosthesis adaptation up to 1 month instead of 2, and 1,5 times inhibits the atrophic processes under the removal prosthesis basis.

Key words: electromyography, plastics, jaw atrophy, removable dental prosthesis.

В последние годы внимание специалистов ортопедической стоматологии направлено на применение в съемном протезировании безмономерных акриловых пластмасс с хорошей степенью пластичности, точностью при изготовлении протезов, по прочности в 8-20 раз превосходящие мономерные [1, 10], биологически нейтральных, не оказывающих токсического и аллергического воздействия на организм человека [2, 7].

Однако исследований, посвященных изучению клинической эффективности зубных протезов из безмономерных термопластов, крайне недостаточно.

Исследования современных безмономерных акриловых пластмасс с точки зрения их влияния на степень атрофических процессов тканей протезного ложа и повышения функциональной эффективности съемных зубных протезов являются одной из актуальных задач ортопедической стоматологии.

Нами было принято решение провести клинико-функциональную сравнительную оценку эффективности полных съемных протезов (ПСП) из мономерной и безмономерной акриловой пластмассы.

Материалы и методы

Из современных стоматологических термопластических материалов мы использовали безмономерную базисную акриловую пластмассу «Acry-free» (EVOION, Израиль) и традиционную «Фторакс» (АО СТОМА, Украина).

В исследовании принимали участие 50 пациентов с полным отсутствием зубов (23 мужчины и 27 женщин) в возрасте от 45 до 74 лет. У всех пациентов бралось информированное согласие на участие, а так же было получено разрешение этического комитета на проведение исследования.

Пациенты были разделены на две группы по 25 человек в каждой. Первой (контрольной) группе изготовили

ПСП из мономерного базисного материала «Фторакс», второй (основной) группе — из безмономерного базисного материала «Acry-free».

В каждой группе больные были распределены по типу атрофии альвеолярных отростков. Атрофия альвеолярных отростков беззубых челюстей на верхней челюсти определялась по классификации Шредера (3 типа), а на нижней челюсти по Келлеру (4 типа). В 1-й группе с резкой атрофией альвеолярных отростков верхней челюсти — 56% больных, альвеолярной части нижней челюсти — 53%; больных с незначительной атрофией альвеолярных отростков 13% и 11% соответственно. Во 2-ой группе больных с резкой атрофией альвеолярных отростков верхней челюсти — 63%, нижней челюсти — 57%, с незначительной атрофией альвеолярных отростков 10% и 13% соответственно.

Из методов исследования функциональных изменений жевательных мышц у беззубых больных в процессе адаптации и пользования полными съемными протезами, изготовленными из «Фторакса» и «Acry-free», мы использовали интерференционное электромиографическое (ЭМГ) исследование m.m.masseter и temporalis одновременно с обеих сторон с помощью 4-канального электромиографа «Sapphire-4ME» фирмы «Medelec» (Англия). Определяли среднюю амплитуду биопотенциалов в фазе биоэлектрической активности мышц при жевании ореха миндаля ($A_{ж}$) и амплитуду биопотенциалов в фазе биоэлектрической активности мышц при максимальном сжатии челюстей ($A_{сж}$) в мкВ в динамике через 1 неделю, 1, 2, 12, 24 месяца после проведенного ортопедического лечения.

Было получено, расшифровано и статистически обработано 250 электромиограмм. Обработку результатов полученных электромиограмм проводили, пользуясь рекомендациями И.Ю. Лебедеко с соавт. [3], Н.К. Логиновой [4], А.А. Прохончукова с соавт.[8].

Таблица 1

Уменьшение объема тканей протезного ложа нижней челюсти под базами полных съемных протезов, М±m

Сроки исследования	Объем тканей протезного ложа нижней челюсти (в мм ³)	
	Контрольная группа (n=25)	Основная группа (n=25)
1 день	16,8±0,8	16,9±0,6
1 год	398,7±26,7	250,8±13,1
2 года	602,0±30,1	401,3±18,7

Примечание: значимость при $p < 0,05$ по срокам исследования, начиная с 1 года.

При определении степени атрофии тканей протезного ложа под базисом съемного протеза мы использовали свой запатентованный «Способ определения степени атрофии тканей протезного ложа под базами полных съемных протезов» [9]. Принципиальное отличие нашего способа от известных методов в возможности контролировать силу сжатия челюстей в момент снятия оттиска, позволяющий проводить идентичные исследования по срокам обследования и повысить точность измерений степени атрофии.

Сущность изобретения. С помощью съемного протеза (протезов) больного снимается оттиск с челюсти, используя корректирующий материал силиконовых масс, например «Спидекс», в центральном соотношении челюстей. После этого обрезаются излишки оттискового материала по клепанной линии. Для проведения измерений оттиск отделяется от базиса протеза и, с помощью измерительных инструментов, определяется толщина, ширина и длина оттиска. Далее путем погружения оттиска в жидкость определяется объем оттиска. Оттиск получают под контролем заданной силы сжатия челюстей с использованием тензодатчиков, которые располагают между большими коренными искусственными зубами в области естественных жевательных центров верхнего и нижнего съемных протезов. Значение силы сжатия челюстей определяют на регистрирующем приборе, при этом толщину слепочного материала измеряют под микроскопом на срезах оттиска в необходимых местах.

Степень атрофии тканей протезного ложа под ПСП изучали на примере альвеолярной части нижней челюсти у пациентов исследуемых групп по объему силиконового слепочного материала в день наложения протезов, через 1, 2 года. Получено 150 показаний.

Полученные результаты обрабатывали на персональном компьютере методом вариационной статистики. Для проверки статистической значимости различий показателей в сравниваемых группах использовали t-критерий Стьюдента. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$ [5].

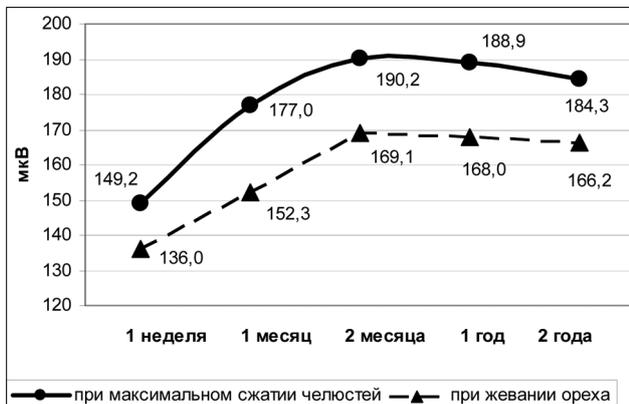


Рис. 1. График изменений амплитудных показателей биопотенциалов в фазе биоэлектрической активности собственно жевательных мышц у больных контрольной группы

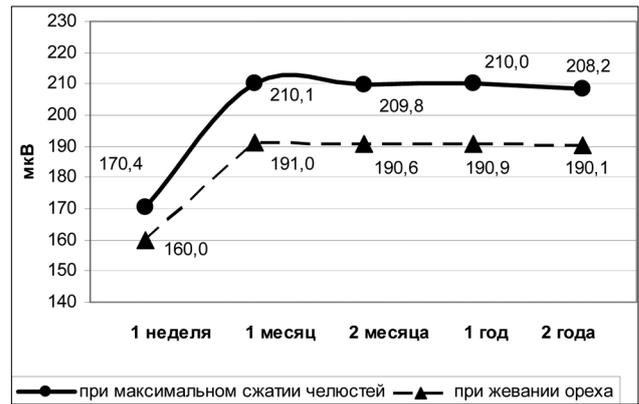


Рис. 2. График изменения амплитудных показателей биопотенциалов в фазе биоэлектрической активности собственно жевательных мышц у больных основной группы

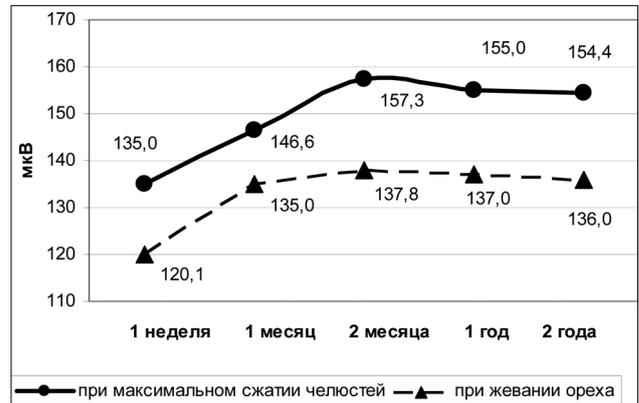


Рис. 3. График изменений амплитудных показателей биопотенциалов в фазе биоэлектрической активности височных мышц у больных контрольной группы

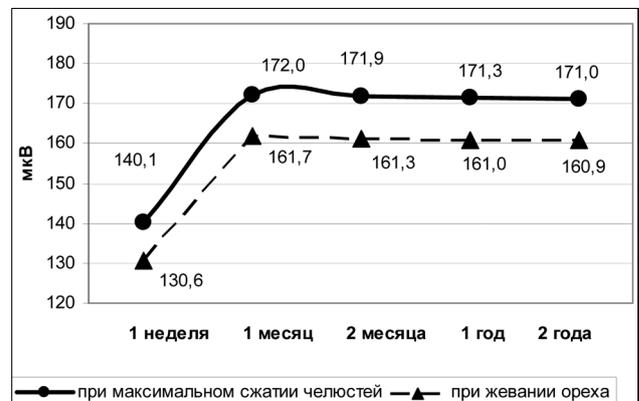


Рис. 4. График изменения амплитудных показателей биопотенциалов в фазе биоэлектрической активности височных мышц у больных основной группы.

Результаты и обсуждение

Динамика изменения амплитудных показателей биопотенциалов в фазе биоэлектрической активности *mm. masseter* по результатам проведенных электромиографических исследований для наглядности показана графически на рис. 1-2.

Как видим, через 1 неделю пользования ПСП амплитуды сжатия ($A_{сж}$) и амплитуды жевания ($A_{ж}$) собственно жевательных мышц в основной группе больных на 12,5% и 15% соответственно выше, чем в контрольной группе, а через 1 месяц на 15,8% и 20,3% соответственно.

Спустя 2 месяца после протезирования показатели $A_{сж}$ и $A_{ж}$ собственно жевательных мышц основной группы оставались без существенных изменений, у контрольной группы несколько улучшились, однако оста-

вались ниже, чем в основной группе пациентов на 9,4% и 11,3% соответственно.

В дальнейшие сроки наблюдения за больными показателями $A_{сж}$ и $A_{ж}$ *mm. masseter* в основной группе больных существенно не менялись, в контрольной группе наблюдалось некоторое снижение.

Результаты проведенных ЭМГ исследований височных мышц в фазе биоэлектрической активности для наглядности показаны на рис. 3-4.

Прослеживается та же тенденция динамики показателей $A_{сж}$ и $A_{ж}$ *mm. temporalis* в обеих группах больных, что и *mm. masseter*. Через 1 неделю после наложения протезов у пациентов основной группы показатели биоэлектрической активности височных мышц $A_{сж}$ на 3,6% и $A_{ж}$ на 8% выше показателей контрольной группы, через 1 месяц на 14,8% и 16,5% соответственно, через 2 месяца на 8,5% и 14,6% соответственно.

В дальнейшие сроки наблюдения за больными основной группы в показателях $A_{сж}$ и $A_{ж}$ *mm. temporalis* существенных изменений не было; в контрольной группе наблюдалось снижение биоэлектрической активности мышц $A_{сж}$ на 2,3-2,9 мкВ и $A_{ж}$ на 0,8-1,8 мкВ.

Лучшие показатели ЭМГ больных, протезированных «Acry-free» является результатом технических характеристик данной пластмассы: хорошей степени пластичности, точности и прочности при изготовлении ПСП.

Данные статистической обработки результатов степени атрофических процессов тканей протезного ложа под базами ПСП, пользовавшихся протезами из «Acry-free» и «Фторакса» в течение 2-х лет на примере нижней челюсти, представлены в табл.1.

Из данных таблицы следует, что у больных контрольной и основной групп в день наложения протезов отмечалось незначительное несоответствие базиса протеза нижней челюсти к протезному ложу. Спустя 1 год после протезирования, у пациентов основной группы уменьшение объема тканей протезного ложа на нижней челюсти по сравнению с контрольной в 1,6 раза меньше, а через 2 года — в 1,5 раза.

Анализ данных, полученных при проведении ЭМГ исследований больных основной и контрольной групп, выявил зависимость параметров функционального состояния собственно жевательных и височных мышц от

использованных в ортопедическом лечении вида базисных пластмасс. Если проследить динамику нарастания амплитуды сжатия и жевания по группам, что характеризует процесс адаптации нейромышечного аппарата челюстно-лицевой системы, то можно отметить, что максимальная амплитуда сжатия и жевания у пациентов, пользующихся протезами из «Acry-free» достигается через 1 месяц после протезирования, что отличается от показателей контрольной группы, где максимальная $A_{сж}$ и $A_{ж}$ отмечена лишь спустя 2 месяца.

Контроль качества и эффективности ортопедического лечения включает и уровень удовлетворения пациента. По самооценке основной группы больных, получившей ортопедическое лечение ПСП из базисной безмономерной пластмассы «Acry-free», адаптация наступала через 30-35 дней, а по субъективным ощущениям больных, получивших лечение с использованием «Фторакса» адаптация к протезам наступала через 50-55 дней, что подтверждается максимальными данными ЭМГ собственно жевательных и височных мышц.

Известно, что степень атрофии тканей протезного ложа беззубых челюстей, под базами ПСП, имеет прогрессирующий характер [6]. И как показали наши исследования независимо от использования различных базисных материалов, процесс атрофии не останавливается, однако у пациентов основной группы, получивших лечение с использованием «Acry-free», атрофия тканей протезного ложа наименее выражена во все сроки наблюдения по сравнению с больными контрольной группы.

Таким образом, как показали результаты исследования функциональной активности собственно жевательных и височных мышц на ЭМГ у 50 больных, протезированных ПСП предпочтение следует отдавать безмономерной базисной пластмассе «Acry-free», позволяющей сократить сроки адаптации к протезам до 30-35 дней, замедлить в 1,5 раза атрофические процессы под базами съемных протезов. Использование в клинической практике разработанной нами методики определения степени атрофии тканей протезного ложа позволит проводить идентичные исследования по всем срокам обследования и повысить точность измерений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варес Э.Я., Варес Я.Э., Нагурный В.Н. Дорогу термопластам в стоматологическую ортопедию (анализ опыта изготовления 12000 зубных протезов из биологически нейтральных термопластов медицинской чистоты) // Стоматология сегодня. — 2003. — №8. — С. 38.
2. Гожая Л. Д. Заболевания слизистой оболочки полости рта, обусловленные реакцией на материалы зубных протезов (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика) // Лекции по ортопедической стоматологии. / Под ред. Т.И. Ибрагимова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 126-148.
3. Лебеденко И.Ю., Ибрагимов Т.Н., Ряховский А.Н. Функциональные и аппаратные методы исследования ортопедической стоматологии. — М., 2003. — 128 с.
4. Логинова Н.К. Функциональная диагностика в стоматологии. — М.: Партнер, 1994. — 78 с.
5. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины». // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — Т. 76. №1. — С. 5-8.
6. Марков Б.П., Маркова Г.Б. Ортопедическое лечение пациентов при полном отсутствии зубов // Лекции по ортопедической стоматологии. / Под ред. Т.И. Ибрагимова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 148-169.
7. Огородников М.Ю. Новые базисные материалы на основе полиуретана для съемных зубных протезов — исследование химической и биологической безопасности // Институт стоматологии. — 2004. — №1. — С. 87-90.
8. Прохончуков А.А., Логинова Н.К., Жижина Н.А. Функциональная диагностика в стоматологической практике. — М.: Медицина, 1980. — 272с.
8. Способ определения степени атрофии тканей протезного ложа под базисом съемного протеза / М.И. Садыков, М.А. Сирота, А.М. Нестеров и др. // Патент РФ №2360641. Зарегистрирован 10.07.2009г.
10. Трегубов И.Д. Обоснование к применению современных полимерных материалов в клинике ортопедической стоматологии и ортодонтии: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — Волгоград, 2007. — 26с.

Информация об авторах: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: nugumanovaelena@mail.ru, Садыков Мукатдес Ибрагимович — профессор, д.м.н.; Нугуманов Альберт Галимович — ассистент.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВОРОНКООБРАЗНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ У ДЕТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ МАТЕРИАЛОВ ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА

Григорий Владимирович Слизовский¹, Вячеслав Михайлович Масликов¹,
Виктор Эдуардович Гюнтер², Виктор Евгеньевич Щеголев³, Михаил Владиславович Титов³,
Иван Иванович Кужеливский¹, Сельвер Рафаэльевич Алтыбаев¹

(¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, ректор — академик РАМН, проф., д.м.н. В.В. Новицкий, кафедра детских хирургических болезней, зав. — к.м.н., доц. В.М. Масликов; ²НИИ медицинских материалов с памятью формы при Томском государственном университете, директор — проф., д.т.н. В.Э. Гюнтер; ³МЛПМУ «Детская городская больница № 4», г. Томск, гл. врач — В.М. Морозов)

Резюме. В статье отражены этапы хирургического лечения воронкообразной деформации грудной клетки в Томской области в период с 1977 по 2009 годы. В работе проведён анализ оперативного лечения 78 больных, из них 16 детей по методу Г.А. Баирова, 20 детей оперированы с использованием поддерживающей шины с демпферным устройством, 42 больных оперированы авторским способом путём торакопластики с последующей фиксацией реберно-грудинного комплекса предварительно охлаждёнными пластинами из никелида титана, обладающими термодинамическими свойствами. Приведены основные этапы новой методики, дополняющие «классический» вид оперативного вмешательства. Отмечено, что применение пластин из никелида титана с памятью формы при коррекции воронкообразной деформации грудной клетки у детей и подростков является методом выбора и даёт хорошие клинические результаты.

Ключевые слова: торакальная хирургия, воронкообразная грудь, торакопластика, никелид титана.

SURGICAL TREATMENT OF FUNNEL CHEST IN CHILDREN USING TITANIUM NICKELIDE MATERIALS

G. V. Slizovsky¹, V. M. Maslikov¹, V. E. Gunter², V. Y., M. V. Titov³,
V. E. Schegolev³, E. V. Kuznetsov³, I. I. Kuzhelivsky¹, S. R. Altibaev¹
(¹Siberian State Medical University, ²Tomsk; Research Institute of Medical Shape Memory Materials,
Tomsk State University; ³City Children's Hospital No.4, Tomsk)

Summary. The article shows the stages of treatment of funnel chest in the Tomsk Region from 1977 to 2009. The work provides the analysis of surgical treatment of 78 patients, including 16 children treated by G. A. Bairov's method, 20 children were operated using suspension splint with damping arrangement, 42 patients were operated by author's method by means of thoracoplasty with the following fixation of costosternal complex using previously chilled titanium nickelide plates, which have thermodynamic properties. There were also presented the main stages of new technique, including the "classical" type of surgical intervention. It has been noted that using titanium nickelide plates with the shape memory to correct funnel chest in children and adolescents is the method of choice and brings good clinical results.

Key words: thorax surgery, funnel chest, thoracoplasty, titanium nickelid.

