

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

7

октябрь-

ноябрь

2011



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 выполняются 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 приводятся 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.

Подписные индексы

16489 в каталоге «Почта России»,
10309 в каталоге «Пресса России»

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 25.11.2011
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

Подписные индексы
16489 в каталоге «Почта России»,
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

№ 7

**октябрь-
ноябрь**

2011

том 106

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.
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, проф., д.м.н.
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 — 1600 руб., при превышении этого объема взимается плата 200 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 л/сч 06055871430 р/сч 40503810300001000001) БИК 042520001 ОГРН 1923801539673 ОКПО 01963054 ОКАТО 25401000000 Назначение платежа: 055 3 02 01010 01 0000 130 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.

Подписные индексы: 16489 в каталоге «Почта России», 10309 в каталоге «Пресса России»

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Шулунов С.С., Шенин В.А., Колесникова Л.И., Лабыгина А.В., Сутурина Л.В., Большакова С.Е. Роль полиморфных генов в развитии синдрома поликистозных яичников	5
Гэрэлээ Х., Байков В.В. Этиология и факторы риска рака пищевода	8

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Смолин А.И., Окладников В.И., Скворцов М.Б. Неврологическая оценка отдаленных результатов операции тимэктомии при лечении миастении	12
Васильева Л.В. Проявления атопии у детей с поражением центральной нервной системы	14
Жуковская И.Г. Характеристика экстрагенитальной патологии у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий	16
Марченков Ю.В., Рябчиков М.М. Эффективность различных видов послеоперационной анальгезии у больных после резекции лёгкого	19
Буланкина И.А. Изменения морфологических характеристик и биомеханических свойств структур кожи при термическом ожоге III, IV степени	23
Анисимова Н.Ю., Громова Е.Г., Кузнецова Л.С., Плужникова Н.А., Андрейчиков А.А., Андрейчиков А.В., Киселевский М.В. Динамика функциональной активности эффекторов врожденного иммунитета у онкологических больных с сепсисом при проведении экстракорпоральной детоксикации	26
Доманова Е.Т., Цыбиков Н.Н., Зобнин В.В. Фибринолитическая активность α -дефибринов при хронических заболеваниях пародонта	29
Саяпина И.Ю., Целуйко С.С. Окислительный стресс в предстательной железе на этапах адаптации организма к низким температурам	31
Оситок Н.В., Горяев Ю.А., Григорьева Т.В., Стельмах Ю.Л., Батыгова М.Я. Реабилитация больных анкилозирующим спондилоартритом	34
Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И. Резистентность гематоэнцефалического барьера при клещевых нейроинфекциях	37
Добролюбов М.Ю., Артемова Н.Э., Сайфутдинов Р.И., Бугрова О.В. Поражение щитовидной железы и ее прогностическое значение при системной красной волчанке	40
Осипенко М.Ф., Скалинская М.И., Битхаева М.В. Функциональные заболевания билиарного тракта и синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани	44
Халиман Е.А., Виноградов В.Г., Лапшин В.Л., Ивлев Б.В. Исследование жесткости стержневых аппаратов внешней фиксации на основе математической модели	46
Ефремов И.А., Кожемяко В.Б. Молекулярно-генетические экспертизы спорного родства по полиморфным маркерам хромосомы X человека: особенности интерпретации результатов и расчетов индекса отцовства	49
Панченко А.С., Юкина М.А., Гаймоленко И.Н., Тихоненко О.А. Состояние нитроксидергической системы у новорожденных	55
Зиядуллаев Ш.Х., Хаитова Н.М., Арапов Н.Р. Применение полиоксидония при бронхиальной астме у подростков	58
Грек О.Р., Шаранов В.И., Тихонова Е.В., Мишенкина С.В., Шишканова А.В., Шаранов И.В., Равилова Ю.Р. Влияние острой гипоксии на антиоксидантную активность ткани печени у крыс с разной устойчивостью к гипоксии	60
Голуб И.Е., Пинский С.Б., Сорочкина Л.В., Иванкова Е.Н. Метаболический стресс-ответ при общей анестезии у больных, оперированных на щитовидной железе	62
Соколова Н.А. Патогенетическое значение изменений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в развитии нарушений микроциркуляции у больных с острым отравлением уксусной кислотой	64
Щеглакова Г.Ю., Писаревский Ю.Л., Бабичев Ю.И. Изменения в тканях височно-нижнечелюстного сустава при гипофункции щитовидной железы	67
Горина А.С., Колесниченко Л.С. Аминокислоты сыворотки крови и мочи у детей с синдромом Аспергера	69
Тыжигирова В.В., Лапшина М.П. Фотометрическое определение дифенгидрамина гидрохлорида в лекарственном препарате Антигриппин-Анви	73
Фокин А.А., Файзуллин К.Р. Сравнение эффективности хирургической профилактики инсульта у различных категорий больных, перенесших острое ишемическое нарушение кровообращения головного мозга	75
Горбунов В.В., Лукьянов С.А., Говорин А.В., Романова Е.Н. Ранняя диагностика и этиотропная терапия пневмонии во время пандемии гриппа А (H1N1)	79
Кобелев И.А., Виноградов В.Г. Остеосинтез стержневыми аппаратами внесуставных переломов проксимального отдела бедренной кости у пациентов пожилого и старческого возраста	82