Врожденные деформации грудной клетки представляют собой пороки развития, связанные с изменением её формы. Наиболее часто встречается воронкообразная деформация грудной клетки (ВДГК) [1,3]. Это порок развития, который кроме косметического дефекта сопровождается и функциональными нарушениями со стороны сердечно-сосудистой и бронхо-легочной систем. По данным отечественных авторов ВДГК у детей встречается от 0,06 до 2,3%, а по данным зарубежных авторов от 0,2 до 1,3% [6, 12, 13].

Хирургическое лечение врожденных деформаций грудной клетки у детей является одной из серьёзных и актуальных проблем торакальной хирургии детского возраста. В настоящее время существует множество методов торакопластики врожденных деформаций у детей [5, 7, 9]. Совершенствование и широкое внедрение малоинвазивных и высокотехнологичных методов при хирургическом лечении врожденных деформаций грудной клетки является шагом вперед в этом направлении [4, 8, 11, 14]. Однако актуальными и нерешенными остаются вопросы оптимальной тактики лечения больных в отношении выбора способа самой торакопластики способов установки корригирующих имплантов и фиксации грудино-реберного комплекса [10, 13]. В исследованиях В.Н. Стальмаховича и соавт. отмечается, что проведение титановой пластины в загрудинном пространстве (завершающий этап операции) всегда происходит с большими техническими трудностями [10]. Это объясняется тем, что стремясь улучшить косметические и клинические результаты хирургического лечения, хирург усложняет себе техническую задачу. Поэтому целью данного исследования послужили анализ различных подходов и оптимизация хирургического лечения

ВДГК с использованием материалов из никелида титана при оперативном лечении воронкообразной грудной клетки.

Материалы и методы

Исследования основаны на анализе результатов 78 операций торакопластики, выполненных при ВДГК на базе ортопедического отделения МЛПМУ «Детская городская больница №4».

Оперированы 72 больных мужского пола и 6 больных женского пола в возрасте от 4 до 20 лет в период с 1977 по 2009 годы. Клинический материал разделен на 3 группы наблюдений в зависимости от метода оперативного лечения. Добровольное информированное согласие на хирургическое лечение с применением никелида титана подписывалось при поступлении больного в стационар, этические нормы соответствовали Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 1983 г.

В первой группе 16 детей в возрасте от 6 до 14 лет оперированы с 1977 по 1987 годы по методу Г.А. Баирова или Н.И. Кондрашина [2, 7]. Для фиксации корригированной грудной клетки использовалась шина Маршева.

Во второй группе при торакопластике у 20 пациентов (оперированных с 1986 по 1995 г.) для остеосинтеза использовались круглые или уплощенные спицы, подкожно имплантированные в резецированные участки ребер и грудины. Дополнительно использовалась модифицированная нами поддерживающая шина, имеющая четыре подвижных опоры. Фиксация тракционных нитей осуществлялась на парных кольцах, расположенных на отдельных резьбовых штангах с демпферным

устройством. Это обеспечивало равномерное и дозированное натяжение тракционных нитей на всем протяжении мобилизованного грудно-реберного сегмента. Шина оказалась легкой и удобной в применении с учетом возраста пациента.

В третьей группе 42 больных в возрасте от 4 до 20 лет, оперированных в период с 1996 года, у которых нами было выделено несколько основных этапов в оперативной тактике.

1 этап — обнажение деформированного участка осуществлялось путем срединного разреза и мобилизации кожного и мышечного лоскутов единым блоком.

2 этап — большее внимание уделялось мобилизации и исправлению деформированных ребер и грудины путем их сечения или клиновидной резекции.

3 этап — устранение загрудинных спаек и связок, освобождение листков париетальной плевры проводили не до, а после мобилизации деформированного участка грудной клетки, что упростило визуальный контроль на наиболее сложном этапе операции.

4 этап — на рукоятке грудины, соответственно верхнему краю воронки, высекается поперечный трехгранный клин, который в дальнейшем использовался в качестве аутогранулята и фиксировался в расщеп грудины после её продольного неполного сечения на уровне дна воронки прошиванием лавсановой нитью.

5 этап — для стабильной фиксации устраненной деформации грудной клетки использовались одна, две или три пластины из никелида титана в зависимости от внешнего вида и глубины воронки. Их укладывали на передней поверхности грудной клетки в поперечном направлении так, что изогнутые концы опирались на неизменённые участки ребер за пределами деформации. Фрагменты резецированных участков ребер и грудины фиксировали отдельными узловыми швами на пластинах. Сначала охлажденные, а после имплантации нагретые до температуры тела, пластины из никелида титана создают дополнительное коррекционное усилие за счет термодинамических свойств и одновременно обеспечивают стабильную коррекцию деформации длительностью 10-12 месяцев до полной консолидации и перестройки корригированного сегмента. У большинства детей в раннем послеоперационном периоде на 3-5 дней использовался загрудинный трубчатый дренаж, рана ушивалась косметическим швом.

Результаты и обсуждение

Анализ ближайших результатов хирургического лечения ВДГК различными методами торакопластики и стабилизации в 3 группах наблюдений показал различные клинические особенности, частоту и характер

интра- и послеоперационных осложнений, ближайших и отдаленных результатов лечения.

В первой группе (20 пациентов) у 12 детей отмечалось повреждение плевры с проявлениями одностороннего или двухстороннего пневмоторакса, у 8 пациентов имелся краевой или обширный некроз тканей мобилизованного кожного лоскута на участке деформации; у 4 из них, кроме того, отмечалось нагноение в пределах мягких тканей, у 1 остеомиелит ребра. Использование наружной фиксирующе-тракционной шины Маршева вызывало необходимость соблюдения постельного режима в течение 2-3 месяцев; затем тракционные нити удалялись, шина снималась. Длительность пребывания в стационаре в послеоперационном периоде составила от 2 до 4 месяцев. В ближайшие 1-2 года утрата коррекции и рецидив деформации отмечались у большинства детей первой группы — от легкой до крайне выраженной.

Во второй группе (18 пациентов) повреждение плевры, пневмоторакс и гемоторакс обнаружен у 8 детей; некроз мягких тканей наблюдался у 7, нагноение — у 6 детей. Использование круглых и особенно уплощенных спиц уменьшило частоту и интенсивность утраты коррекции. Шина снималась через 2 месяца, спицы удалялись через 4-6 месяцев. Хороший результат получен у 6 пациентов, у 10 детей — удовлетворительный; у 4 пациентов в отдаленные сроки имелся рецидив деформации. Срок послеоперационного периода в стационаре составлял 2-3 месяца.

В третьей группе наблюдений (30 пациентов) клинические результаты оказались более благоприятными. Пневмоторакс и гемоторакс наблюдался у 6 детей, нагноения и некроза тканей не было. После пребывания в отделении интенсивной терапии (3-5 дней) детям разрешалось ходить; отдельные кожные швы снимали на 10-12 сутки после операции. Длительность пребывания в стационаре в послеоперационном периоде сократилась до 12-16 дней. Все дети в течение года после операции каждые 1-2 месяца подвергались контрольному обследованию, далее осмотр проводили 1-2 раза в год. Удаление пластин проводилось через 6-10-12 месяцев амбулаторно или с госпитализацией пациента на 1-3 дня. В отдаленные сроки наблюдения от 1 года до 10 лет у 20 пациентов отмечены хорошие косметические результаты коррекции грудной клетки, у 9 — удовлетворительные.

Таким образом, термодинамическое усилие пластин из никелида титана обеспечило не только послеоперационную стабилизацию исправленной деформации, но и дополнительную коррекцию в послеоперационном периоде. Применение пластин из никелида титана с памятью формы при коррекции ВДГК у детей и подростков является методом выбора и дает хорошие клинические результаты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Деформация грудной клетки // Детская хирургия. — В 3 т.: Т. 1. — СПб.: Хартфорд, 1996. — С. 168-184.
2. Баиров Г.А., Фокин А.А. Принципы хирургического лечения воронкообразной и килевидной груди. Возможные ошибки и осложнения // Ошибки и осложнения диагностики и лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей: сб. тр. НИДОИ им. Г.И. Турнера. — Л., 1986. — С. 142-146.
3. Виноградов А.В. Деформация грудной клетки у детей (хирургическое лечение и медикосоциальная реабилитация): автореф. дис.... д-ра мед. наук. — М., 2004. — 46 с.
4. Вишневский А.А., Рудаков С.С., Миланов Н.О. Хирургия грудной стенки: Руководство. — М.: Видар, 2005. — 312 с.
5. Гераськин В.И., Рудаков С.С., Васильев Г.С., Гербер А.Н. Магнитохирургическая коррекция воронкообразной деформации грудной клетки. — М.: Медицина, 1986. — 141 с.
6. Гюнтер В.Э., Ходоренко В.Н., Ясенчук Ю.Ф. и др. Никелид титана. Медицинский материал нового поколения. — Томск: Изд-во МИЦ, 2006. — 296 с.
7. Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Гераськин В.И. Воронкообразная деформация грудной клетки // Руководство по торакальной хирургии у детей. — М.: Медицина, 1978. — С. 83-92.
8. Кондрашин Н.И. Варианты торакопластики при воронкообразной деформации грудной клетки // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1983. — № 3. — С. 29-33.
9. Разумовский А.Ю., Савчук М.О., Павлов А.А. Килевидная деформация грудной клетки // Детская хирургия. — 2009. — №1. — С. 45-50.
10. Стальмахович В.Н., Дуденков В.В., Дюков А.П., Дмитриенко А.П. Хирургическое лечение приобретенной деформации грудной клетки у детей // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). — 2010. — Т. 97. №6. — С. 232-233.

11. Стальмахович В.Н., Дюков А.А., Найманова А.П. и др. Новые технологии в лечении деформации грудной клетки у детей. // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). — 2009. — Т. 89. №6. — С. 146-149.

12. Шамик В.Б. Оптимизация реконструктивной торакопластики при врожденных деформациях грудной клетки у детей и подростков: Дис. ... д-ра мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2003. — 321 с.

13. Krasopoulos G., Dusmet M., Labas G., Goldstraw P. Nuss procedure improves the quality of life in young male adults with pectus excavatum deformity // Europ. J. Cardio-thor. Surg. — 2006. — Vol. 29. — P. 1-5.

14. Malek M.H., Berger D.E., Marelich W.D., et al. Pulmonary function of pectus excavatum: a meta-analysis // Europ. J. Cardio-thor. Surg. — 2006. — Vol. 30. — P. 637-643.

Информация об авторах: 634021 г.Томск, ул. О. Кошевого, 72, тел. 8 (3822) 451905, e-mail: sgv5858@mail.ru.

Слизовский Григорий Владимирович — к.м.н., доцент,
Масликов Вячеслав Михайлович — к.м.н., заведующий кафедрой,
Гюнтер Виктор Эдуардович — д.т.н., профессор, директор,
Щеголев Виктор Евгеньевич — врач анестезиолог-реаниматолог,
Титов Михаил Владиславович — заведующий отделением,
Кужеливский Иван Иванович — к.м.н., ассистент, Алтыбаев Сельвер Рафаэльевич — студент 6 курса.

© ПИНСКИЙ С.Б., БЕЛОБОРОДОВ В.А. — 2012
УДК: 616.441-006.6-055.5/7-07-08

СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1 ТИПА

Семён Борисович Пинский, Владимир Анатольевич Белобородов
(Иркутский 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)

Резюме. Представлено редкое наблюдение синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа с поражением надпочечника, щитовидной, околощитовидных и поджелудочной желез. Подчеркиваются особенности клинических проявлений и трудности диагностики.

Ключевые слова: множественная эндокринная неоплазия, щитовидная, околощитовидная и поджелудочная железы, надпочечники.

THE SYNDROME OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIAS OF THE 1 TYPE

S.B. Pinsky, V.A. Beloborodov
(Irkutsk State Medical University)

Summary. The rare observation of the syndrome of multiple endocrine neoplasia of the 1 type with the lesion of adrenal gland, thyroid, parathyroid and pancreatic glands has been presented. The features of clinical manifestations and problems in diagnosis are underlined.

Key words: a multiple endocrine neoplasia, thyroid, parathyroid and pancreatic glands, adrenal glands.

Синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН) — группа наследственных заболеваний, передающиеся 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.

В структуре МЭН выделяют три основных варианта: МЭН-1 (синдром Вермера), МЭН-2А (синдром Сиппла) и МЭН-2Б (синдром Горлинга). Развитие синдрома МЭН-1 генетически обусловлено мутацией 11-й пары хромосом (11 q 13), в результате чего происходит пролиферация нейроэндокринных клеток.

МЭН-1 впервые описал Вермер (P. Wermer) в 1954 г. как сочетание опухолевого поражения паращитовидных желез, гипофиза и поджелудочной железы в двух семьях и указал на наследственный характер данного заболевания. Распространенность синдрома МЭН-1 составляет один случай на один миллион человек, а частота наследственной передачи — 50% [8]. В отечественной литературе, в отличие от зарубежной, приводятся немногочисленные, а по данным даже специализированных клиник лишь единичные наблюдения этого синдрома [6, 8, 10].

Для синдрома МЭН-1 характерно поражение околощитовидных желез (ОЩЖ), гипофиза, поджелудочной железы (ПЖ) и значительно реже — вилочковой железы, легких, щитовидной железы, надпочечников.

Частота поражения различных эндокринных желез при МЭН-1 отличается: ОЩЖ — 90-100%, ПЖ — 80%, гипофиза — 65%, надпочечников — 36%, щитовидной железы — 24% [7].

В клинических проявлениях синдрома МЭН-1 отмечается значительная вариабельность, обусловленная характером нарушений функций пораженных желез внутренней секреции. Клиническая картина заболевания во многом определяется локализацией, стадией, синхронностью или метахронностью (с интервалом в несколько лет) развития опухоли и степенью выраженности многообразных эндокринных и метаболических нарушений. Сочетанное поражение нескольких эндокринных желез на момент постановки диагноза наблюдается только в 30% наблюдений, что существенно затрудняет своевременную диагностику заболевания [8].

Одним из наиболее ранних проявлений синдрома МЭН-1 является первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ). Известно, что ПГПТ может быть трех типов: 1) спорадический; 2) семейный с МЭН-1 или МЭН-2; 3) семейный без МЭН или семейный изолированный. По данным Л.И. Ипполитова и соавт. (2010), среди 115 больных с ПГПТ у 26 гиперпаратиреоз был в рамках наследственного синдрома МЭН-1.

Поражение околощитовидных желез при МЭН-1 отмечается в 90-95% случаев. Гиперпаратиреоз при МЭН-1, в отличие от спорадического и семейного изолированного, имеет ряд особенностей и, прежде всего, более мягкое течение заболевания. Первые клинические проявления чаще возникают в возрасте до 40 лет (при

спорадическом — старше 50 лет, при семейном изолированном — до 10 лет), преимущественно выявляется диффузная гиперплазия ОЩЖ (при спорадическом — в 90-95% аденома), нередко выявляются дополнительные ОЩЖ и нетипичное их расположение. При ППТТ в рамках синдрома МЭН-1 отмечено повышение уровня ПТГ в 1,19 раза (при спорадическом — в 3,55 раза), преобладает нормокальциемия (77% случаев) и, как следствие, высокая частота (до 65% наблюдений) бессимптомных форм [4].

Клинические проявления ППТТ при МЭН-1 весьма разнообразны, нередко протекают на фоне стертой клинической картины, бессимптомно или маскируются симптомами других составляющих этого синдрома. В целях визуализации измененных ОЩЖ используют ультразвуковое исследование, сцинтиграфию, мультиспиральную компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, позитронно-эмиссионную компьютерную томографию, однофотонно-эмиссионную компьютерную томографию. Сочетание этих методов с доступными лабораторными исследованиями (определение уровней паратгормона, общего и ионизированного кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы) повышает точность диагностики до 90-95% [7].

Опухоли поджелудочной железы (ПЖ) при синдроме МЭН-1 выявляются в 50-80% наблюдений. Синдром МЭН-1 диагностируется в 6,9% случаев нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы [2]. В структуре гормонально-активных нейроэндокринных опухолей ПЖ чаще выявляют гастриномы (40-50%) и инсулиномы (10-20%). Другие нейроэндокринные опухоли ПЖ (глюкоганомы, випомы, соматостатиномы и др.) наблюдаются крайне редко (2-5%). До 20-30% наблюдений составляют нефункционирующие нейроэндокринные опухоли, которые не имеют специфического синдрома гормональной гиперфункции гормонозависимых симптомов [1, 5]. Гормонально-активные опухоли ПЖ являются основой характерных синдромов — Золлингера-Эллисона (гастринома), гиперинсулинизма (инсулинома), Вермера-Моррисона (випома). По данным P. Cougard et al. (2000), симптомы гиперинсулинизма в 29,5% наблюдений становились первыми проявлениями синдрома МЭН-1. А.Ф. Черноусов и соавт. (2010) сообщили, что гастриномы в 26% случаев становились проявлением синдрома МЭН-1.

При верифицированных новообразованиях ПЖ постановку синдромального и топического диагноза затрудняют многоликость клинические проявления, нередко малые размеры опухолей и их множественный характер [12]. Опухоли ПЖ при МЭН-1 манифестируют картиной гиперфункциональных синдромов обычно в возрасте до 50 лет, а средний срок от появления клинических симптомов до постановки диагноза составляет более 3-5 лет [3]. Для МЭН-1 характерно наличие в ПЖ множественных микроаденом, некоторые из них могут быть клинически нефункционирующими. Гормонопродуцирующие опухоли ПЖ могут долгое время существовать и бессимптомно увеличиваться в размерах, а их клиническая манифестация чаще связана с механическим сдавлением окружающих тканей и органов, появлением метастазов [11].

Аденомы гипофиза развиваются у 50-60% больных с синдромом МЭН-1 и соответствующими клиническими проявлениями акромегалии, синдрома Иценко-Кушинга. В большинстве случаев они являются пролактиносекретирующими макроаденомами передней доли гипофиза.

Одним из компонентов синдрома МЭН-1 являются карциноидные опухоли, которые по данным зарубежных авторов выявляются в 5-15% соответствующих наблюдений [14, 17]. По данным R. Gagel et S. Marx (2008), при синдроме МЭН-1 в 2% случаев выявляется нефункционирующий карциноид вилочковой железы, в 4% — нефункционирующий карциноид бронхов и 10% — не-

функционирующий карциноид желудочно-кишечного тракта. При МЭН-1 частота злокачественной формы карциноида вилочковой железы составляет около 70%, а карциноида бронха — около 20% [14, 15].

Мы располагаем двумя наблюдениями синдрома МЭН-1. В одном из этих наблюдений, описанного нами ранее [9], диагностировано редкое сочетание нейроэндокринных опухолей 5 различных локализаций с отсутствием характерных клинических проявлений: типично расположенной гормонально-активной аденомы ОЩЖ и нефункционирующей гиперплазированной ОЩЖ в переднем средостении, гормонально-активной опухоли гипофиза (пролактинома), атипичного карциноида левого верхнедолевого бронха, нефункционирующей опухоли ПЖ и левого надпочечника. Следует отметить, что в отечественной литературе мы не встретили сообщений о наблюдениях карциноида бронха как одного из компонентов синдрома МЭН-1.

О трудностях и ошибках диагностики МЭН-синдрома, особенностей динамики развития заболевания и последовательности появления нейроэндокринных опухолей с различной функциональной активностью свидетельствует и второе наше наблюдение, которое приводим ниже.

Больная Д., 67 лет, поступила в клинику общей хирургии ИГМУ 06.11.2007 г. с жалобами на боли в эпигастральной области, нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника, ногах при ходьбе, парестезии в конечностях, общую слабость, раздражительность, одышку при физической нагрузке. Из анамнеза: в 2002 г. впервые отметила появление болей в эпигастральной области, которые были умеренной интенсивности, эпизодически возникали через 1,5-2 часа после приема пищи, слабость, чувство горечи во рту. Была обследована амбулаторно по месту жительства (г. Ангарск). При рентгеновской компьютерной томографии: структура поджелудочной железы в области головки и тела однородная. В области хвоста поджелудочной железы выявлено дополнительное гиподенсивное образование округлой формы, с четкими и ровными контурами, однородное по структуре, диаметром 2,1 см в диаметре. Указанное образование не накапливает контраст после внутривенного усиления. Парапанкреальная клетчатка не изменена. В проекции левого надпочечника, между его ножками, выявлено дополнительное, большей частью гиподенсивное (-22 ед Н) образование округлой формы, с четкими и ровными контурами, диаметром 2,5 см, с достаточно четкой изоденсивной (43 ед Н) капсулой и изоденсивным пристеночным (34 ед Н) компонентом (0,5 см в диаметре). После внутривенного усиления (тразограф 76% — 20,0 мл) незначительно возросли показатели изоденсивной капсулы и пристеночного изоденсивного компонента, показатели гиподенсивного компонента не изменились. В верхнем сегменте левой почки определялись 2 гиподенсивных образования, расположенных интрапаренхиматозно, с четкими и ровными контурами, размерами 1,1x1,0 см., 1,2x1,3 см, однородные по структуре, не накапливающие контраст после в/в усиления. В верхней группе чашечек правой почки определяется единичное, гиперденсивное включение диаметром 0,2 см. Заключение: РКТ- картина хронического кистозного панкреатита, киста хвоста поджелудочной железы, объемное образование левого надпочечника, кисты левой почки, микролит правой почки.

Больная была направлена в хирургическое отделение Иркутской областной клинической больницы, где находилась с 27.01.2003 по 07.03.2003 г. После дополнительного обследования выставлен предоперационный диагноз: аденома левого надпочечника, хронический кистозный панкреатит, киста хвоста поджелудочной железы, пупочная грыжа, ишемическая болезнь сердца, систолическая артериальная гипертензия. 03.02.2003 г. произведена операция: адреналэктомия слева, иссечение кисты хвоста поджелудочной железы, пупочное грыжеиссечение. Гистологическое исследование: адренокортикальная

светлоклеточная аденома надпочечника, стенка кисты поджелудочной железы представлена фиброзной тканью, выстлана уплотненным кубическим эпителием. Послеоперационный период осложнился развитием острого панкреатита, который был купирован консервативной антиферментной, противовоспалительной и антибактериальной терапией.

В течение 3-х лет после операции периодически беспокоили боли в правом подреберье и мезогастррии, горечь во рту, общая слабость. В апреле-мае 2007 г. стали беспокоить боли в нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника, которые усиливались при нагрузке и уменьшались в положении лежа, боли в ногах с иррадиацией в паховую область, парестезии в конечностях, нарушение сна, общая слабость, похудание. При обследовании в Иркутском областном диагностическом центре выявлены выраженный системный остеопороз с максимальной потерей костной массы в позвоночнике, мочекаменная болезнь (камни правой почки), повышенные уровни паратиреоидного гормона и кальция в сыворотке крови. Направлена в клинику с подозрением на первичный гиперпаратиреоз.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное. Рост 149 см, вес 80 кг. Росла и развивалась соответственно возрасту. Семейный онкоанамнез неотягощен. Сознание ясное. Положение активное, кожные покровы чистые, обычной окраски и влажности. При ходьбе опирается на трость. Пальпация паравертебральных точек и остистых отростков болезненная в грудном и поясничном отделах позвоночника. Объем движений в суставах и позвоночнике сохранен. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС 72 удара в 1 мин, АД — 170/100 мм рт. ст. Живот округлой формы, мягкий, слегка болезненный в правом подреберье и мезогастррии. Печень у края реберной дуги. Селезенка и почки не пальпируются. В правой доле щитовидной железы при пальпации определяется образование до 2 см в диаметре, мягко-эластической консистенции, безболезненное, подвижное при глотании.

Общие анализы крови и мочи в пределах нормы. Биохимический анализ крови: тироксин свободный (Т4) — 12,4 пмоль/л (норма — 12-22), тиреотропный гормон (ТТГ) — 3,2 мк/МЕ (0,27-4,20), глюкоза — 5,8 ммоль/л (3,89-6,38), кальций — 2,82 ммоль/л (2,1-2,6), паратиреоидный гормон — 326,2 пг/мл (15,0-65,0), фосфор — 0,8 ммоль/л (0,83-1,48), щелочная фосфатаза — 225,5 Ед/л (0-240), кортизол — 475,2 пмоль/л (171-536), пролактин 230 мЕд/л (90-540). Содержание кальция в суточной моче — 14,63 ммоль/сутки (2,5-7,5).

Остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника и тазобедренного сустава: выраженное снижение минеральной плотности костной ткани. Потеря костной массы по сравнению с возрастной нормой составляет 33% по сравнению с возрастной нормой. Рентгеноморфометрические показатели в пределах допустимых значений.

Гаммасцинтиграфия ОЩЖ с радиофармпрепаратом ^{99m}Tc технетрил. В тиреоидную фазу визуализируется обычно расположенная ЩЖ, неправильной формы с достаточным накоплением и неравномерным распределением РФП. В паратиреоидную фазу визуализация околощитовидных желез не выявлена.

УЗИ ЩЖ с цветным доплеровским картированием. Левая доля железы 4,2 x 1,5 x 1,4 см, объем 4,22 см³, правая доля 4,1 x 1,4 x 1,2 см, объем 3,3 см³. Объем всей железы 7,52 см³, перешеек 0,3 см. Расположение типичное, контуры ровные, эхогенность обычная, структура

однородная. В нижней трети правой доли лоцируется изоэхогенное неоднородное с анэхогенным включением образование размерами 2,3 x 1,0 см. Интенсивность кровотока в паренхиме железы обычная. Регионарные лимфоузлы не лоцируются. Заключение: большие данные за узел правой доли с кистозной дегенерацией.

РКТ ЩЖ. Размеры и плотность ЩЖ в пределах нормы. В правой доле ЩЖ обнаружен округлый, изоденсивный к ткани железы (+92НЕ) очаг, ограниченный от ткани железы гиподенсной мягкотканой прослойкой. Заключение: узловое образование правой доли ЩЖ.

Тонкоигольная аспирационная биопсия ЩЖ. Заключение: пунктат правой доли представлен массой коллоида.

КТ турецкого седла. Заключение: патологических очагов и объемных образований не выявлено.

ФГДС — смешанный гастродуоденит. Видеоколоноскопия — катаральный колит.

ЭКГ — синусовый ритм, ЧСС 88 в 1 мин, гипертрофия левого желудочка, диффузные нарушения процессов реполяризации в мышце левого желудочка.

На основании ретроспективного анализа анамнестических данных, результатов проведенного обследования и оперативного лечения установлен диагноз: синдром МЭН-1 (синдром Вермера). Образования в надпочечнике, в поджелудочной и щитовидной железах не имели специфических клинических проявлений и характерных изменений гормонального профиля, что дает основание считать их нефункционирующими. Гиперфункциональный синдром в нашем наблюдении обусловлен первичным гиперпаратиреозом вследствие повышенной продукции паратгормона ОЩЖ. Истинный диагноз установлен только через 5 лет наблюдения, что объясняется ошибочной интерпретацией характера выявленных образований на разных этапах обследования и их принадлежностью к МЭН-синдрому.

Группу риска по МЭН-1 должны составлять лица с первичным гиперпаратиреозом, опухолями поджелудочной железы, гипопаратиреозом, надпочечников. Наследственный характер данного заболевания свидетельствует о необходимости крайне внимательного отношения к изучению семейного анамнеза.

Остается неоднозначным вопрос о выборе лечебной тактики при синдроме МЭН-1. Большинство авторов являются сторонниками активной хирургической тактики при гормонопродуцирующих опухолях поджелудочной и околощитовидных желез, надпочечников. Вместе с тем, остаются спорными определение этапности лечения с учетом локализации опухоли, их характера и эндокринной активности, а также объема оперативного вмешательства.

Большинство авторов считают, что оперативные вмешательства на ОЩЖ должны предшествовать операциям на ПЖ. Вследствие преобладания при МЭН-1 гиперплазии всех ОЩЖ и высокой частоты рецидивов, остается сложным решение вопроса об объеме операции на ОЩЖ. Нерешенной остается проблема ведения пациентов с синдромом МЭН-1 при бессимптомном течении ПГПТ и нормокальциемии. При доброкачественных опухолях ПЖ многие рекомендуют выполнять максимально экономные операции с целью профилактики развития сахарного диабета и внешнесекреторной недостаточности железы.

В нашем наблюдении, с учетом возможности рецидива опухолей и выяснения поражения других органов, трудности в визуализации патологически измененных ОЩЖ и их морфологии (паратиреоаденома, гиперплазия) рекомендовано динамическое наблюдение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич Л.Е., Калинин А.П., Бритвин Т.А., Бородатая Е.И. Современные стандарты диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Современные аспек-

ты хирургического лечения эндокринной патологии. — Киев, 2006. — С. 151-152.

2. Егоров В.А., Ветшев П.С., Кузин Н.М. и др. Хирургическое

лечение синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа (синдром Вермера) // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Смоленск, 2002. — С. 157-159.

3. Егоров А.В., Ветшев П.С. Трудности и ошибки в диагностике и лечении гормонопродуцирующих опухолей поджелудочной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Рязань, 2005. — С. 137-141.

4. Ипполитов Л.И., Егоров А.В., Васильев И.А. и др. Опыт диагностики и лечения гиперпаратиреодного синдрома в клинике факультетской хирургии им.Н.Н.Бурденко ММА им. И.М.Сеченова // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Челябинск, 2010. — С. 131-134.

5. Казанцева И.А., Гуревич Л.Е., Калинин А.П. и др. Клинически «немые» нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Смоленск, 2002. — С. 192-194.

6. Кириллюк М.Л., Перстнев А.И. Синдром Вермера // Очерки клинической эндокринологии. — Харьков, 2011. — С. 28-32.

7. Котова И.В., Калинин А.П. Первичный гиперпаратиреоз и синдром множественных эндокринных неоплазий // Проблемы эндокринологии. — 2003. — № 3. — С. 37-39.

8. Латкина Н.В., Лысенко М.А., Иловойская И.А. и др. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа // Эндокринная хирургия. — 2007. — № 1. — С. 43-46.

9. Пинский С.Б., Дворниченко В.В., Репета О.Р., Цмайло В.М. Множественная эндокринная неоплазия 1-го типа // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2009. — №4. — С. 9-16.

10. Романчишен А.Ф., Кузьмичев А.С., Матвеева З.С., Бахор С.М. Клинические проявления, этапность и результаты лечения больных множественной эндокринной неоплазией (МЭН) // Онкохирургия: IV Международный конгресс «Опухоли головы и шеи». — 2011. — С. 69.

11. Федоров В.Д., Кубышкин В.А., Корняк Б.С. и др. Множественная эндокринная неоплазия // Хирургия. — 2004. — № 1. — С.56-63.

12. Черноусов А.Ф., Парнова В.А., Егоров А.В. и др. Диагностика и лечение больных с синдромом Золлингера-Эллисона. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Челябинск, 2010. — С. 385-388.

13. Cougard P., Goudet P., Peix J, et al. Les insulinomes dans les neoplasies endocriennes multiples de type 1. // Ann.chir. — 2000. — Vol.125, №2. — P.118-123.

14. Gagel R., Marx J. Multiple endocrine neoplasia. // Williams Textbook of Endocrinology. — Sundery, Philadelf., 2008. — P. 1705-1734.

15. Gould P., Bonner J., Sowyer T, et al. Bronchial carcinoid tumors: importance of prognostic factors that influence patterns of recurrence and overall survival. // Radiology. — 1998. — Vol. 208. — P.181-185.

16. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands // An. J. Med. — 1954. — Vol. 16. — P. 363-371.

17. Verges B., Bourelle F., Goudet P. Pituitary disease in MEN type 1: from the France-Belgium VEN 1 multicenter Study // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2002. — Vol. 87. — P. 457-465.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ,

Пинский Семен Борисович — профессор, д.м.н.; Белобородов Владимир Анатольевич — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н. тел 8 (3952) 703729, e-mail: BVA 555@yandex.ru

© ХАКИМОВА И.И., АКУЛОВА Е.М. — 2012
УДК 616.831/36-002-022

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-НЕВРОЛОГА

Инна Игоревна Хакимова, Елена Михайловна Акулова

(Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач — к.м.н. И.В. Ушаков)

Резюме. Представлен случай внепеченочных проявлений хронического гепатита С в виде криоглобулинемического васкулита с поражением сосудов головного мозга и периферической нервной системы с формированием энцефалопатии (вестибуло-координаторные нарушения, цефалгии, легкие когнитивные расстройства), миопатического и полиневритического синдромов.

Ключевые слова: криоглобулинемия, васкулит, вирусный гепатит С.

A CLINICAL CASE OF CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS IN NEUROLOGIC PRACTICE

Inna Igorevna Khakimova, Elena Mikhailovna Akulova
(Irkutsk Regional Clinical Advisory Diagnostic Centre)

Summary. The rare case of hepatitis C extrahepatic manifestations in the form of cryoglobulinemic vasculitis with involvement of blood vessels and peripheral nervous system has been presented. The patient had encephalopathy with vestibule-coordinating disturbances, myopathic and polyneurotic syndromes.

Key words: cryoglobulinemia, vasculitis, virus hepatitis C.

В последние годы в литературе появляется все больше сообщений о внепеченочных поражениях при НСВ (инфекции вирусного гепатита С). Частота внепеченочных поражений при НСВ-инфекции по результатам изучения больших групп больных, обследованных в гепатологических центрах Европы, составляет 40-74% [1]. Наиболее важным результатом изучения внепеченочных проявлений НСВ-инфекции явилось установление ее роли в качестве основного этиологического фактора смешанной криоглобулинемии. Криоглобулины — это сывороточные иммуноглобулины, обладающие аномальной способностью к обратимой преципитации при низкой температуре.

Криоглобулинемический синдром представляет собой системный васкулит (гистологически-лейкоцитокластический) с преимущественным поражением мелких сосудов (капилляры, венулы, артериолы) и возможным вовлечением в патологический процесс различных ор-

ганов и систем. Наиболее часто это кожный васкулит (80-100% больных), поражение суставов (до 75%), в том числе в составе классической триады Мельтцера (кожная пурпура, слабость, артралгии), периферической нервной системы (20-25%), синдром Рейно (20-25%). Более редко в патологический процесс вовлекаются сосуды желудочно-кишечного тракта, головного мозга и сердца [2]. Пристальное изучение системных поражений при хроническом гепатите вирусной этиологии с использованием наряду с тщательными клиническими (вирусологическими) исследованиями морфологических, иммуногистохимических методов, электронной микроскопии позволило говорить о хроническом гепатите, как о генерализованном страдании, вовлекающим в системный процесс самые различные органы и системы [1].

В распознавании внепеченочных проявлений хронических заболеваний печени нередко встают серьезные диагностические проблемы: внепеченочные по-

ражения в ряде случаев могут предшествовать клинической картине хронического гепатита, долгое время, оставаясь единственными его признаками. По данным З.Г. Апросиной [2], внепеченочные признаки в 50% случаев являются начальными проявлениями хронических заболеваний печени, в 20% в дебюте хронических заболеваний печени отмечаются внепеченочные и печеночные проявления, и в 30% наблюдений хронический гепатит манифестирует печеночными проявлениями (гепатомегалия, желтуха).

На основании клинико-морфологических данных выделяют две группы патогенетических механизмов развития внепеченочных поражений при инфицировании HBV и HCV. Первая группа представлена изменениями, обусловленными реакциями гиперчувствительности замедленного типа, сочетающимися с иммунокомплексными реакциями: поражением суставов, скелетных мышц, миокардитом, перикардитом, поражением легких (фиброзирующий альвеолит, васкулиты, гранулематоз), панкреатитом, гастритом, синдром Шегрена, тубулоинтерстициальным нефритом. Вторая группа — патология преимущественно иммунокомплексного генеза: васкулиты, синдром Рейно, полинейропатия, синдром Гийена-Барре, папиллярный акродерматит детей (синдром Gionotti-Crosti), поражением почек (хронический гломерулонефрит, люпус-нефрит), узелковый периартрит.

Разграничение системных проявлений хронических заболеваний печени вирусной этиологии по механизму развития на иммуноклеточные имеет серьезное клиническое значение. Широкое внедрение противовирусной терапии при хронических гепатитах выявило ее неблагоприятное влияние на такие системные признаки как полимиозит, миокардит, тубулоинтерстициальный нефрит, фиброзирующий альвеолит и легочный гранулематоз, синдром Шегрена, при наличии которых назначение глюкокортикоидов может существенно улучшить течение болезни. В то же время васкулиты различной локализации при хронических гепатитах (кожный, легочный, кишечника, церебральный), синдром Рейно, полинейропатия, хронический гломерулонефрит, подвергаются обратному развитию при применении противовирусной терапии. Уточнение роли вирусов в генезе данного страдания позволяет кардинально изменить тактику лечения вирусиндуцированного васкулита [3]. Доказана репликация вируса гепатита С (HCV) в эндотелии сосудов при криоглобулинемическом васкулите.

Приводим клинический случай криоглобулинемического васкулита с вовлечением центральной и периферической нервной системы.

Больная М., 34 года, медсестра, обратилась 21 апреля 2010 г. в Иркутский областной клинический консультативно — диагностический центр к ревматологу с жалобами на стойкое повышение температуры до 39° С, снижение аппетита, боли в правом подреберье, выпадение волос, выраженное похудание, периодические ознобы, рвоту, сердцебиение. Больна с 7.02.2005 г., когда появилась стойкая лихорадка до 39° С, сохранявшаяся в течение 2-х недель, слабость, сердцебиение, одышка, боли в правом подреберье, рвота, жидкий стул. Отмечает прогрессирующее похудание. В три года перенесла ангину с формированием пролапса митрального клапана. В феврале 2010 г. обратилась в поликлинику по месту жительства. В общем анализе крови СОЭ — 60 мм/ч, Нв-105 г/л, лейкоцитов — $4,7 \times 10^9$, токсическая зернистость нейтрофилов. Был проведен курс антибиотикотерапии (пенициллин, цефазолин, пefлоксацин), на фоне которого температура снизилась до субфебрильных значений. При прекращении введения антибиотиков вновь наросла лихорадка. Масса тела — 48 кг, рост — 165 см, индекс массы тела — 18 кг/м^2 (норма). Состояние средней тяжести, сознание ясное, положение активное, кожные покровы нормальной влажности, обычной окраски. Лицо несколько гиперемировано. Множественная синячковая сыпь на нижних конечностях. Слизистые чистые. Язык

влажный, обложен белым налетом. Увеличены подмышечные, заднешейные лимфоузлы, при пальпации безболезненные, не спаянные с кожей. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, тахикардия до 140/мин., выраженный систолический шум во всех точках, проводится в подмышечную и подлопаточную область. Живот мягкий, безболезненный. Имеется увеличение печени на 4 сантиметра и селезенки. Предварительный диагноз — лихорадка неясного генеза. Митральная недостаточность 2-3 ст.