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Мальцев С.Н. Дефекты диагностики онкологических заболеваний при анализе обращаемости пациентов за медицинской помощью в последний год жизни	85
Овод А.И., Мамаев А.А. Сравнительный анализ маркетинговых характеристик ассортимента лекарственных средств, применяемых в онкоурологии	87
Егорова А.Т., Свирская С.В. Состояние заболеваемости раком шейки матки женщин в Красноярском крае	90
Князюк Н.Ф. Внутренний аудит как важнейший элемент оценки интегрированной системы менеджмента качества медицинской организации	93
Жукова Д.Я., Ковальская Г.Н. Оригинальные и дженерические лекарственные средства в терапевтической практике	96

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Иванова Е.А., Плотникова О.В., Демченко В.Г., Глотов А.В. Санитарно-эпидемиологическое благополучие общеобразовательных учреждений и здоровье учащихся с дисплазией соединительной ткани	103
Оюунгэрэл Б., Отгон Г., Нарьяа, Цэрэндолгор У., Козлова Н.М., Игнатьева Л.П. Анализ компонентного состава тела монголов	106
Ангарская Е.Г., Мункожаргалов Б.Э. Результаты консервативного лечения переломов лучевой кости в типичном месте	108
Карабинская О.А., Изатулин В.Г., Макаров О.А., Колесникова О.В., Калягин А.Н., Атаманюк А.Б. Оценка качества жизни студентов, первых лет обучения медицинского вуза	111
Свиштунов В.В. Туберкулез: этиология и характеристика форм и структурных изменений, вызванных различными генотипами микобактерий	114
Чертовских М.М., Чертовских М.Н., Кулинич С.И. Современные аспекты лечебной тактики у пациенток после апоплексии яичника	117

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Хобракова В.Б., Архипова Э.В. Иммунокорригирующее действие сухого экстракта лапчатки белой и комплексного средства «Тиреотон»	121
Жамбанинж Д., Даваасурэн Ц., Эрдэнэцэцэг Г., Энхжаргал Д., Дунгэрдорж Д. Разработка состава и технологии таблеток из какалии копьевидной с плёночным покрытием	123

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Неделько Н.Ф., Дроганов М.И., Буторина М.Н., Лелюх Т.Д. Редкий случай расчленения живорожденного младенца необычным способом	126
Слизовский Г.В., Масликов В.М., Гюнтер В.Э., Осипкин В.Г., Варламов К.Г., Кужеливский И.И., Шикунова Я.В., Бабич В.П. Хирургическая коррекция клинических проявлений несовершенного остеогенеза с применением материалов из никелида титана	127
Ариунаа М., Хандсурэн Б., Батбаатар Г., Цогтсайхан С. Дифференциально-диагностические критерии буллезного пемфигоида	129
Ермолаев Ю.Ф., Кораиди Л.С., Москалев А.Г., Середа Э.В. Фронтально-базальная черепно-мозговая травма	132
Андреев П.Ю., Вязьмин А.А., Ильин В.П. Сравнительный анализ информативности клинических показателей и параметров кровотока у больных с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, осложненного хроническим пародонтитом, до и после лечения	135

ЛЕКЦИИ

Петрунько И.Л. Реабилитация: однозначно ли толкование?	139
Савченков М.Ф., Ефимова Н.В., Рукавишников В.С. Проблемы региональной патологии населения Сибири	141

РЕЦЕНЗИИ

Семинский И.Ж., Калягин А.Н. Рецензия на монографию Б.И. Кузника «Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии» (Чита, 2010)	145
--	-----

ЮБИЛЕИ

Сайфутдинов Рафик Галимзянович (к 60-летию со дня рождения)	146
Окладников Владислав Иванович (к 70-летию со дня рождения)	147

НЕКРОЛОГ

Куперт Альберт Федорович (1937-2011)	148
--------------------------------------	-----

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© ШУЛУНОВ С.С., ШЕНИН В.А., КОЛЕСНИКОВА Л.И., ЛАБЫГИНА А.В., СУТУРИНА Л.В., БОЛЬШАКОВА С.Е. — 2011
УДК: 618.11/575.174.015.3

РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ В РАЗВИТИИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Станислав Семенович Шулунов, Владимир Анатольевич Шенин, Любовь Ильинична Колесникова, Альбина Владимировна Лабыгина, Лариса Викторовна Сутурина, Светлана Евгеньевна Большакова
(Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения РАМН, г. Иркутск, директор — член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Л.И. Колесникова, лаборатория генетико-биохимических проблем онтогенеза, зав. — д.б.н. В.А. Шенин)

Резюме. В обзоре научной литературы представлены современные данные о распространенности синдрома поликистозных яичников, основных клинических проявлениях и структурных изменениях яичников при данной патологии. Рассмотрены некоторые аспекты патогенеза, а также описаны отдельные полиморфизмы генов, которые могут играть определенную роль в развитии синдрома.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, мультифакторное заболевание, полиморфизм генов, гиперандрогения, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия.

THE ROLE OF POLYMORPHIC GENES IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME DEVELOPMENT

S.S. Shulunov, V.A. Shenin, L.I. Kolesnikova, A.V. Labygina, L.V. Suturina, S.E. Bolshakova
(Scientific Centre of the Problems of Family Health and Human Reproduction, SB, RAMS, Irkutsk)

Summary. In the review of the scientific literature the modern data about the prevalence of polycystic ovary syndrome, the basic clinical presentations and structural changes in ovaries in the given pathology has been presented. Some aspects of pathogenesis have been considered, as well as some polymorphisms of genes, which can play a definite role in syndrome development, have also been described.

Key words: polycystic ovary syndrome, multifactorial disease, polymorphism of genes, hyperandrogenia, insulin resistance, hyperinsulinemia.

Синдром поликистозных яичников (синдром Штейна-Левентала, СПКЯ) является одной из наиболее актуальных проблем гинекологической эндокринологии [2,9,13,20,27]. Его частота составляет 5-10% среди женщин репродуктивного возраста, около 30% среди пациенток гинекологов-эндокринологов, а в структуре эндокринного бесплодия достигает 75% [6].

Первые упоминания об этом заболевании появились более 70 лет назад, однако этиология и патогенез СПКЯ до настоящего времени остаются до конца не изученными, несмотря на огромное число исследований, посвященных данной проблеме [9]. Вместе с тем большинство исследователей считают СПКЯ многофакторной патологией, возможно, генетически детерминированной, в патогенезе которой участвуют центральные механизмы гонадотропной функции гипофиза, местные яичниковые факторы, экстраовариальные эндокринные и метаболические нарушения, определяющие клиническую симптоматику и морфологические изменения яичников [5,27,30].

На сегодняшний день доказано существование большого разнообразия форм СПКЯ, проявляющееся значительной вариацией клинической картины заболевания, эндокринного профиля и морфологических признаков классического синдрома [10,14]. Трудности диагностики связаны с тем, что функции яичников, надпочечников, гипоталамуса и гипофиза тесно переплетены друг с другом, и поражение любого из этих отделов половой системы женщины не может не оказывать влияния на состояние других ее звеньев и в итоге — на функциональное состояние репродуктивной системы в целом. Поэтому в клинической практике почти не встречается изолированных нарушений функции яичников, надпочечников или гипоталамо-гипофизарной системы, а обычно имеет место преимущественное нарушение функции одной эндокринной железы в сочетании с более или менее выраженными нарушениями других сопряженных функций. В результате возникают затруднения как в диагностике первопричины СПКЯ, так и особенно в уточнении клинико-патогенетического варианта заболевания. [9].