В общем анализе крови от 25 апреля 2010 г. наблюдалось повышение СОЭ до 53 мм/ч, уменьшение числа тромбоцитов до $104 \times 10^9/\text{л}$ (в норме 170-380), сдвиг лейкоцитарной формулы влево (число палочкоядерных нейтрофилов 20%), снижение уровня гемоглобина (114 г/л). Выявлено повышение уровня АлТ — 44 и АсТ — 49 ед/л. По данным УЗИ брюшной полости, гепатоспленомегалия, признаки диффузного процесса в печени.

На приеме невролога 16.05.2010 г. жаловалась на дневную сонливость, ортостатические головокружения, головные боли, снижение концентрации внимания, тревогу, раздражительность. Дополнительно из анамнеза заболевания выяснено, что середины апреля 2010 г. стала отмечать “растянутость” речи, неустойчивость при ходьбе. Лечилась в неврологическом отделении с диагнозом “малый ишемический инсульт в вертебрально-базиллярном бассейне”. Принимала глицин, фезам (комбинированный препарат пирацетам + циннаризин), на фоне их приема — значительный регресс неврологической симптоматики. В неврологическом статусе: менее выражена носогубная складка справа, снижена сила в проксимальных отделах рук и ног. Похудание мышц конечностей на фоне общего снижения массы тела. Мышечный тонус не изменен. Рефлексы с рук живые, равные, коленные снижены, D<S. Чувствительность не расстроена. Дизартрия. Координационные пробы выполняет точно, в усложненной позе Ромберга покачивается. У больной имеется синдром энцефалопалинейропатии на фоне соматической патологии.

Магнитно резонансная томография головного мозга от 14.05.2010 г. — очаговые зоны изменения сигнала в стволе головного мозга, обусловленные, наиболее вероятно, сосудистым генезом, внутренняя и наружная гидроцефалия. Проконсультирована офтальмологом — глазное дно без особенностей. Назначены вазоактивные, нейропротективные препараты (винпоцетин, мексидол, церебролизин). 26.05.2010 г. в крови больной обнаружена РНК возбудителя вирусного гепатита, при ПЦР определении HCV вирусной нагрузки в плазме крови методом предельных разведений выявлена высокая степень вирусемии — $2,00 \times 10^5$ копии РНК в мл.

В феврале 2011 г. вновь направлена на консультацию к неврологу и гастроэнтерологу в Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр. При осмотре гастроэнтеролога выявлено увеличение печени, умеренно болезненной при пальпации. За прошедший год у пациентки уменьшилась шаткость походки, растянутость речи, однако наросли головные боли. Продолжают беспокоить нарушения сна, быстрая утомляемость, общая слабость, нарушение концентрации внимания. В неврологическом статусе от 3.02.2011 г. отмечаются сглаженность правой носогубной складки, снижение силы в руках и ногах, похудание мышц рук и бедер, гиперпатия на стопах. При электронейромиографии выявлена задержка проведения импульса по обоим большеберцовым нервам на уровне стоп (3,42 при норме не более 3,0 мс). Магнитно резонансная томография головного мозга от 4.02.2011 г. — наружная и внутренняя гидроцефалия.

На основании вышеизложенного у больной диагностированы внепеченочные проявления хронического гепатита С в виде криоглобулинемического васкулита с поражением сосудов головного мозга, периферической нервной системы с формированием энцефалопатии (вестибуло-координаторные нарушения, цефалгии,

легкие когнитивные расстройства), миопатического и полиневритического синдромов. Назначены вазоактивные и нейропротективные средства, витаминотерапия (ницерголин, кортексин (полипептиды коры головного мозга скота), мильгамма (комбинированный препарат витамина группы В). Пациентка направлена на консультацию к инфекционисту, продолжается динамическое наблюдение у невролога.

Таким образом, приведенный клинический случай подчеркивает необходимость обратить внимание практикующих врачей на проведение углубленного обследования больных с хроническими вирусными гепатитами с целью выявления возможных внепеченочных, в том числе неврологических, проявлений данного заболевания, которые могут привести к стойкой инвалидизации и существенно снизить качество жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апросина З.А., Лопаткина Т.М., Бурневич Э.В. и др. Внепеченочные проявления хронических диффузных заболеваний печени. // Практическая гепатология / Под ред. Н.А. Мухина. — М., 2004. — С. 162-167.

2. Подымова С.Д. Болезни печени. — М.: Медицина, 1993. — С. 198-202.

3. Хазанов А.И. Хронические гепатиты. // Гастроэнтерология и гепатология. / Под ред. А.В. Калинина, А.Ф. Логинова, А.И. Хазанова. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — С. 693-695.

Информация об авторах: 664047, Иркутск, ул. Байкальская, 109, Иркутский клиничко-консультативный диагностический центр, тел.: (3952) 211-232, e-mail: info@dc.baykal.ru
Хакимова Инна Игоревна — врач-невролог,
Акулова Елена Михайловна — врач-невролог, к.м.н.

© ТОЛМАЧЕВА О.П., УМНОВА С.Ю., УРСУЛЕНКО Е.В., МАРТЫНОВИЧ Н.Н., КИКИНА Е.И. — 2012
УДК 616.155.3-053.5:616.9

ПАННИКУЛИТ ПФЕЙФЕРА-ВЕБЕРА-КРИСЧЕНА У ДЕВОЧКИ С МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Ольга Петровна Толмачева¹, Светлана Юрьевна Умнова¹, Елена Владимировна Урсуленико¹,
Наталья Николаевна Мартынович², Елена Игоревна Кикина³

(¹Иркутская государственная детская клиническая больница, гл. врач — д.м.н., проф. Г.В. Гвак;
²Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов; ³Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач — к.м.н. И.В. Ушаков)

Резюме. Системный спонтанный панникулит Вебера-Крисчена редкое и малоизученное заболевание. Идиопатический панникулит наиболее частая форма, встречающаяся более чем в 50 % случаев, чаще у молодых женщин. В статье представлен клинический случай панникулита Вебера-Крисчена у девочки с острым лейкозом.

Ключевые слова: панникулит Вебера-Крисчена, лейкоз, жировая ткань, лихорадка.

PANNICULITIS OF WEBER-KRISCHEN IN THE GIRL WITH ACUTE LEUKOSIS

O.P. Tolmacheva¹, S.U. Umnova, E.V. Ursulenko, N.N. Martynovich², E.U. Kikina
(Irkutsk State Medical University)

Summary. Panniculitis of Weber-Krischen is a rare and little studied disease. Panniculitis idiopathic is the most frequent form of panniculitis, and amounts to more than 50 % of cases mostly in young women. The clinical case of panniculitis of Weber-Krischen in the girl with acute leukosis is presented in the paper.

Key words: Panniculitis of Weber-Krischen, leukosis, adipose tissue, fever.

Панникулит — это заболевание подкожной жировой клетчатки, развивается в жировых дольках или в междольковых перегородках. Описание системного спонтанного панникулита впервые дано в 1882 г. Пфейфером, дополненное Вебером и Крисченом в двадцатых годах прошлого столетия. Заболевание встречается достаточно редко и мало изучено. Выделяют следующие этиологические факторы заболевания: воздействие низких температур, физических перегрузок, травмы, туберкулезная инфекция, сахарный диабет, бронхиальная астма. Различают следующие формы панникулита: ферментативный (L1-антитрипсиндефицитный), иммунологический (при васкулитах; системных заболеваниях соединительной ткани, связанный с нарушениями в системе комплемента, липодистрофический, липофагический), пролиферативно-клеточный (при лимфомах, лейкомиах, гистиоцитозе), холодовой, искусственный, постстероидный, кристаллический, эозинофильный спонтанный панникулит Пфейфера-Вебера-Крисчена (рецидивирующий, лихорадочный) и легкая доброкачественная форма панникулита — безлихорадочный ненагнаивающийся панникулит, описанный М. Rothmann и Е. Makai в 1894 г.

Панникулит спонтанный Вебера-Крисчена (панникулит узловатый ненагнаивающийся лихорадящий рецидивный, панникулит идиопатический) — самая частая форма панникулита, которая встречается более чем в 50% случаев. Чаще поражает молодых женщин. В патогенезе спонтанного панникулита важная роль отводится усилению процесса перекисного окисления липидов; имеются данные также и о высоком уровне циркулирующих иммунных комплексов, ответственных за повреждение подкожного жира. Клинически панникулит проявляется единичными или множественными подкожными узлами, располагающимися чаще в области конечностей и ягодиц, реже — на груди, животе, лобке, щеках.

Различают узловатую, бляшечную и инфильтративную разновидности.

При узловатой — узлы четко отграничены от окружающей ткани, их окраска в зависимости от глубины залегания узлов варьирует от цвета нормальной кожи до ярко-розовой, а диаметр колеблется от нескольких миллиметров до 10 см и более.

Бляшечная разновидность является результатом слияния отдельных узлов в плотноэластический бугри-

стый конгломерат; цвет кожи над ним варьирует от розового до синюшно-багрового.

Инфильтративная разновидность характеризуется возникновением флюктуации в зоне отдельных узлов или конгломератов и ярко-красным или багровым цветом, вскрытие очага происходит с выделением желтой пенистой массы. При системном течении заболевания в патологический процесс вовлекаются подкожная жировая клетчатка забрюшинной области, сальника, жировая клетчатка печени, поджелудочной железы и других органов, что может привести к летальному исходу.

Течение спонтанного панникулита длительное, рецидивирующее. Заболевание продолжается от недели до нескольких лет. Отдельные элементы регрессируют спонтанно, после чего остается пигментация или рубец.

По течению панникулита выделяют три формы:

- хроническая форма отличается благоприятным для жизни исходом независимо от того, насколько остро было начало, длительными ремиссиями и нетяжелыми рецидивами; общее состояние обычно не изменяется; выраженные изменения внутренних органов в большинстве случаев клинически не проявляются, лишь при биохимических анализах крови выявляются изменения, отражающие функциональную активность печени;

- подострое течение характеризуется выраженными общими симптомами болезни: длительная лихорадка гектического типа, нарастающая слабость, лейкопения, повышение СОЭ, изменения биохимических показателей функции печени; характеризуется торпидностью и резистентностью к проводимой терапии;

- острая форма (встречается редко) общие симптомы нарастают, слабость прогрессирует, температура тела не снижается, несмотря на применение антибиотиков, кортикостероидных гормонов и симптоматических средств; появляются сильные боли в мышцах, суставах, костях, нарастают изменения в крови и моче, биохимические показатели указывают на тяжелые изменения в печени, а в терминальной стадии развиваются нарушения свертывающей системы крови; ремиссии наступают редко, их продолжительность невелика (1-3 мес). С каждым новым рецидивом состояние больного ухудшается, заболевание принимает острую форму и заканчивается летально в сроки от 3 мес до 1 года.

Патоморфологически выделяют три стадии изменения подкожных узлов:

I стадия — островоспалительная — характеризуется островоспалительным инфильтратом из расположенных между жировыми клетками нейтрофилов, лимфоцитов и гистиоцитов;

II стадия — липофагическая — отличается преобладанием в инфильтрате гистиоцитов, большим количеством лимфоцитов и плазмоцитов, гистиоциты, проникая в соседние жировые клетки, фагоцитируют их, превращаясь в крупные пенистые клетки или липофаги;

III стадия — фиброзная — характеризуется обильным появлением среди клеток инфильтрата фибробластов и молодых коллагеновых волокон. Иногда отмечаются выраженные изменения сосудов: пролиферация эндотелия, отек и утолщение стенок, их гомогенизация.

Диагноз спонтанного панникулита Вебера-Крисчена устанавливают на основании клинических и гистологических данных.

Приводим своё клиническое наблюдение панникулита Вебера-Крисчена у девочки Д., 11 лет. Впервые в ИГОДКБ девочка поступила в июле 2010 г. Из анамнеза жизни: ребёнок от I беременности, протекавшей с токсикозом в I половине, I оперативных родов. Масса при рождении 2800 г. Рост 48 см. Росла и развивалась соответственно возрасту. Привита по календарю. Болела редко ОРВИ. Анамнез заболевания: ребенок стал болеть с июня 2010 г., отмечалась слабость, недомогание, сухой кашель, одышка в покое. В центральную районную больницу поступила через месяц от начала заболевания. При поступлении отмечалась сердечная и дыхательная недостаточность, отеки век, передней

брюшной стенки и нижних конечностей. Расширение границ сердца. Печень +6,0 см, селезенка не увеличена. Поставлен диагноз кардит вирусно-бактериальный, ХСН 2 ФК. В лечении получен цефтриаксон 0,8 × 3 раза №15 в/м, преднизолон 30 мг/сутки, дигоксин 0,25 по ¼ × 2 раза, курантил, милдронат, калия оротат, диклофенак, лазикс, бициллин-3 600 тыс. 1 раз в 7 дней. После отмены терапии вновь 24.06.2010 г. повышение температуры до 39 С, в лечении назначен цефтриаксон 1,3 г × 2 раза. В анализе крови от 08.06.10 г. — Нв 140 г/л, лейкоциты 5,7×10⁹/л, СОЭ 2 мм/ч, п3, с 63, э 3, м 3, л 26%. В общем анализе мочи от 20.08.2010 г. — умеренное снижение Нв 117 г/л, лейкоциты и формула в норме. На рентгенограмме грудной клетки признаки бронхопневмонии справа. Направлена на дальнейшее лечение в ИГОДКБ с диагнозом кардит. При поступлении состояние тяжелое за счет сердечной недостаточности, кожные покровы бледные, землистые, на голенях геморрагическая сыпь, отмечается дефицит массы — 27 кг. Грудная клетка бочкообразная, одышка, частота дыхания 34/мин, аускультативно дыхание в нижних отделах ослаблено с обеих сторон. Расширение границ сердца вправо 1,5 см, влево 1,0 см. АД 96/54 мм рт.ст., ЧСС 140/мин, систолический шум по левому краю грудины. Живот мягкий безболезненный, печень +3,0-4,0 см. Селезенка не увеличена. Отмечается диффузная гипотония. В ходе обследования девочке поставлен диагноз: Острый миелобластный лейкоз (M0 — вариант), I острый период. В анализе крови от 29.07.2010 г. — Эр. 3,4×10¹²/л, Нв 94 г/л, лейкоциты 0,8×10⁹/л, тромбоциты 144×10⁹/л, СОЭ 24 мм/ч, бласты 31, п1, с 5, м12, л 48%. В биохимическом анализе крови все показатели в норме, кроме ЛДГ 332 (норма 0-300) и ферритина 936 (норма 2-200). Исследования пунктата костного мозга подтвердили диагноз.

Девочке проведен курс химиотерапии индукции ремиссии ADE (цитарабин, даунорубин, этопозид). На 15 сутки подтверждена костно-мозговая ремиссия. Бласты составили 0,4% (норма до 5%). Лечение осложнилось сопутствующим кардитом и желудочно-кишечным кровотечением после химиотерапии. Проводилась интенсивная терапия, ежедневно заместительная терапия, свежзамороженная плазма, фильтрованные эритроциты, Эптаког альфа (активированный), тромбоконтрагент, альбумин, меропенем, ванкомицин, метронидазол, омепразол, флуконазол. Несмотря на выход в ремиссию, восстановления гранулопоэза, проводимую антибактериальную терапию у ребенка в течение 1,5 мес. сохранялась гектическая лихорадка по 3-4 раза в сутки до 39-40° С плохо поддающаяся стандартной антипиретической терапии (парацетомол, диклофенак натрия). Появились подкожные узлы на переднебоковой поверхности правой голени, левой голени в нижней и средней третях, в нижней трети на левом плече по внутренней поверхности, до 1,5×2,0 см, 1,0×1,2 см, плотные, болезненные, кожа над ними изменена — синюшно-бордового цвета и пигментированна. Один на левой голени вскрылся самостоятельно, выделилось желтоватое скудное жидкое содержимое без запаха, маслянистого вида. Регионарные периферические лимфоузлы не увеличены.

ПЦР на гепатиты В, С, вирус Эпштейн-Барр, герпес 1, 2 типа, цитомегаловирусную инфекцию, антитела к ДНК, ВИЧ — отрицательные. Проводимые неоднократно посевы крови стерильны, в других биологических средах — стрептококки, кандиды. Посев ликвора и материала биоптата правой голени — отрицательные. ИФА на галактомананн положительное. Кровь на паракальцитонин — положительный. Проводится смена терапии на кансидас, нетилмицин, тиенамицин, ацикловир, ко-тримоксазол, внутривенный иммуноглобулин. Далее вориконазол и амфотерицин В. На ЭКГ — ритм предсердный с ЧСС 73-76 /мин, ЭОС — вертикальное положение, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, нарушение процессов реполяризации миокарда в виде низкоамплитудного зубца Т, удлинение QT на 0,06 с от

нормы до и после коррекции QT. ЭхоКГ — без патологии, фракция выброса 65%. На УЗИ — печень +3,5 выходит из-под края реберной дуги (косой восходящий размер 14,3 см), однородная, нормальной эхогенности, сосудистый рисунок нормальный, диаметр воротной вены 0,85 см. Жёлчные протоки не расширены, отмечается увеличение левой доли печени + 3 см из-под края реберной дуги. Селезёнка не изменена. В правой подвздошной области визуализируется измененная часть восходящего отдела толстой кишки, слепая и часть тощей кишки с утолщенными инфильтрированными стенками до 0,6 см, просвет спавшийся. Также в данной области визуализируются измененная брыжейка с множественными лимфоузлами, расширенными извитыми сосудами. На МСКТ грудной клетки — слева в 10 сегменте на месте ранее описанной зоны инфильтрации, выявляется участок фиброза, неправильной формы размерами 6,7x5,5 мм. В субплевральных отделах I-го сегмента правого легкого прослеживаются очаги фиброза, клиновидной формы, размерами до 3 мм, в ½ сегменте левого легкого визуализируется очаг около 2,5 мм в диаметре. Бронхи с обеих сторон обычного калибра с ровными контурами, прослеживаются до субсегментов. Плевра не изменена. Содержимого в плевральных полостях нет, содержимого в полости перикарда не выявлено. Соотношение анатомических структур органов средостения не выявлено. Медиастинальная клетчатка умеренно уплотнена. На фоне внутривенного усиления в полости правого предсердия прослеживается гиподенсивное образование, плотностью около 28 HU, размерами 27x13x19,8. Других полей патологического накопления контраста не выявлено. Заключение: картина локального пневмофиброза в I сегменте справа и I, II, X сегментах слева. МРТ головного мозга — очаговой патологии не выявлено.

24.09.10 — проведена биопсия объемного образования правой голени. Участок кожи с пигмен-

тированным пятном синюшного цвета в центре. Патологогистологическое заключение №76019-76026: фрагмент кожи с наличием в подкожной клетчатке инфильтрата представленного преимущественно гистиоцитами с примесью лимфоцитов многоядерных клеток, макрофагов с пенистой цитоплазмой, замещающей жировые клетки, скоплением сегментоядерных нейтрофилов с рексисом клеток. Заключение: подобная картина наиболее характерна для узлового рецидивного ненагнаивающегося паникулита.

Учитывая сохраняющуюся лихорадку, появление новых подкожных образований на фоне проведенной химиотерапии и антибактериальной, противогрибковой, противовирусной терапии, гистологически подтвержденный диагноз паникулита, консилиумом принято решение о пульс-терапии метилпреднизолоном 30 мг/кг — по 500 мг в сутки — 3 дня. В 1-е сутки отмечается выраженная положительная динамика — нормализация температуры, уменьшение болезненности подкожных образований и их размеров. Девочка получает преднизолон 10 мг в сутки и фоне химиотерапии консолидации и поддерживающей химиотерапии в течение 7 мес. При попытках снижения дозы гормонов до 2,5 мг появляется гипертермия и покраснение рубцов на месте старых образований.

В настоящее время девочка в ремиссии. Постоянно получает меркаптопурин 50 мг/м², цитарабин 40 мг/м² 4 дня в 28 дней подкожно, преднизолон 10 мг в сутки. На плечах и голени небольшие рубцы и участки пигментации в местах бывших подкожных образований.

Таким образом, в нашем наблюдении имел место случай паникулита Вебера-Крисчена у девочки на фоне острого миелобластного лейкоза, сочетающейся с гепатоспленомегалией, протоковыми изменениями в печени, диффузными изменениями в паренхиме печени, мезентеритом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беренбейн Б.А., Студиничин А.А. и др. Дифференциальная диагностика кожных болезней / Под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студиничина. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1989. — 672с.
2. Елькин В.Д., Митрюковский Л.С. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы: Справочник по диагностике и лечению дерматозов. — Пермь, 2000. — 699с.

3. Прохоренков В.И., Гузей Т.Н., Гасич Н.А. и др. Случай паникулита Вебера-Крисчена у ребенка раннего возраста // Вестник дерматологии и венерологии. — 2004. — N2. — С. 58-59.
4. Попов И.В., Быстров А.В., Гамаюнов Б.Н., Сучкова Т.Н. Паникулит Пфейфера-Вебера-Крисчена (Клиническое наблюдение). // Детская больница. — 2010. — №1(39). — С.38-40.

Информация об авторах: 664022, г. Иркутск, б. Гагарина, 4, e-mail: olgatolirk@yandex.ru, Ольга Петровна Толмачева — врач-гематолог, Умнова Светлана Юрьевна — заведующая отделением, Урсуленико Елена Владимировна — врач-гематолог, Наталья Николаевна Мартынович — д.м.н., проф., заведующий кафедрой, 664003, г. Иркутск, ул.Красного Восстания, 1, e-mail: mn-07@bk.ru, Кикина Елена Игоревна — врач-патологоанатом.

© ДЭЛГЭРЭХ Ц., ГОНЧИГСҮРЭН Д., ЛХАГВАСУРЭН Ц. — 2012
УДК: 616.441-073.432.19-079.4

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Цэнд Дэлгэрэх¹, Д.Гончигсүрэн¹, Ц.Лхагвасурэн²

(¹Национальный государственный онкологический центр, глав. врач — Л.Тумурбаатар; ²Монгольский Государственный Медицинский Университет, ректор — акад. к.н., проф. Ц.Лхагвасурэн, Улан-Батор, Монголия)

Резюме. В 2007-2009 гг. в Национальном онкологическом центре Монголии обследовано 225 больных (в возрасте от 9 до 79 лет) с патологией щитовидной железы, из которых рак щитовидной железы обнаружен у 147 человек, рецидив рака — у 30 чел. В большинстве случаев при морфологическом исследовании обнаружен высокодифференцированный (90,4%), папиллярный (60,5%) рак. Основными ультразвуковыми признаками при раке щитовидной железы были: отсутствие ограничительного ободка (90,3%), неомогенность эхоструктуры (86,9%), пониженная эхогенность (83,5%), неровный край (71,7), нечеткие контуры (68,3%), усиленная васкуляризация (65%) органа. При рецидиве опухоли выявлялись: отсутствие ограничительного ободка (95,5%), нечеткий контур (95,5%), гипоэхогенность (86,4%), неоднородность эхоструктуры (86,4%), неправильная форма (59,1%) железы.

Ключевые слова: Рак щитовидной железы, рецидив опухоли, ультразвуковое исследование.

ULTRASOUND DIAGNOSIS OF THYROID CANCER

Delgerekh Ts.¹, Gonchigsuren D.², Lkhagvasuren Ts.²

(National Cancer Centre of Mongolia, Mongolian State Medical University, Ulaanbaatar, Mongolia)

Summary. In the period from 2007 to 2009 years in the National Cancer Center of Mongolia there have been examined 225 patients (aged from 9 to 79 years) with thyroid cancer, thyroid cancer was revealed in 147 patients, relapse of cancer was diagnosed in 30 patients. In most cases, the morphological study revealed highly differentiated (90,4%), papillary (60,5%) cancer. The main ultrasound signs of thyroid cancer were: the lack of restrictive rim (90,3%), echostructure inhomogeneity (86,9%), decreased echogenicity (83,5%), uneven edge (71,7%), fuzzy contours (68,3%), enhanced angiogenesis (65%) of the body. In case of tumor recurrence there was identified: the lack of restrictive rim (95,5%), indistinct contour (95,5%), hypoechogenicity (86,4%), heterogeneity of echostructure (86,4%), irregular shape (59,1%) cancer.

Key words: Thyroid cancer, tumor recurrence, an ultrasound.

По данным ВОЗ патология щитовидной железы (ЩЖ) встречается у 8-18% населения земного шара, то есть у 1,5 млрд. человек. Среди эндокринной патологии, болезни ЩЖ занимают второе место после сахарного диабета [2]. Рак ЩЖ составляет 1,47% всех раков и является наиболее распространенной формой злокачественных новообразований эндокринной системы, опухоли ЩЖ встречаются, в основном, среди женщин 40-55 лет [3, 4].

В Монголии повышается заболеваемость опухолями ЩЖ, которые, диагностируются преимущественно на поздней стадии. Поэтому важно изучение ранних диагностических и дифференциально-диагностических признаков опухолей ЩЖ. В Национальном онкологическом центре Монголии только в 2004-2009 гг. прошли лечение по поводу злокачественных опухолей ЩЖ 180 пациентов.

Целью исследования было изучение ультразвуковых признаков доброкачественных и злокачественных и опухолей ЩЖ, в том числе рецидивирующих, в сопоставлении с результатами морфологического исследования.

Материалы и методы

В Национальном онкологическом центре Монголии в 2007-2009 гг. обследовано 225 больных в возрасте от 9 до 79 лет с патологией ЩЖ. Все больные были оперированы с исследованием операционного материала. До операции у 186 (82,7%) пациентов было проведено цитологическое и гистологическое исследование ткани ЩЖ, полученной путем прокола тонкой иглой под ультразвуковым контролем.

Ультразвуковое исследование, в том числе цветное доплеровское картирование, проводили на стационарных и переносных аппаратах «Hitachi», «Aloka» (Япония), и «Medison» (Южная Корея) с использованием линейных и конвексных ультразвуковых датчиков с частотой 5-7,5МГц.

Для статистической обработки результатов использовали программу SPSS-12. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$ [1].

Результаты и обсуждение

При обследовании 225 пациентов установлен диагноз: диффузно-узловая форма аутоиммунного тиреоидита — у 24 чел, аденома ЩЖ — у 24 чел., рак ЩЖ — у 147 чел., рецидив опухоли ЩЖ — у 30 чел.

Среди больных раком ЩЖ преимущественно были женщины (131 чел. — 89,1%), в возрасте 41-45 лет.

У больных раком ЩЖ чаще обнаруживали единственный очаг (43,4%), расположенный в правой доле железы (36,5%). При цитологическом и гистологическом исследованиях у больных раком ЩЖ выявлен папиллярный рак — у 89 (61%) человек, фолликулярный рак — у 44 (30%), медулярный рак — у 5 (3,4%), недифференцированный рак — у 9 (6,1%).

В таблице 1 представлены результаты ультразвукового исследования у 225 больных с опухолевыми и неопухолевыми заболеваниями ЩЖ.

При анализе результатов ультразвукового исследования ЩЖ при аденоме железы, аутоиммунном тиреоидите и раке ЩЖ выявлено, что при злокачественной опухоли органа ультразвуковыми признаками патологии были: отсутствие ограничительного ободка (90,4%), гипоэхогенность очага (83,5%), неровная поверхность (82,1%), нечеткий контур (71,7%), неправильная форма (68,3%), наличие кальцинатов (24,8%), кистозных образований (36,6%), одно- или двусторонних метастазов в лимфатические узлы (10,2%). Сочетание трех и более из перечисленных признаков обнаружено в 80% случаев рака ЩЖ.

При цветном доплеровском картировании у больных злокачественной опухолью выявлены три варианта васкуляризации щитовидной железы. В большинстве случаев васкуляризация опухолевого очага была

Таблица 1

Ультразвуковые признаки при аденоме щитовидной железы (АЩЖ), аутоиммунном тиреоидите (АИТ) и раке щитовидной железы (РЩЖ)

УЗ-признаки	АЩЖ		АИТ		РЩЖ	
	n	%	n	%	n	%
Форма:						
- шаровидная	10	41,7	15	62,5	20	13,8
- овальная	12	50,0	5	20,8	26	17,9
- неправильная	2	8,3	4	16,7	99	68,3
Границы:						
- ровная	20	83,3	21	87,5	26	17,9
- неровная	4	16,7	3	12,5	119	82,1
Контур:						
- четкие	22	91,7	19	79,2	41	28,3
- нечеткие	2	8,3	5	20,8	101	71,7
Ограничительный ободок:						
- есть	20	83,3	7	29,2	14	9,65
- нет	4	16,7	17	70,8	131	90,35
Эхогенность:						
- гипо-	4	16,7	10	41,6	121	83,45
- гипер-	9	37,5	7	29,2	7	4,82
- изо-	11	45,8	7	29,2	17	11,73
Эхоструктура:						
- однородная	11	45,8	11	45,8	19	13,1
- неоднородная	13	54,2	13	54,2	126	86,9
Кальциаты:						
- есть	2	8,3	3	12,5	36	24,8
- нет	22	91,7	21	87,5	109	75,2
Кистозный компонент:						
- есть	4	16,7	5	20,8	53	36,55
- нет	20	83,3	19	79,2	92	63,45
Дорзальное усиление эхоцигнала:						
- есть	19	79,2	3	12,5	42	29,0
- нет	5	20,8	21	87,5	103	71,0
Дорзальное ослабление эхоцигнала:						
- есть	-	-	7	29,2	10	6,9
- нет	24	100	17	70,8	135	93,1
Метастазы:						
- односторонние лимфатические узлы	-	-	-	-	15	10,4
- двусторонние лимфатические узлы	-	-	-	-	2	1,4

увеличена (65%), реже — уменьшена (27,5%) или отсутствовала (7,5%). При этом опухолевый узел размером до 0,8 см не имел васкуляризации в 98%; размером от 0,8 до 3,0 см был мало васкуляризован в 92%; а при величине более 3,0 см васкуляризация была увеличенной в 99% случаев.

У пациентов с рецидивом опухоли ЩЖ чаще всего обнаруживался единственный узел (72,7%), размером 1-3 см (77,2%), в правой доле ЩЖ (59,1%). При этом выявлялись следующие ультразвуковые признаки: отсутствие ограничительного ободка — у 21 (95,5%) человека, нечеткий контур — у 21 (95,5%), гипозоногенность — у 19 (86,4%), неоднородность эхоструктуры — у 19 (86,4%), неправильная форма — у 13 (59,1%).

Результаты наших исследований по основным положениям соответствуют данным других авторов. Так, о преобладании женщин среди больных раком ЩЖ сообщали С.Б. Пинский и соавт. (1999) и другие исследователи [2,5]. Разные авторы указывали на то, что среди больных раком ЩЖ наибольшее число составляли лица в возрасте от 40 до 50-55 лет [2,5].

Разными исследователями отмечалось преоблада-

ние высококодифференцированного рака ЩЖ в морфологической структуре опухолей ЩЖ [2,5,6].

Аналогичные ультразвуковые признаки рака ЩЖ: отсутствие ограничительного ободка, гипозоногенность, неровная поверхность, нечеткий контур, неправильная форма, наличие кистозного компонента, увеличение васкуляризации, метастатическое поражение лимфатических узлов, выявляемые с неодинаковой частотой, описывались разными авторами [3,4,6].

Таким образом, ультразвуковое исследование ЩЖ имеет ведущее значение в скрининге доброкачественных и злокачественных опухолевых образований органа. Сочетание трех и более ультразвуковых признаков с увеличением регионарных лимфатических узлов, с высокой степенью вероятности указывают на злокачественную форму опухоли ЩЖ. Чувствительность ультразвукового исследования в вероятностной диагностике рака ЩЖ составила 85,3%, специфичность — 75,3%, диагностическая точность — 74,2%. Ультразвуковое исследование при регулярном его проведении в послеоперационном периоде может быть надежным средством контроля над возникновением рецидива рака ЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины». // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — Т. 76. №1. — С. 5-8.
2. Пинский С.В., Дворниченко В.В., Белобородов В.А. Опухоли щитовидной железы. — Иркутск, 1999. — 320 с.
3. Цыб А.Ф., Паршин В.С., Нестайко Г.В. и др. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. — М., 1997. — 332 с.

4. Khurana K., Richards V., Chopra P., et al. The role of ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy in the management of nonpalpable and palpable thyroid nodules. // *Thyroid*. — 1998. — V.8 (6). — P. 511-512.

5. Norman J. *Thyroid Cancer* <http://www.thyroidcancer/endocrineweb.com>

6. Eun-Kyung K. Sonographic Diagnosis of Thyroid Mass with Pathologic Correlation // Abstract from the 8th Congress AFSUMB Thailand. — Bangkok, 2007. — P.86.

Информация об авторе: Цэнд Дэлгэрэх — врач ультразвуковой диагностики, e-mail: delgerekht@yahoo.com, телефон: 976-99116938. Почтовый адрес: Nam Yng Zhu Street, Bayanzurk District, 48, Ulaanbaatar, Mongolia, 210648.

© ЛЕУШИНА Е.А., СИМОНОВА О.В. — 2012
УДК 616-002.77

ПРИМЕНЕНИЕ ДИАЦЕРЕИНА У БОЛЬНЫХ ГОНАРТРОЗОМ

Елена Александровна Леушина, Ольга Викторовна Симонова
(Кировская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. И.В. Шешунов;
кафедра госпитальной терапии, зав. кафедрой — д.м.н., проф. Б.Ф. Немцов)

Резюме. С целью оценки клинической эффективности диацереина у 80 больных гонартрозом участники исследования разделены на 2 группы: 60 больных (I группа) получала диацереин в дозе 50 мг 2 раза в сутки и ацеклофенак 200 мг/сутки, 20 больных (II группа) — ацеклофенак 200 мг/сутки. К 16 неделе терапии боль в суставах и значения уменьшилась у всех больных ($p < 0,05$), но у больных I-й группы показатели были значительно ниже. Статистически значимое уменьшение скованности ($p < 0,001$), индекса Лекена ($p < 0,001$) наблюдалось только в I-й группе. По критериям OMERACT-OARSI улучшение наблюдалось у 89,4% пациентов I группы и у 10,6% II группы ($\chi^2 = 10,35$; $p = 0,001$).

Ключевые слова: остеоартроз, гонартроз, ацеклофенак, диацереин.

USE OF DIACERHEIN IN PATIENTS WITH GONARTHROSIS

E.A. Leushina, O.V. Simonova
(Kirov State Medical Academy)

Summary. Objectives: The purpose of the study was to investigate clinical efficacy of diacerhein in patients with gonarthrosis. **Materials and methods.** 80 patients with diagnosis of gonarthrosis were studied. 60 patients (I group) received diacerhein in a dose of 50 mg 2 times a day and aceclofenac 200 mg/day, 20 patients (II group) — aceclofenac 200 mg/day. **Results.** After 16 week of therapy, the decrease of joint pain was observed in all patients ($p < 0,05$), but indexes, in patients I group, were lower ($p < 0,001$). Significant reduction in joint stiffness ($p < 0,001$), decrease indexes Lequesne ($p < 0,001$) was observed in I group only. According to the criteria OMERACT-OARSI improvement was observed at 89,4 % in patients of I group and at 10,6 % in patients of II group ($\chi^2 = 10,35$; $p = 0,001$).

Key words: osteoarthritis, gonarthrosis, diacerhein, aceclofenac.

Остеоартроз (ОА) является одним из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, особенно у лиц старшей возрастной группы

[2]. Поздняя диагностика и малоэффективная терапия приводят к снижению качества жизни больных ОА, росту временной нетрудоспособности и ранней инвали-

дизации лиц трудоспособного возраста [9]. Изучение патогенеза ОА, особенно роли хондроцитов, матричной структуры хряща, функции субхондральной кости, углубление знаний о многообразии патофизиологического воздействия провоспалительных цитокинов, способствовало разработке и внедрению в практику лекарственных средств, классифицируемых как симптоматические препараты медленного действия, которые обладают не только симптом-модифицирующим действием, но возможно влияют и на структуру хряща. К ним относятся хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат, их комбинированные формы, диацереин, пиаסקледин и гиалуриновая кислота [2, 3]. Диацереин — лекарственный препарат, обладающий ингибирующим действием на выработку и активность ИЛ-1 [1, 16]. Кроме того, диацереин блокирует активацию и транслокацию NFκB в ядро, снижая экспрессию NFκB — зависимых генов, включая гены, ответственные за продукцию цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α), оксид азота и металлопротеиназ, способствующих усиленному разрушению компонентов хрящевого матрикса [7, 12]. С другой стороны, он стимулирует синтез протеогликана и гиалуриновой кислоты [10]. Несмотря на имеющиеся публикации по применению диацереина [5, 8, 11, 13, 15], требуется дальнейшее изучение его эффективности и безопасности лечения.

Цель работы: оценить клиническую эффективность и переносимость диацереина у больных ОА коленных суставов.