Известно, что период полового созревания критический в жизни девочки, на фоне которого генетические и средовые факторы способствуют манифестации различных нейроэндокринных синдромов. Именно в это время появляются первые симптомы СПКЯ и усугубляются с течением времени [24].

Среди многочисленных биохимических манифестаций СПКЯ наиболее частой является яичниковая гиперандрогения (ГА), выяснение причин которой является центральным звеном в понимании патогенеза синдрома и его последствий [18,22].

Яичниковая ГА, обуславливающая при СПКЯ основные клинические проявления, связана с повышением уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) в результате нарушения циркального ритма выделения гонадотропин-рилизинг гормона (ГРГ) и гонадотропинов. Возникает относительная недостаточность фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) за счет нарушения соотношения ЛГ/ФСГ (более 2,5). Повышенное влияние ЛГ на яичники вызывает гиперпродукцию андрогенов клетками теки с их одновременной гиперплазией. Относительно низкий уровень ФСГ приводит к снижению ФСГ-зависимой ароматазы. В результате клетки гранулезы теряют способность к ароматизации андрогенов в эстрогены. ГА препятствует нормальному фолликулогенезу и способствует кистозной атрезии фолликулов. Отсутствие роста и созревания фолликулов еще больше ингибирует секрецию ФСГ. Избыток андрогенов в периферической ткани подвергается конверсии в эстрон, повышение уровня которого приводит к гиперсенсбилизации гонадотрофов к гонадолиберину и стимуляции выброса гонадолиберина [14,19,20,29,35].

Кроме того, для гормонального статуса женщины с СПКЯ характерно увеличение уровня общего и свободного тестостерона (Т) при нормальном содержании дегидроэпандростерона сульфата (ДГЭАС) и 17-гидропрогестерона (17-ОНП), а также снижение в крови половых стероидов, связывающих глобулины (ПССГ) [9].

Основные клинические проявления СПКЯ, обусловленные ГА, следующие: нарушения менструального цикла, характеризующиеся нерегулярным менструальным циклом, редкими менструациями, дисфункциональными маточными кровотечениями (нарушения цикла начинаются с менархе и не имеют тенденции к нормализации); бесплодие, обычно являющееся результатом хронической ановуляции или олигоовуляции; гирсутизм (развивается постепенно с периода менархе); жирная кожа, появление угревой сыпи на лице и другие симптомы себореи; понижение тембра голоса; андрогенная алопеция; акантоз; депрессия, раздражительность, нервозность, агрессивность [18,24]. В результате длительного избытка эстрогенов, не сбалансированного адекватными прогестероновыми влияниями, возникает утолщение, гиперплазия эндометрия, что обуславливает наличие у женщин с СПКЯ повышенного риска развития аденокарциномы эндометрия, маточного кровотечения, фиброзно-кистозной мастопатии и рака молочных желез [9].

Гормонального дисбаланса приводит к изменению структуры яичников: двухстороннее увеличение их размера в 2-6 раз, гиперплазия стромы и клеток тека с участками лютеинизации, наличие множества (более 10) кистозно-атрезирующихся фолликулов диаметром 5-8 мм, расположенных под капсулой в виде «жемчужного ожерелья», утолщение капсулы яичников [14].

Метаболические нарушения при СПКЯ характеризуются дислипидемией с преобладанием липопротеинов атерогенного комплекса (повышение уровня холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП) и снижением ЛПВП [8]. В ряде проведенных исследований установлено, что наличие метаболических нарушений у женщин с СПКЯ является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [4,8]. Так, L. Dahlgren и соавт. (1992) в большом проспективном исследовании определили, что у женщины с СПКЯ риск развития инфаркта миокарда повышен в 7,4 раза.