Материалы и методы

В открытое сравнительное контролируемое исследование было включено 80 больных (77 женщин и 3 мужчины), соответствующим клиническим критериям диагностики гонартроза [3]. 60 больных (1-ая группа) принимали диацереин («Артродарин» ТРБ Фарма С.А. Аргентина) в дозе 50 мг 2 раза в сутки в течение 4 месяцев и ацеклофенак («Аэртал» Гедеон Рихтер 200 мг/сутки, остальные 20 больных (2-ая группа) — ацеклофенак 200 мг/сутки. Группы больных до начала исследования были сопоставимы по основным клиническим и демографическим показателям ($p > 0,05$) (табл.1).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных гонартрозом, включенных в исследование

Показатель	Диацереин n=60	Ацеклофенак n=20
Пол		
Женщины, n (%)	58 (96,6%)	19 (95%)
Мужчины, n (%)	2 (3,3%)	1 (5%)
Возраст, годы	57,8±5,9 [71-46]	59,9±6,1 [69-49]
Индекс массы тела, кг/м ²	31,2±5,4	29,3±6,8
Длительность заболевания		
<5 лет	22 (36,6%)	7 (35%)
6-10 лет	19 (31,6%)	6 (30%)
>10 лет	19 (31,6%)	7 (35%)
Рентгенологическая стадия		
II стадия	30 (50%)	9 (45%)
III стадия	30 (50%)	11 (55%)
Двусторонний гонартроз	30 (50%)	12 (60%)
Синовит (+), n (%)	46 (76,6%)	10 (50%)

Средний возраст пациентов 1-й группы составил 57,88±5,96 лет, 2-й группы — 59,9±6,1 года. Длительность суставного синдрома менее 5 лет была отмечена у 36,6% пациентов 1-й группы и 35% больных 2-й, от 6 до 10 лет — у 31,6% и 30%, более 10 лет — у 31,6% и 35% пациентов соответственно. Рентгенологическую стадию заболевания оценивали по классификации L. Kellgren L. Lowrens. II стадия была выявлена у 50% обследуемых 1-й группы и у 45% — 2-й. III рентгенологическая стадия наблюдалась у 50% больных 1-й группы и у 55% 2-й. У 50% 1-й группы и 60% 2-й группы наблюдался двусторон-

ный гонартроз. У 76,6% больных 1-й группы и у 50% 2-й группы были выявлены признаки реактивного синовита. Критериями включения являлись: достоверный диагноз ОА, интенсивность боли в анализируемом суставе > 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), необходимость приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), отсутствие клинически значимых нарушений функции печени и почек, подписанное информированное согласие. В исследование не включали пациентов с сердечной, почечной и печеночной недостаточностью, сахарным диабетом I типа, обострением язвенной болезни желудка и 12 перстной кишки, а также больных, получавших на момент включения в исследование или за 6 месяцев до этого симптоматические лекарственные средства медленного действия.

Из 80 пациентов, включенных в исследование, полный курс лечения завершили 67 больных (83,8%). 3 больных из 1-ой группы выбыли на 2 месяце лечения из-за нарушения протокола, остальные 15 — из-за возникновения нежелательных явлений (10 из 1-ой группы и 5 больных из 2-ой группы).

Для оценки эффективности терапии проводили исследование выраженности боли в коленных суставах по ВАШ, оценивали индексы функциональной активности по опросникам Lequesne и WOMAC. Синовит диагностировали клинически, а также по результатам артрозонографии суставов. Потребность в НПВП определяли для оценки влияния терапии на течение заболевания. Качество жизни оценивали с использованием опросника SF-36. С целью оценки эффективности проводимой терапии, использовали критерии ответа OMERACT-OARSI [13] и оценку 20%, 50%, 70% улучшения по индексам WOMAC и Lequesne [6].

Статистическая обработка материала проводилась с использованием специализированного статистического пакета SPSS 17.0. В группах вычисляли среднее арифметическое (M), среднеквадратическое отклонение (s), среднюю ошибку среднего арифметического (m), доверительный интервал. При сравнении показателей в группах пользовались t-критерием Стьюдента, с2. Изучение динамики исследуемых показателей в процессе лечения проводили с помощью парного критерия Стьюдента, с2. Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Применение диацереина оказало положительное влияние на симптомы заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Динамика клинических показателей у больных гонартрозом, (M±s)

Показатель	Исходно	16 недель
Боль по ВАШ, мм покоя	10,35±10,34	2,61±4,91***
	9,78±3,25	6,77±4,3*
ходьбы	60,7±14,47	31,52±13,33***
	55,64±11,8	45,3±12,8*
Индекс Лекена, баллы	15,67±3,7	9,4±4,91***
	12,45±2,7	10,88±5,3
Индекс WOMAC, мм Скванности	91,35±53,16	47,87±36,77***
	78,56±23,45	68,43±21,54
Функции	798,6±307,53	488,3±277,19***
	698,7±157,3	589,3±147,4*
Боли	220,21±106,99	121,7±78,78***
	198,5±54,99	168,31±36,77*
Суммарный	1089±422,32	656,17±355,49***
	988,7±234,5	842,3±187,9*

Примечание: Статистическая значимость различий по отношению к показателям до лечения в группе: * - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$. В числителе — диацереин, в знаменателе — ацеклофенак.

Эффект наблюдался через 4-5 недель от начала приема диацереина и нарастал на протяжении периода приема препарата. К 16 неделе непрерывного приема

Таблица 3
Динамика показателей качества жизни по SF-36
у больных гонартрозом, (M±δ)

Показатель	До лечения	16 недель
Физическое функционирование	33,77±18,88 35,68±20,32	49,6±28,85*** 37,88±22,56
Ролевое физическое функционирование	20,61±15,05 21,3±12,15	37,05±14,53*** 26,8±11,56
Боль	33,68±18,21 35,7±19,32	40,14±24,7 38,44±17,35
Общее здоровье	43,74±17,09 44,21±20,5	46,71±17,72 45,31±19,3
Жизнеспособность	44,3±21,56 44,67±20,55	48,3±20,57 45,32±19,8
Социальное функционирование	51,79±26,5 53,41±19,7	55,27±22,08 54,23±19,8
Ролевое эмоциональное функционирование	28,24±32,52 30,12±14,55	52,19±29,13*** 35,67±19,43
Психологическое здоровье	45,65±20,13 45,88±23,7	46,84±22,28 46,5±19,88

Примечание: Достоверность различий по отношению к показателям до лечения в группе: ***- $p < 0,001$. В числителе — диацереин, в знаменателе — ацеклофенак.

диацереина была отмечена положительная динамика ($p < 0,001$) всех клинических показателей: выраженности боли по ВАШ в покое и при ходьбе, значений индекса Лекена, всех шкал индекса WOMAC (боли, скованности, функции, глобальной). В группе больных, получавших только НПВП, также была отмечена положительная динамика изучаемых показателей. Однако она была менее выраженной ($p < 0,05$) и статистически значимые изменения во 2-й группе наблюдались только в отношении боли, функции и суммарной WOMAC. Так, например, применение диацереина привело к снижению боли по ВАШ в покое на 75%, боли при ходьбе на 49%, индекса Лекена на 40%, глобальной WOMAC на 40%, по сравнению с приемом только НПВП (на 10%, 19%, 13%, 15% соответственно).

Явления синовита чаще купировались в группе больных, получавших диацереин (76,6% — 52,2%; $\chi^2 = 6,55$; $p = 0,011$). Терапия только НПВП привела к уменьшению синовита у 10% больных (50%-40%; $\chi^2 = 0,101$; $p = 0,751$).

На фоне лечения диацереина значительно снизилась потребность пациентов в НПВП. К концу 16 недель лечения полностью отказаться от приема НПВП смогли 31,9% больных 1-й группы и 10% больных 2-й ($\chi^2 = 4,21$; $p = 0,04$). Уменьшили дозу принимаемых НПВП на 50% и более 36,2% пациентов 1-й группы и 10% пациентов 2-й. 19,1% больным 1-й группы и 10% больным 2-й группы удалось уменьшить дозу НПВП лишь на 25-30%, а 12,7% больных 1-й группы и 75% пациентов 2-й группы ($\chi^2 = 22,44$; $p = 0,000$) продолжали принимать НПВП в прежней дозе.

Анализ результатов клинической эффективности по критериям OMERACT-OARSI показал, что к 16 неделе терапии этим критериям соответствовали 89,4% пациентов, получавших диацереин и 50%, получавших только НПВП ($\chi^2 = 10,35$; $p = 0,001$).

Изучение клинической эффективности терапии по 70%, 50% и 20% улучшению по шкале WOMAC показало, что через 16 недель терапии диацереином «минимальный» лечебный эффект (20% улучшение) был достигнут у 17 (36,2%) больных, «хороший» лечебный эффект (50% улучшение) отмечен у 9 (19,1%), «очень хороший» эффект (70% улучшение) наблюдался у 8 (17%) больных. Не ответили на терапию 13 больных (27,7%). Терапия только НПВП приводила к 20% улучшению по шкале WOMAC у 35% больных, к 50% — у 10%, к 70% — у 5%. Отсутствие эффекта во 2-й группе соглас-

но данным критериям наблюдалось чаще (50%), хотя и не было статистически значимым, по сравнению с 1-й группой ($\chi^2 = 2,19$; $p = 0,139$).

Анализ эффективности терапии по показателю индекса Lequesne по критериям Американской коллегии ревматологов показал, что «очень хороший» эффект (70% улучшение) был отмечен у 8,5% пациентов 1-й группы и 5% пациентов 2-й группы. «Хороший» лечебный эффект (50% улучшение) наблюдался у 25,5% больных 1 группы и 10% больных 2-й группы. «Минимальный» лечебный эффект (20% улучшение) — у 53,2% пациентов, получавших диацереин и у 35% пациентов, принимавших только НПВП. Не ответили на терапию по индексу Lequesne 12,8% больных 1-й группы и 50% пациентов 2-й группы ($\chi^2 = 9,048$; $p = 0,003$).

Дальнейшее наблюдение за пациентами, получавшими диацереин, в сроке более 4 месяцев показало, что достигнутый клинический эффект сохранялся у 35 из 47 больных (74,5%) еще в течение 2-3-х месяцев, что подтверждает наличие эффекта последствия у препарата.

Терапия диацереином, по сравнению с НПВП, оказала положительное влияние и на некоторые показатели качества жизни больных (табл.3). Статистически значимая ($p < 0,001$) положительная динамика у больных 1-й группы отмечалась по шкалам физического функционирования, ролевого физического функционирования и ролевого эмоционального функционирования. Так, например, в группе больных, получавших диацереин, показатель физического функционирования улучшился на 47%, ролевого физического функционирования — на 85%, боли — на 19%, ролевого эмоционального функционирования — на 85%. В группе, больных получавших только НПВП, прирост данных показателей составил 6%, 25%, 7,7% и 18% соответственно.

Переносимость диацереина была удовлетворительной и сопоставимой с НПВП. Побочные действия были выявлены у 10 (16,7%) больных 1-й группы, что повлекло отмену препарата на первом месяце лечения: у 2 пациентов наблюдались сильные боли в животе и диспепсия, у 7 — выраженная диарея, у 1- отеки стоп. При отмене диацереина побочные действия самостоятельно купировались. Во 2-й группе побочные действия были отмечены у 5 больных (25%): у 3 (15%) наблюдались боли в животе, у 2 (10%) было выявлено повышение АЛТ и АСТ в 2 раза.

Полученные нами результаты подтверждают данные литературы об эффективности диацереина в отношении на боль и функциональное состояние коленных суставов [5, 8, 13]. Полученный эффект сохранялся на протяжении 2-3 месяцев после окончания терапии, что подтверждает наличие эффекта последствия препарата [13]. Данные литературы о переносимости диацереина противоречивы. В мета-анализе 19 контролируемых, рандомизированных исследований, проведенном В. Rintelen и соавт. в 2006 году доказано, что диацереин обладает сходной переносимостью с НПВП, не вызывая тяжелых побочных эффектов [15]. В то же время в Кокрановском обзоре, включавшем 7 рандомизированных клинических исследований, проведенном Т. S. Fidelix и соавт. в 2006 году отмечена низкая приверженность лечению из-за побочных эффектов в виде диареи (42%) [11]. В нашем исследовании переносимость диацереина была удовлетворительной. Побочные действия регистрировались у 17,5% больных, в том числе у 12,3% из них наблюдалась диарея, потребовавшая отмены лечения.

Таким образом, применение диацереина у больных гонартрозом приводит к уменьшению выраженности боли, улучшению функциональной активности и характеризуется удовлетворительной переносимостью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова Р.М. Роль интерлейкина 1 при остеоартрозе и возможности его блокирования. //

Современная ревматология. — 2011. — №1. — С. 58-62.

2. Балабанова Р.М., Каптаева А.К. Артродарин — новый

препарат для патогенетической терапии остеоартроза. // Научно-практическая ревматология. — 2009. — №2. — С.49-53.

3. Калягин А.Н., Казанцева Н.Ю. Остеоартроз: современные подходы к терапии (сообщение 2). // Сибирский медицинский журнал. — 2005. — Т. 51. №2. — С. 93-97.

4. Altman R.D. The classification of osteoarthritis. // Rheumatol. — 1995. — Vol.43. Suppl. — P.42-43.

5. Bartels E.M., Bliddal H., Schondorff P.K., et al. Symptomatic efficacy and safety of diacerhein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo- controlled trials. // Osteoarthritis Cartilage. — 2010. — Vol. 18. № 3. — P. 289-296.

6. Bellamy N., Bell M., Goldsmith C., Pericak D., et al. Evaluation of WOMAC 20, 50, 70 response criteria in patients treated with hylan G-F 20 for knee osteoarthritis. // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — P. 25.

7. Boileau C., Kwan Tat S., Pelletier J.P., et al. Diacerhein inhibits the synthesis of resorptive enzymes and reduces osteoclastic differentiation survival in osteoarthritic subchondral bone: a possible mechanism for a protective affect against subchondral bone remodeling. // Arthr. Res Ther. — 2008. — Vol. 10. — R71.

8. Brahmachari B., Chatterjee S., Ghosh A. Efficacy and safety of diacerhein in early knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. // Clin Rheumatol. — 2009. — Vol. 28. №10. — P.1193-1198.

9. Dequeker I., Luyten F.P. The history of osteoarthritis-osteoarthrosis. // Ann. Rheum. Dis. — 2008. — Vol. 67. №1. — P. 5-10.

10. Felisaz N., Boumediene K., Ghayor C., et al. Stimulating effect of Diacerhein on TGF- β 1 and b2 expression in articular chon-

drocytes cultured with and without IL-1. // Osteoarthr. Cart. — 1999. — Vol. 7. — P. 255-264.

11. Fidelix T.S.A., Soares B.G.D.O., Trevisani V.F.V. Diacerhein for osteoarthritis. // The Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2006.

12. Mengshol L.A., Vincenti M.P., Coon C., et al. Interleukin-1 induction of collagenase 3 (matrix metalloproteinase 13) gene expressions in chondrocytes requires p38, c-Jun N-terminal kinase, and nuclear factor-kappaB: Differential regulation of collagenase 1 and collagenase 3. // Arthritis. Rheum. — 2000. — Vol. 43. №4. — P. 801-811.

13. Pavelka K., Trc T., Karpas K., Vitek P., et al. The efficacy and safety of diacerhein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary and points at two months after the end of a three-month treatment period. // Arthritis. Rheum. — 2007. — Vol.56. №12. — P. 4055-4064.

14. Pham T., van der Heijde D., Altman R.D., et al. OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. // Osteoarthritis cartilage. — 2004. — Vol.12. №5. — P.389-399.

15. Rintelen B., Neumann K., Leeb B.F. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerhein in the treatment of osteoarthritis. // Arch. Intern. Med. — 2006. — Vol. 166. №17. — P.1899-1906.

16. Yaron M., Shirazi I., Yaron I. Anti-interleukin-1 effects of diacerhein and Rhein in human osteoarthritis synovial tissue and cartilage cultures. // Osteoarthr. Cart. — 1999. — Vol. 7. №3. — P. 272-280.

Информация об авторах: Леушина Елена Александровна — аспирант кафедры, e-mail: E_Leushina@inbox.ru, Симонова Ольга Викторовна — профессор, д.м.н., доцент кафедры, 610020, г. Киров, ул. Карла Маркса,112, КГМА, кафедра госпитальной терапии, тел. (8332) 23-76-66.

© ШВЕЦОВА Е.А., КАЛЯГИН А.Н., ГОРЯЕВ Ю.А. — 2012
УДК: 616.72-002.78-055.2-036.1

ОСЛОЖНЕНИЯ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

Екатерина Александровна Швецова, Алексей Николаевич Калягин, Юрий Аркадьевич Горяев
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н., проф. А.Н. Калягин)

Резюме. В статье приводится анализ современной литературы по проблеме терапии хронической сердечной недостаточности и другой патологии органов кровообращения у кардиологических больных. Приводиться клиническое наблюдение, демонстрирующее развитие обострения подагры у кардиологического больного на фоне диуретической терапии.

Ключевые слова: подагра, хроническая сердечная недостаточность, диуретики.

COMPLICATIONS OF THERAPY WITH DIURETICS IN PATIENTS WITH GOUT

E.A. Shvetsova, A.N. Kalyagin, Yu.A. Gorjaev
(Irkutsk State Medical University)

Summary. In the paper the analysis of the modern literature on the problem of therapy of chronic heart failure and other pathology of organs of blood circulation in cardiological patients is presented. The clinical observation, showing the development of exacerbation of gout in the cardiological patient against therapy of diuretics is also presented.

Key words: chronic heart failure, gout, diuretics.

В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости подагрой, особенно в высокоразвитых странах [4]. В США бессимптомная гиперурикемия выявляется у 5% людей. Распространенность подагрического артрита составляет 5-50 на 1000 мужчин и 1-9 на 1000 женщин. Соотношение мужчин и женщин составляет 2-7:1. Пик заболеваемости — 40-50 лет у мужчин, 60 лет и старше у женщин [1,7]. Диагноз подагры запаздывает от момента появления симптомов до его установления, по нашим данным, на 5-10 лет [8]. Учитывая тесную ассоциативную связь подагры с другими элементами метаболического синдрома (ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия), она широко распространена среди лиц с сердечно-сосудистой патологией, в том числе — у лиц с хронической сердечной недостаточностью.

В течение последнего десятилетия в отечественной литературе проблеме применения диуретиков в различных сферах клинической медицины уделялось неоправданно мало внимания. Это определило снижение уровня знаний практических врачей о возможностях и особенностях применения разных групп диуретиков, о подходах к их выбору и тактике назначения, об основных и побочных эффектах.

При применении диуретиков у больного с подагрой и хронической сердечной недостаточностью существенно увеличиваются риски развития острого подагрического артрита и даже подагрического статуса, когда лечение оказывается «горше болезни». Эпидемиологические исследования показали, что прием петлевых диуретиков обуславливает возрастание

риска рецидивирующего подагрического артрита более чем в 3,5 раза. Возникновение гиперурикемии, связанной с приемом петлевых диуретиков, обусловлено тем, что эти препараты в значительной степени уменьшают почечный клиренс мочевой кислоты и ее солей за счет расстройства функции соответствующих транспортных систем почечных канальцев. Вместе с тем установлено, что торасемид в значительно меньшей степени, чем фуросемид и тиазидные диуретики, угнетает функцию транспортера MRP-4, локализирующегося на эпителиоцитах проксимальных канальцев и участвующего в активной экскреции мочевой кислоты. Таким образом, можно рекомендовать использование торасемида в качестве средства, минимальные дозы которого возможно использовать у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью [1,2,5,6].

Одна из важных проблем современной терапии сердечной недостаточности — это использование комбинированных препаратов, содержащих диуретики, при назначении которых врач забывает о диуретическом компоненте, а больной — не знает об этом факте или не придает ему значения (Энап Н, Энап НЛ, Лориста Н, Лозап Н, Ко-Ренитек, Ко-диротон и др.).

В рекомендациях EULAR по ведению больных с подагрой содержится следующая рекомендация: «Если подагра ассоциируется с диуретиками, необходимо прекратить их приём при возможной клинической ситуации (при отсутствии жизненных показаний, например, сердечная недостаточность и т.д.). Лозартан и фенотибрат имеют умеренный урикозурический эффект, что позволяет их применять у больных подагрой при наличии гипертензии и дислипидемии» [9,10].