Исследования последних лет показали, что важную роль в развитии СПКЯ играет инсулинорезистентность (ИР) — уменьшение утилизации глюкозы периферическими тканями [23]. Причины ИР до конца не изучены, но предполагается, что в ее развитии принимает участие множество факторов, среди которых важная роль отводится генетическим нарушениям. Изучение семейного анамнеза показало, что у некоторых родственников первой степени родства с СПКЯ, включая братьев, имеется инсулинорезистентность, что подтверждает наличие генетического дефекта при СПКЯ [35]. Кроме того, андрогены изменяют структуру мышечной ткани в сторону превалирования мышечных волокон II типа, менее чувствительных к инсулину, что обуславливает ИР. В результате возникает компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ), при которой патологически повышенный уровень инсулина в крови приводит к гиперстимуляции яичников и повышению секреции яичниками стероидных гормонов, преимущественно андрогенов [14].

Известно также, что в 50-70% случаев СПКЯ сочетается с ожирением, которое может иметь как универсальный характер, так и развиваться по мужскому типу («паукообразное» или «в форме яблока» ожирение, при котором основная масса жировой ткани концентрируется внизу живота и в брюшной полости) [10,21]. Жировая ткань играет определенную роль в развитии ГА, так как в условиях ИР и ГИ усиливается синтез андрогенов в адипоцитах и соответственно превращение (ароматизация) тестостерона в эстрадиол и андростендиона в эстрон. Этот процесс имеет автономный характер, не зависит от гонадотропной стимуляции. Таким образом, жировая ткань является источником андрогенов и эстрогенов (в основном эстрогена) внегонадного происхождения [14].

В целом, наличие ожирения всегда ассоциируется с более выраженным проявлением симптомов СПКЯ. Кроме того, как показано в работе Л.Д. Оразмурадовой

и соавт. (2009), наличие у женщины СПКЯ и ожирения является фактором высокого риска развития гипертонической болезни и сахарного диабета 2-го типа.

До настоящего времени нет единой точки зрения о том, что первично — ГА или ГИ. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что проведение антиандрогенной терапии, нормализует уровень яичниковых андрогенов в сыворотке крови больных СПКЯ, однако не оказывает существенного влияния на состояние ИР, в то время как коррекция ГИ может способствовать снижению содержания основных яичниковых андрогенов [22].

На сегодняшний день некоторые исследователи предполагают отсутствие взаимной обусловленности и причинно-следственной связи между ИР и ГА. Есть мнение, что эти патологические состояния развиваются и существуют параллельно, взаимно осложняя течение друг друга [17,24]. Они возникают при усилении активности цитохрома P450c17 α , который регулируется одним универсальным геном CYP17 10-й хромосомы и пересекаются, манифестируя при СПКЯ. В структуру цитохрома P450c17 α , регулирующего синтез стероидных гормонов в надпочечниках и половых железах, и в состав инсулинового рецептора (его В-субъединицы) входит аминокислота серин. В условиях избыточного фосфорилирования серина снижается чувствительность инсулиновых рецепторов, то есть развивается ИР. С другой стороны, избыток серина влияет на активность стероидогенного цитохрома, вызывая его повышение и опосредованно приводя к манифестации ГА [14,15].

Таким образом, принимая во внимание некоторые изложенные аспекты патогенеза СПКЯ можно предположить мультифакторную природу данной патологии, в развитии которой определенную роль играют как генетические дефекты, так и неблагоприятные факторы внешней среды. Последние, в свою очередь, влияют на экспрессию генов, обуславливая генетический полиморфизм СПКЯ [21].

К предрасполагающим факторам, наличие которых повышает риск развития синдрома, относятся: наследственные (наличие СПКЯ у близких родственников), хронические инфекционные заболевания (особенно патология ЛОР-органов), наличие в анамнезе женщины абортов, выкидышей, черепно-мозговые травмы, нейроинфекции, психоэмоциональное напряжение, психические травмы, стрессы, хронические рецидивирующие воспалительные заболевания внутренних половых органов (хронический сальпингит), эндокринные нарушения (болезнь или синдром Иценко-Кушинга, гипоталамический синдром, гиперпролактинемия, ожирение) [22,31].

В условиях постоянного поиска причин развития данного синдрома особое значение приобретает определение молекулярно-генетических маркеров СПКЯ. В настоящее время исследован ряд генов, мутации в которых с определенной степенью достоверности могут служить диагностическим критерием СПКЯ. Это гены, контролирующие метаболические процессы обмена глюкозы и, соответственно, обуславливающие развитие состояния ГИ и ИР; гены, отвечающие за синтез, превращение в активную форму и транспорт стероидных гормонов, а также индивидуальную чувствительность периферических тканей к андрогенам [1].