При необходимости использования диуретиков, рационально отдавать предпочтение препаратам, которые минимально влияют на обмен мочевой кислоты. Это антагонист альдостерона (спиронолактон) и ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид). Спиринолактон может применяться в дозе от 12,5 до 400 мг в сутки, его диуретический эффект развивается с дозы в 50 мг в сутки обычно на 4-й день приёма. Ацетазоламид способствует повышению чувствительности к петлевым и тиазидным диуретикам, которые в минимальных дозах все же могут приниматься больными с хронической сердечной недостаточностью. Препарат используется в дозе 250 мг 2 раза в сутки по интермиттирующей схеме, когда он назначается на 3-5 дней в неделю.

При ведении больных с хронической сердечной недостаточностью правильным является ограничение употребления петлевых и тиазидных диуретиках на начальных стадиях заболевания, индивидуализация доз на более поздних стадиях. Более выгодным является рациональное применение спиронолактона и ацетазоламида, которые могут назначаться даже на ранних стадиях. При выборе препарата из группы блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы для лечения сердечной недостаточности у больных подагрой целесообразно отдавать предпочтение лозартану, а при коррекции дислипидемий — фенотибрату (возможно, в комбинации со статинами).

Оптимизация терапии будет способствовать снижению числа побочных эффектов у особых групп пациентов.

Приводим собственное клиническое наблюдение побочного эффекта диуретиков.

Больной М., 74 года, госпитализирован в кардиологическое отделение с жалобами на боли давящего характера в области сердца на фоне физической нагрузки, интенсивность и частота которых не менялись за последнее время, выраженную одышку преимущественно инспираторного характера, которая усиливается в горизонтальном положении. Из анамнеза установлено перенесённый инфаркт миокарда в 2009, 2010, 2011 года. После перенесённой респираторной вирусной инфекции в течение 2-х суток отметил ухудшение состояния — нароста одышка, не может лежать. Дополнительно установле-

но, что страдает первичной подагрой. Объективно при поступлении: состояние тяжёлое, сознание ясное, выражение лица спокойное, положение ортопноэ, цианоз губ, масса 81 кг, рост 172, ИМТ 27 кг/м². При перкуссии грудной клетки отмечается притупление звука справа ниже 5 ребра, при аускультации в лёгких дыхание везикулярное, справа ниже 5 ребра — не выслушивается. Левая граница сердца расширена наружу на 2 см. Тоны сердца правильного ритма, приглушены (отчётливо на этом фоне выслушивается II тон на лёгочной артерии) с частотой 70/минуту, систолический шум на верхушке и над мечевидным отростком грудины, АД 110/70 мм рт.ст., в животе определяется свободная жидкость, печень увеличена до +8 см.

При лабораторном исследовании в общем анализе мочи выявляются кристаллы мочевой кислоты в осадке. В биохимических анализах обращает на себя внимание креатининемия (187 мкмоль/л). На ЭКГ: стимуляция желудочков, ЧСС 70 в минуту, Q₃-S₁. Вторичные значительные изменения процессов реполяризации. На ЭхоКГ: аорта — 3,1 см, левое предсердие — 4,7x5,7 см, правый желудочек — 4,7, правое предсердие — 5,3x6,2 см, КДР левого желудочка — 6,5 см, КСР левого желудочка — 4,9 см, фракция выброса 34%, ударный объём 92 мл, толщина межжелудочковой перегородки 1,1 см, задней стенки левого желудочка — 1,1 см. Клапанный аппарат: аортальный клапан — расхождение 1,7 см, уплотнён в основании; митральный клапан — расхождение 2,9 см, дискордантное, зоны гипо— и акинезии передней стенки, межжелудочковой перегородки и верхушки, время ускорения в лёгочной артерии 64 м/с, тип наполнения монофазный (1,17 м/с), тип выброса гипокинетический (0,65 м/с), потоки регургитации: аортальный клапан — 0 степени, митральный клапан 2-3 степени, трикуспидальный клапан 2-3 степени, электрод электрокардиостимулятора в правом предсердии. Имеется острая аневризма. Заключение: аневризма передневерхней области левого желудочка, дилатация всех камер сердца. Сократительная функция снижена, выраженная лёгочная гипертензия. Потоки регургитации на митральном и трикуспидальном клапанах 2-3 степени. Электрод электрокардиостимулятора визуализируется в правом предсердии. На рентгенографии органов грудной клетки на момент поступления: справа в плевральной области свободная жидкость с косой верхней границей на уровне 8 межреберья по заднелопаточной линии, выраженные застойные изменения. Выставлен диагноз: ИБС: стабильная стенокардия напряжения 3 ФК. Постинфарктный кардиосклероз (2009, 2010, 2011). Дилатация всех камер сердца. Митральная недостаточность 3 степени, трикуспидальная недостаточность 2 степени. Гидроторакс, асцит. Выраженная лёгочная гипертензия. Электрокардиостимуляция (2011). ХСН 2б стадии, 3 ФК.

В стационаре была начата терапия для коррекции явлений хронической сердечной недостаточности, включающая инфузии строфантина 0,025% по 1,0 в/в, введение фуросемида по 60 мг в/в, приём рамиприла по 2,5 мг 1 раз в день. Выполнена плевральная пункция справа — выведено 600 мл светложёлтой жидкости.

На контрольной рентгенографии грудной клетки динамика положительная — свободная жидкость в плевральной полости в минимальном количестве, застойные изменения существенно меньше, но сохраняется кардиомегалия. На фоне интенсивной диуретической терапии у больного развился острый подагрический полиартрит, который не купировался в течение всего пребывания больного в отделении. В связи с ним к терапии был присоединён аллопуринол — без эффекта. После выписки больному рекомендовано продолжить лечение амбулаторно с использованием торасемида.

Данное клиническое наблюдение ярко демонстрирует, что при ведении больных хронической сердечной недостаточностью не учитывается наличие сопутствующей патологии, в частности первичной подагры.

Широко назначаются петлевые и тиазидные диуретики даже в ситуациях, когда они противопоказаны. Для купирования подагрического статуса используются не колхицин, нестероидные противовоспалительные пре-

параты или глюкокортикостероиды, а урикодепрессорный препарат аллопуринол, который может самостоятельно ухудшать течение существующего острого артрита и должен назначаться вне обострения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А. Основные факторы полового диморфизма подагры (эстрогены и диуретики по сравнению с алкоголем и генетикой). // Терапевтический архив. — 2011. — Т. 83. №5. — С. 57-61.
2. Барскова В.Г., Ильина А.Е. Рациональные подходы к диагностике и лечению подагры (по материалам рекомендаций Европейской Антираевматической Лиги) // Клиницист. — 2010. — №1. — С. 78-82.
3. Барскова В.Г., Якунина И.А. Противовоспалительная терапия острого и хронического подагрического артрита. // Consilium medicum. — 2005. — Т. 7. №2. — С. 103-106.
4. Кушнаренко Н.Н., Говорин А.В., Щербакова О.А. Клиническое значение содержания свободных жирных кислот и адениловых нуклеотидов в крови больных первичной подагрой. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2011. — Т. 100. №1. — С. 36-38
5. Логинова Т.К., Шостак Н.А., Копелев А.А. Поражение сердца при подагре. // Клиницист. — 2008. — №3. — С. 20-24.
6. Моисеев В.С. Подагра и гиперурикемия. Клиника, диагностика, лечение // Медицинский совет. — 2007. — №3. — С. 43-46.
7. Селицкая О.В., Клеменков С.В. Особенности течения подагры у женщин. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2007. — Т. 74. №7. — С. 113-114.
8. Склянова М.В., Злобина Т.И., Калягин А.Н. Клиническая характеристика и распространённость подагры по материалам Иркутского городского ревматологического центра. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2007. — Т. 74. №7. — С. 96-98.
9. Zhang W., Doherty M., Pascual E., et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). // Ann. Rheum. Dis. — 2006. — Vol. 65. — P. 1301-1311.
10. Zhang W., Doherty M., Pascual E., et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). // Ann. Rheum. Dis. — 2006. — Vol. 65. — P. 1312-1324.

Информация об авторах: 664046, Иркутск, а/я 62, тел. (3952) 243661, e-mail: akalagin@mail.ru;

Швецова Екатерина Александровна — ординатор;

Калягин Алексей Николаевич — заведующий кафедрой, д.м.н.,

Горяев Юрий Аркадьевич — профессор, д.м.н.

ПЕДАГОГИКА

© МОЛОКОВ В.Д., САМОЙЛОВА О.П. — 2011
УДК 378.1: 378.661(57153)

ЗНАЧИМОСТЬ ПЕДАГОГИЧЕСКОГО ОБЩЕНИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ НА ПРАКТИЧЕСКОМ ЗАНЯТИИ

Владислав Дмитриевич Молоков, Ольга Петровна Самойлова
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В.Малов,
кафедра терапевтической стоматологии, зав. — д.м.н., проф. В.Д. Молоков)

Резюме. Данная статья рассматривает основные поведенческие особенности преподавателя, которые, по мнению студентов, являются одним из ведущих и доминирующих условий в реализации образовательных задач, актуальных с позиций сегодняшнего дня.

Ключевые слова: педагогическое общение, поведенческие особенности преподавателя.

IMPORTANCE OF PEDAGOGICAL COMMUNICATION FOR STUDENTS IN PRACTICAL CLASSES

V.D. Molokov, O.P. Samoilova
(Irkutsk State Medical University)

Summary. The paper considers the principal behavioral peculiarities of teachers which, according to the students' opinion, are one of the leading and prevailing conditions in realization of today's topical educational tasks.

Key words: pedagogical communication, behavioral peculiarities of teachers.

Национальная доктрина образования в Российской Федерации одной из основных целей образования выделяет «обучение основным принципам построения профессиональной карьеры и навыкам поведения на рынке труда».

Социально-экономическое развитие нашей страны за последние годы, выдвинуло новые требования к профессиональной подготовке врача стоматолога. Его репутация, как специалиста, определяется профессиональными качествами, в которых есть реальная потребность у государственных и негосударственных лечебных учреждений.

Вместе с тем, в подготовке будущих специалистов существует определенное противоречие между потребностью университетов, в совершенствовании процесса подготовки будущих врачей стоматологов к профессиональной деятельности и недостаточным уровнем его научно-методического обеспечения в преподавании специальности.

Это связано с тем, что в рамках современного образования можно отчетливо видеть и ощущать кардинальную смену парадигмальных подходов к обучению и воспитанию, связанную с постепенным вытеснением традиционной модели образования личностно-ориентированной, в которой главным субъектом является обучающийся студент [3,4,5,6]

Вовлечение России в Болонский процесс и появление документов, определяющих направления развития российского образования с учетом мировых тенденций [7,8,9], определило необходимость разработки ГОС ВПО третьего поколения на основе компетентностного подхода. На законодательном, нормативном и формальном уровнях были обозначены критерии, позволяющие определять, измерять и оценивать качество подготовки специалистов в вузах с акцентированием качества образовательных программ. При этом приоритет для современного преподавателя должен отводиться развитию коммуникативной компетентности, позволяющей эффективно решать педагогические задачи в формировании профессиональных (специальных) компетенций студентов. Студент и преподаватель становятся равноправными участниками, партнерами новых образовательных отношений, а не традиционных, когда преподаватель, в рамках однополюсно ориентированной модели передачи знаний, доминирует над студентом [1,2]. Становится понятным, что для преподавателя именно общение (а не сама передача знаний, освоение навыков,

умений и т.д.) выступает как цель, содержание и способ деятельности, следовательно, необходимость развития коммуникативной компетентности особенно высока.

Цель исследования: выявить основные поведенческие особенности преподавателя, определяющие педагогическое общение между преподавателем и студентами вуза.

Материалы и методы

Предметом исследования являются взаимодействие преподавателя и студента, объектами исследования — преподаватель и студент.

Для решения поставленной цели было проведено анкетирование студентов 3, 4 и 5 курса стоматологического факультета ИГМУ. Студентам предлагалось ответить на вопросы анкеты «Оценка модели поведения преподавателя на практических занятиях», в которой перечислялись личные качества преподавателя вуза, ведущих у них занятия по терапевтической стоматологии. Анкета содержала блок характеристик (межличностные отношения преподавателя и студента, присутствие творческого взаимодействия и т.д.), позволяющих определить приоритетную модель поведения преподавателя в глазах студента. Выбранные для оценки показатели в анкете оценивались в баллах, каждому баллу соответствует определенный уровень проявления качества. Эти качества предлагалось оценить по 10-ти балльной шкале, где 10-9 баллов — качество проявляется практически всегда; 8-7 баллов — качество проявляется часто; 6-5 балла — качество проявляется на уровне 50%; 4-3 балла — качество проявляется редко; 2-1 балл — качество практически отсутствует; 0 баллов — не могу оценить.

Результаты и обсуждения

Из перечисленных характеристик поведения преподавателя на практическом занятии по терапевтической стоматологии студенты указали наиболее значительные, с их точки зрения, для высокого качества преподавания в вузе (табл. 1).

Таким образом, предложенная балльной шкалой оценки значимости качества общения в процессе практического занятия показала, что наиболее значительные, с точки зрения студента, для высокого качества преподавания в вузе, ведущими являются качества, характеризующие умение преподавателя организовать общение на личностном уровне и продуктивное взаимодействие

Таблица 1

Значимость поведенческого качества преподавателя с точки зрения студентов

№№	Качества поведения преподавателя	Средняя оценка качества поведения преподавателя (в баллах)
1	Стиль дружеского взаимодействия с сохранением ролевой дистанции	7,48
2	Заинтересованность преподавателя в решении проблем студента совместными усилиями	7,43
3	Преподаватель постоянно находится в диалоге со студентами, гибко реагирует на изменения психологического климата в группе	7,03
4	Преподаватель четко выдерживает цели и задачи занятия, безупречная логика и аргументация фактов, но отсутствует понимание меняющейся психологической ситуации в группе	3,79

со студентами (средний балл 7,31). Качества преподавателя, характеризующие его неспособность к такому общению студенты оценили в 3,79 балла, т.е. почти в 2 раза ниже.

Анализ анкетирования также показал, что наиболее значимое качество поведения у преподавателей кафедры терапевтической стоматологии ИГМУ ряд студентов указал как приоритетное (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют, что большинство студентов (95,17%) видят преподавателя кафедры как зачинателя и организатора педагогического общения.

Взаимоотношения в системе преподаватель —

Таблица 2

Присутствие приоритетных качеств у преподавателя с точки зрения студентов

№№	Качества поведения преподавателя	% студентов, указавших данное качество как приоритетное
1	Стиль дружеского взаимодействия с сохранением ролевой дистанции	38,7
2	Заинтересованность преподавателя в решении проблем студента совместными усилиями	29,4
3	Преподаватель постоянно находится в диалоге со студентами, гибко реагирует на изменения психологического климата в группе	27,07
4	Преподаватель четко выдерживает цели и задачи занятия, безупречная логика и аргументация фактов, но отсутствует понимание меняющейся психологической ситуации в группе	4,83

студент на практическом занятии осуществляются в стиле дружеского взаимодействия, преподаватели кафедры заинтересованы в решении проблем студента и постоянно находятся в диалоге с обучающимися. Официальные отношения на значительной социальной дистанции отметила незначительная часть студентов (4,83%), что можно, на наш взгляд, отнести к своеобразной личности студента.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об удовлетворенности студентов в педагогическом общении, в основе которого лежит взаимодействие преподавателя и студента в образовательном процессе кафедры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопов Г.В. Социальная психология высшего образования. Самара: Изд-во СГПИ, 1993. — 211 с.
2. Акопов Г.В., Е.Н. Чердымова Структурно-функциональное исследование экологического сознания // Экологическая психология: Тез. II Рос. Конф. М.: Изд-во Моск. ун-та, 2000. — С. 14-15.
3. Бондаревская Е.В. Ценностные основания личностно-ориентированного воспитания // Педагогика. — 1995. — № 4. — С. 29-36.
4. Бондаревская Е.В. Гуманистическая парадигма личностно-ориентированного образования. // Педагогика. — 1997. — №4. — С.11-17.
5. Бондаревская Е.В. Концепция личностно ориентированного образования и целостная педагогическая теория // Школа духовности. — 1999. № 5. — С. 41-52.
6. Давыдов В.В. Теория развивающего обучения. — М.: ИНТОР, 1996 — 544с.
7. Концепция модернизации российского образования на период до 2010 года. Утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 29 декабря 2001 г. № 1756-р.
8. План мероприятий по реализации положений Болонской декларации в системе высшего профессионального образования Российской Федерации на 2005-2010 годы. Приказ Минобрнауки РФ от 15.02.05 № 40.
9. Федеральная целевая программа развития образования на 2006-2010 гг.: утв. постановлением Правительства Российской Федерации от 23 декабря 2005 г. № 803.

Информация об авторах: 664003, г.Иркутск, ул. Лапина 4, кафедра терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО ИГМУ, тел.: (3952) 24- 28-63; terstomirk@mail, ru,
Владислав Дмитриевич Молоков — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, заслуженный врач РФ,
Ольга Петровна Самойлова — ассистент кафедры, к.м.н.

© ЖУКОВА Е.В., ПОГОРЕЛОВА И.Г., КАЛЯГИН А.Н. — 2012
УДК: 378

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ

Елена Викторовна Жукова, Ирина Геннадьевна Погорелова, Алексей Николаевич Калягин
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. В статье изложено современное понимание педагогических технологий и приведена эволюция представления о них. Изложены возможности использования педагогических технологий в практике медицинского образования.

Ключевые слова: медицинское образование, педагогические технологии.

THE MODERN PEDAGOGICAL TECHNOLOGIES IN MEDICAL EDUCATION

E. V. Zhukova, I. G. Pogorelova, A. N. Kalyagin
(Irkutsk State Medical University)

Summary. In the paper the modern understanding of pedagogical technologies has been stated and representation evolution of them has been cited. The possibilities of use of pedagogical technologies in medical educational practice have been presented.

Key words: medical education, pedagogical technologies.

Внедрение достижений научно-технического прогресса в различные области деятельности человека, характерное для 20 века, обусловило зарождение идеи технологизации педагогического процесса. У истоков этого явления в отечественной педагогике стоял А.С. Макаренко. В своих работах он уже свободно использовал понятие «педагогическая технология». Статус официального существования педагогическая технология приобрела в 1960-е годы. Тогда же и началось массовое внедрение педтехнологий. Исследователи связывают это с реформированием вначале американской, а затем и европейской школы.

Особый вклад в изучение педагогической технологии в нашей стране внесли В.М. Коротков, Б.Т. Лихачев. Эти ученые сформировали принципиальные положения в общих правилах применения метода педагогического воздействия с точки зрения педагогической технологии. Дальнейшее ее развитие было связано с определением компонентов педагогического мастерства. Таким образом, педагогическая технология тесно связана с педагогическим мастерством, которое складывается из трех компонентов: 1) личностного — это профессионально-педагогическая направленность, общие и педагогические способности; 2) информационно-теоретического — это общекультурные, психолого-педагогические и специальные знания, индивидуальный стиль деятельности; 3) деятельностного, куда относятся педагогическая техника и педагогическая технология. Владение в совершенстве педагогической технологией и есть мастерство. Особое значение педагогические технологии имеют в подготовке специалиста системы здравоохранения (врача, провизора, менеджера здравоохранения и т.д.). Требуется тщательный их отбор, своего рода селекция, направленная на достижение высочайшего качества подготовки специалистов.

Как и любая другая технология, педагогическая технология определяется личностными параметрами педагога, в том числе врача-педагога. Одна и та же технология может осуществляться разными преподавателями, где и будет проявляться их профессионализм и педагогическое мастерство.

Противники идеи технологизации в педагогике считают недопустимым рассматривать творческий педагогический процесс как технологический. В.П. Беспалько отмечает: «любая деятельность может быть либо технологией, либо искусством. Искусство основано на интуиции, технология на науке. С искусства все начинается, технологией заканчивается, чтобы затем все началось сначала. Любое планирование, а без него не обойтись в педагогической деятельности, противоречит экспромту, действию по наитию, т.е. является началом технологии». На сегодняшний день в педагогике и педагогической литературе термин «педагогическая технология» используется достаточно широко.

Необходимо отметить, что само понятие «педагогическая технология» было порождено развитием технических средств обучения (ТСО) и поиском новых средств повышения эффективности учебного процесса, научных подходов к нему, что привело к увлечению простыми обучающими устройствами. В результате студенты повторяли действия, усвоенные операции, то есть выработали навыки согласно обучающей программе, а умения мыслить, анализировать оказались за пределами ее возможностей. В настоящее время в рамках введения Федеральных государственных образовательных стандартов третьего поколения и Федеральных государственных требований к содержанию образования в интернатуре, ординатуре, а также новых законодательных нормативов в сфере здравоохранения, ограничивающих доступ необученных врачей к больному,

происходит возврат к обучающим устройствам. Однако эти устройства существенным образом технологизированы и максимально приближены к реальным условиям работы. В последнее десятилетие особенно активно в медицинских вузах появляются симуляционные центры, вводятся симуляционные курсы.

Педагогическая технология дает описание, проект процесса формирования личности студента и должна включать в свой состав диагностические цели и содержание обучения, дидактические процессы и организационные формы обучения. Компонентами дидактического процесса являются: мотивация как создание интереса обучаемого к учебной деятельности и превращение внешних целей во внутренние потребности; познавательная деятельность обучаемого, в результате которой происходит усвоение знаний; управление ею преподавателем, способы которого зависят от цели обучения. Способ управления называют еще технологией обучения, только в более широком аспекте. Репродуктивная технология включает в себя лекции, работу с учебником, выполнение практических заданий по инструкции, то есть когда цели обучения не превосходят уровня усвоения. Репродуктивно-алгоритмическая технология ставит целью усвоение алгоритмов деятельности, конспектирование и реформирование учебного материала, решение типовых задач. Если же целью являются дидактические процессы, ориентированные на проблемное обучение, реальное проектирование, решение нетиповых ситуационных задач, дидактические игры, то необходимо применять поисково-эвристическую технологию. В случаях, когда цель обучения направлена на воспроизводство научных кадров, технология включает в себя дискуссии, проведение исследований, анализ результатов и является творческой.

Цель технологий обучения в высшей медицинской школе — актуализация содержания и методов обучения за счет активного использования в учебном процессе технологий научного поиска, освоения мануальных навыков, повышение эффективности самостоятельной работы студентов, внедрение в учебный процесс высоких интеллектуальных технологий.

Современная, самая последняя формулировка в литературе «педагогической технологии» дана следующим образом: педагогическая технология — это строго научное проектирование и точное воспроизведение гарантирующих успех педагогических действий. Она (технология) может рассматриваться как совокупность внешних и внутренних действий, направленных на последовательное осуществление этих принципов в их объективной взаимосвязи, где всецело проявляется личность педагога. Это планомерное и последовательное воплощение на практике заранее спроектированного педагогического процесса. Система действий педагога направлена на решение педагогических задач. Все это предполагает возможность свободного выбора педагогических технологий в соответствии с целями, возможностями и условиями взаимосвязанной деятельности преподавателя и студента, возможность разработки различных педтехнологий специалистами, имеющий высокий уровень теоретической подготовки и богатый практический опыт. В этом состоит отличие педагогической технологии от методики преподавания и воспитательной работы.

Сущность педагогической технологии выявляется через систему необходимых и достаточных элементов, связанных между собой и имеющих внутреннюю логику. Основными элементами педтехнологии являются педагогическое общение, оценка, требование, конфликт и информативное воздействие.

Педагогическое общение в вузе выполняет три важных, на наш взгляд, функции: 1) «открытие» студента на общение, для чего необходимо создать ему комфортные условия на занятии, в группе для раскрытия его как личности; 2) «соучастие» студенту в педагогическом общении, что можно достигнуть в результате анализа взаимодействия педагога и студента; 3) «возвышение» студента в педагогическом общении, что является стимулятором, а не какой-то завышенной оценкой.

Педагогическая оценка, как стимулирование деятельности студента и коррекция отклонений, предполагает оценивание проявляемого качества, но не личности студента в целом. Что такое оценить? Это установить степень, уровень, качество чего-нибудь. Если преподаватель умеет правильно использовать педагогическую оценку, то он может формировать, а в дальнейшем и корректировать ценностные отношения студентов. Исходя из того, что каждый человек — личность, необходимо учитывать значимость педагогической оценки для каждого из студентов.

Педагогическое требование — это предъявление студенту в процессе обучения и воспитания социально-культурной нормы отношения и поведения. Эффективность педагогического требования возрастает, если преподаватель подчеркивает свое уважение к студентам. Формы обращения и поведения педагога должны соответствовать этическим нормам, позволяющим ему в любой ситуации оставаться на высоком уровне культуры. Следует обращаться к студенту на «Вы», говорить «пожалуйста» и т.д. Особенно это важно в медицинской специальности, т.к. врач должен изначально чувствовать важность своей профессии, свой авторитет в обществе и необходимость соблюдать умеренную дистанцию по отношению к больному, предоставляя ему право выбора, но все же настраивая на правильные решения. Информативное речевое и демонстрационное воздействие, имея свои закономерности, оказывает большое влияние на обучающихся.

Педагогический конфликт — противоречие между субъектами, которыми являются преподаватель и студент. Конфликты могут быть пустыми и содержательными. Первый возникает на основе неустойчивого психического самочувствия. Чтобы его разрешить не требуются какие-то сложные технологии. Достаточно снять психическое напряжение собеседника. Для разрешения содержательного конфликта требуются педагогические технологии. И чем выше степень такого конфликта, тем сложнее технология его педагогического разрешения. Самый трудный, как для преподавателя, так и для студента, вид отношений, где труднее всего добиться согласия, сотрудничества. Педагог не имеет права пойти на создание конфликта, если он не владеет технологией разрешения конфликта. Если конфликт не зашел далеко, то способами его разрешения могут быть шутка, юмор. В более сложных ситуациях или прибегают к компромиссу, уступая друг другу, или обращаются к независимому лицу, или проводят самоанализ своих поступков. Конфликт создается тогда, когда возникает потребность в его разрешении.

Помимо основных слагаемых педагогической технологии существуют еще дополнительные элементы. Это создание психологического климата, групповая деятельность, создание ситуации успеха и неуспеха, педагогическая реакция на поступок, этическая защита. Одной из важных и сложных задач педагога является создание психологического климата в группе. Психологический климат — это качественная сторона межличностных отношений. Психологические условия могут, как способствовать, так и препятствовать продуктивной совместной деятельности и всестороннему развитию в группе. Атмосфера взаимного уважения, дружелюбия, деликатности, раскрепощенности создает комфорт и условия для работы, раскрывает возможности личности. Неблагоприятный психологический климат препятствует развитию личности; студент, как

правило, находится в нервном состоянии, ощущает чувство боязни, незащищенности, неуверенности. Для создания благоприятного психологического климата необходимо применять педагогические технологии, которые бы соответствовали ряду правил, например, установление личных контактов, подбадривающее отношение во время занятий, открытость, бескорыстная помощь, предупреждение возможных неудач в процессе обучения, внесение элемента новизны и т.д. Все это будет снимать психологические зажимы, способствовать хорошей рабочей атмосфере, творческому проявлению студентов, позволит каждому студенту активнее включаться в работу на занятиях, осваивать знания по предмету. Необходимо подчеркнуть, что эти же педагогические технологии будут повышать результаты и групповой деятельности.

Педагогическое назначение ситуации успеха и ситуации неуспеха заключается в создании условий для индивидуального развития обучаемого. Ощущение успеха повышает интерес к учебе, ощущение неуспеха вызывает чувство неудовлетворенности собой в результате совершения какой-либо деятельности, субъективное эмоциональное переживание. Бывают студенты с завышенной самооценкой, что ведет к пренебрежительному отношению как студентам, так и к педагогу. В таких случаях единственное, что должен сделать педагог — создать ситуацию неуспеха, чтобы учащийся осознал свои достижения и неудачи.

Совершаемое субъектом всякого рода деяние, имеющее моральную оценку, а не любое действие, называется поступок. Если студент совершил поступок, необходимо сопоставить его действия с социальной нормой, с культурным образом отношения к себе и другим, таким образом помогая ему произвести самостоятельную оценку своих действий.

Необходимо так организовать педагогическое воздействие, чтобы результатом стало личностное взаимодействие. Педагогическая технология выявляет систему профессионально значимых умений преподавателя по организации воздействия на обучаемого, предлагает способ осмысления технологически педагогической деятельности.

Этическая защита — одна из разновидностей защиты личности от посягательства на ее достоинство наряду с физической, правовой, административной, экономической, политической. Основные функции этической защиты — это сохранение собственного достоинства в момент грубости, корректировка поведения (с нее нельзя начинать этическую защиту, так как это может вызвать агрессию), сохранение достоинства партнера. Для этической защиты могут быть использованы и более жесткие формы, применение которых требует больших психологических затрат.

Педагогические технологии являются сложными объектами, но их объединяют основные общие качества. Во-первых, это *системность* — важнейшее качество, особое качество множества организованных компонентов. Во-вторых, *комплексность*: педагогические процессы многофакторны и разнообразны по содержанию, что делает педагогические технологии комплексными. В-третьих, *целостность* педагогической технологии, которая заключается в наличии у нее общего интегративного качества при сохранении специфических свойств элементов. В-четвертых, *научность*: педтехнология как научно обоснованное решение педагогической проблемы включает анализ и использование опыта, концептуальность, прогностичность и другие качества, представляет собой синтез достижений науки и практики. Также современные педагогические технологии носят *развивающий характер*, имеют *структурированность* — это наличие определенной внутренней организации системы (цели, содержание), устойчивых взаимодействий (алгоритм), обеспечивающих устойчивость и надежность системы. Одно из общих качеств педтехнологий — *иерархичность*. Четыре иерархич-

но соподчиненных уровня педагогических технологий образуют модель «матрешки»: 1) мегатехнологии (социально-политический уровень); 2) отраслевые макротехнологии (общепедагогический и общеметодический уровень); 3) модульно-локальные мезотехнологии (частнометодический (модульный) и узкометодический (локальный) уровни); 4) микротехнологии (контактно-личностный уровень).

Всем педагогическим технологиям присущи *логичность* (выражается в логике и четкости действий, зафиксированных в различных документах (проект, программа, положение, руководство и т.п.) и учебно-методическом обеспечении (учебно-методическое пособие, разработки, планы, методики); *алгоритмичность* (технология делится на отдельные содержательные участки (ступени, шаги и т.п.), которые совершаются в определенном порядке, по алгоритму; *процессуальность* (временный алгоритм): педтехнология рассматривается как процесс, то есть развивающееся во времени взаимодействие его участников, направленное на достижение поставленных целей и приводящее к запланированному изменению состояния, преобразованию свойств качества объекта; *преemptивность* (любая из расположенных ниже в иерархии технологии является частью расположенной выше, т.е. связана с ней узлами преemptивности); *вариативность и гибкость* (основывается на изменении последовательности, порядка, цикличности элементов алгоритма); *управляемость* (предполагает возможность планирования, проектирования педагогического процесса, варьирования средствами и методами в целях коррекции, адаптации и т.д.; *диагностичность* (выражается в диагностически сформулированных целях, в возможности получения информации о ходе процесса и контроля его отдельных этапов); *прогнозируемость* («гарантированность» достижения определенных целей); *эффективность и оптимальность* (современные педтехнологии должны быть эффективными по результатам и оптимальными по затратам; оптимальная технология — лучшая из возможных для данных условий — максимум результата при минимуме затрат); *воспроизводимость* (возможность применения (повторения, воспроизведения) педтехнологии в других условиях и другими субъектами).

Соответственно этапам решения педагогической задачи различают общие и частные технологии. К общим относятся технологии конструирования, например, процесса обучения и его осуществления. Частные — это технологии решения отдельных задач обучения и вос-

питания, например, педагогическое стимулирование деятельности учащихся, контроль и оценка ее результатов, анализ учебной ситуации, организация начала лекции, практического занятия. Педагогическая технология в отличие от методики предполагает разработку содержания и способов организации деятельности самих студентов. Она требует диагностического целеобразования и объективного контроля качества педагогического процесса.

Педагогические технологии можно классифицировать на «строгие» и «нестрогие». «Строгие» педтехнологии предполагают диагностичность и воспроизводимость процесса и результаты обучения, последовательное построение учебного процесса, направленное на достижение диагностично заданных учебных результатов. Например, к числу таких технологий может быть отнесено использование реанимационных тренажеров, которые имеют строго заданные параметры положительного ответа. В частности, реанимационный тренажёр «Витим» сигнализирует о восстановлении функции дыхания и кровообращения у больного, если обучающийся выполнит ряд обязательных действий: расстегнёт ремень, будет осуществлять компрессию грудной клетки и дыхание «рот в рот» в определённом соотношении, при искусственном дыхании выдвинет челюсть и зажмёт нос.

«Нестрогие» педагогические технологии воспроизводят ход учебного процесса, не предполагают описанных учебных результатов. Примером таких технологий является оказание помощи больному во время учебной практики по уходу за больными. Во время пребывания обучающегося на практике в условиях приёмно-диагностического отделения может поступить больной терапевтического или хирургического профиля, ему может понадобиться различный набор обследований, мероприятий по подготовке к госпитализации, а также манипуляции по уходу. Сталкиваясь с различными больными, применяя полученные в ходе практических занятий умения, студент превращает их в практические навыки ухода за больными, а также опыт обращения с больным. Однако объём навыков и опыта зависит от числа обратившихся в отделение пациентов, активности самих студентов, умения руководителя практики равномерно распределить обязанности.

В заключение хочется отметить, что любая педагогическая задача может быть эффективно решена только с помощью адекватной технологии, реализуемой квалифицированным педагогом-профессионалом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беспалько В.П. Слагаемые педагогической технологии. — М.: Педагогика, 1989. — 192 с.
2. Загрекова Л.В., Николина В.В. Теория и технология обучения. — М.: Высшая школа, 2004. — 156 с.
3. Кларин М.В. Развитие «педагогической технологии» и проблемы теории обучения. // Советская педагогика. — 1984. — №4. — С.117-122.
4. Коменский Я.А. Избранные педагогические сочинения. — В 2-х т. Т. 2. — М.: Педагогика, 1982. — 586 с.
5. Левина М.М. Технологии профессионального педагогического образования. — М.: Академия, 2001. — 272 с.
6. Лихачев Б.Т. Педагогика. Курс лекций. — М.: Прометей, Юрайт, 1998. — 464 с.
7. Макаренко А.С. Педагогические сочинения. — В 8-ми т. Т. 7. — М.: Педагогика, 1986. — 447 с.
8. Пикан В.В. Технология вариативного обучения. — М.: Перспектива, 2008. — 114 с.
9. Питюков В.Ю. Основы педагогической технологии. — М.: Гном и Д, 2001. — 192 с.
10. Политехнический словарь. — М.: Советская энциклопедия, 1989. — 656 с.
11. Селевко Г.К. Педагогические технологии на основе дидактического и методического усовершенствования УВП. — М.: НИИ школьных технологий, 2005. — 288 с.
12. Сластенин В.А. Педагогика. — М.: Академия, 2007. — 576 с.
13. Современные образовательные технологии: Учеб. пособие. / Под ред. Н.В. Бордовской. — М.: КНОРУС, 2011. — 432 с.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Жукова Елена Викторовна — доцент, к.м.н.,

Погорелова Ирина Геннадьевна — доцент, к.м.н.,

Калягин Алексей Николаевич — заведующий кафедрой, д.м.н.

РЕЦЕНЗИИ

© УСОВ Л.А., БОЧАРОВА Г.И. — 2012
УДК 616.8-018(049.3)

**ВРЕДНОЕ ИЗДАНИЕ. РЕЦЕНЗИЯ НА БРОШЮРУ А.П. ЖМУРКОВА И СОАВТ.
«ЯДОВИТЫЕ РАСТЕНИЯ АЛТАЙСКОГО КРАЯ» (БАРНАУЛ, 2007)**

**THE HARMFUL EDITION. THE REVIEW OF BROCHURE A.P. ZGMUROV AT AL.
«POISONOUS PLANTS OF ALTAI TERRITORY» (BARNAUL, 2007)**

Трудно переоценить важность информации об окружающем нас мире растений. Помимо красоты, чарующих ароматов, это ещё и источник пищевых продуктов, биологически активных веществ, в том числе и ядов. Знание этой информации о растениях совершенно необходимо. Поэтому актуально появление буклета «Ядовитые растения Алтайского края», выпущенного в 2007 году Центром профилактики Краевой клинической больницы (авторский коллектив А.П. Жмурков, И.В. Лисин, В.В. Тютиков, М.В. Штарымов). Брошюра издана в рамках проекта «Рациональное питание» на средства краевой программы «Формирование и пропаганда здорового образа жизни населения Алтайского края на 2003-2007 гг.».

Привлекает внимание яркая красочная обложка, множество цветных иллюстраций, которые сразу же вызывают удивление и возмущение. Так, вместо вороньего глаза, имеющего одну чёрно-лаковую ягоду на верхушке побега, помещена иллюстрация совсем другого растения — воронца красноплодного, который обладает множеством красных плодов. Под фотографией черемухи фигурирует фантазийное название «Черемица». Жёлтая крупноцветная наперстянка, описываемая в тексте брошюры, иллюстрируется декоративной пурпурной наперстянкой. Вместо дикорастущего на Алтае молочая размещена фотография молочая «Терновый ве-

нец», произрастающего в засушливых районах Африки и Австралии. Вместо иван-чая на фотографии красуется донник белый.

Изобилует издание и ошибками в терминологии. Например, в статье, посвящённой картофелю — обычному пищевому растению, вместо латинского названия *Solanum tuberosum* фигурирует мнимая латынь — *Kartoffell*. Авторам бы следовало с большим почтением относиться к ботанической номенклатуре и морфологическому описанию растений. Латинские названия растений содержат грамматические ошибки, а названия некоторых семейств не отвечают требованиям современной ботанической номенклатуры.

Вызывает недоумение несоответствие названия брошюры и её содержания, так как наряду с дикорастущими, описаны и культивируемые растения в диком виде произрастающие в Алтайском крае.

Наконец, часто не выдерживают критики приводимые меры помощи при отравлениях, а прописи лекарем зачастую малограмотны. Не указано, на какого читателя рассчитывали авторы — медика или рядового обывателя?

Очень жаль, что народные деньги потрачены столь бездарно, а они могли бы реально послужить здравоохранению.

Профессор, д.м.н. Л.А. Усов, доцент, к.б.н. Г.И. Бочарова