Отдельные представители суперсемейства цитохрома P 450, кодируемые соответствующими генами, не только обеспечивают 1 фазу детоксикации ксенобиотиков в организме, но и принимают непосредственное участие в процессе синтеза и транспортировки стероидных гормонов [11]. Изменение активности гена приводит к увеличению или снижению активности кодируемого им фермента. Так, ген CYP11A, расположенный на длинном плече 15-й хромосомы (участок 15q24), кодирует фермент, отщепляющий боковую цепь и лимитирует скорость реакции образования прегненолона из холестерина в яичниках и надпочечниках. Повышенная активность данного гена была отмечена при наличии

определенных нуклеотидных последовательностей в его промоторной области. Одним из двух основных вариантов полиморфизма промоторной области гена CYP11A является наличие разного количества пентануклеотидных повторов TTTTA, начиная с позиции -528. Основными вариантами, наблюдаемыми в популяции являются варианты 216R, 226R, 236R и 241R. Оказалось, что повышенная продукция андрогенов наблюдается при наличии всех полиморфных вариантов, кроме 216R и ассоциируется с повышением риска развития СПКЯ у женщин [25,30].

Ген CYP19A1 (хромосома 15q21.2) отвечает за синтез фермента ароматазы, который катализирует последнюю стадию синтеза эстрогенов (превращение андрогенов андростендиона и тестостерона в эстрогены эстрон и эстрадиол соответственно). Вариации гена CYP19 у пациенток с СПКЯ могут ассоциироваться с активацией в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники-яичники и развитием абдоминального ожирения [26], а также с ГА, не связанной с ИР [36].

Ген CYP17, локализованный на 10 хромосоме, кодирует фермент 17-альфа-гидроксилазу. Было высказано предположение, что аллель A2 обладает усиленной скоростью транскрипции. Следовательно, у его носителей может наблюдаться повышение активности фермента и, соответственно, образования стероидов. Впервые подобное изменение было выявлено при поликистозе яичников и преждевременном облысении у мужчин [34].

Гены CYP3A4 и CYP3A5, расположенные на хромосоме 7q22.1, кодируют ферменты, которые также играют важную роль в метаболизме стероидных гормонов [25] и изменение их активности, наряду с другими ферментами системы цитохрома P 450, вероятно, обуславливает развитие процессов, лежащих в основе СПКЯ.

Ферменты глутатион-S-трансферазы (GST), обеспечивающие 2 фазу детоксикации ксенобиотиков в организме, способны к прямому связыванию со стероидными гормонами, что позволяет им участвовать в их транспортировке [11,12]. Отдельные GST полиморфны, и некоторые аллельные варианты их генов обуславливают снижение активности ферментов, что, вероятно, приводит к изменению содержания стероидных гормонов в организме.

Глутатион-S-трансферазы $\theta 1$ (GSTT1), $\mu 1$ (GSTM1) и $\pi 1$ (GSTP1) представляют наибольший интерес. Известны делеционные, или «нулевые», аллели генов GSTT1 (локализован в локусе 22q11.2) и GSTM1 (локализован в локусе 1p13.3), которые определяют невозможность экспрессировать белок. Ген GSTP1 имеет несколько полиморфизмов. Для него характерен генетический полиморфизм GSTP1A, GSTP1B, GSTP1C. Аллельный вариант GSTP1A является нормальным. Мутантные сочетания аллелей A/B, B/B, B/C гена GSTP1 кодируют ферменты с пониженной активностью GSTP1. Некоторые полиморфные варианты гена GSTP1 ассоциированы с повышенным риском развития различных форм рака и мультифакториальных заболеваний женской репродуктивной сферы, возможно и СПКЯ [5].

Ген N-ацетил-трансферазы II типа (NAT2) кодирует аминокислотную последовательность цитозольного фермента NAT2, который также участвует во 2 фазе метаболизма ксенобиотиков — детоксикации посредством ацетилирования. Широко распространенные

полиморфизмы в гене NAT2 определяют различную активность реакции N-ацетилирования. В зависимости от вариантов активности последнего всех людей можно разделить на две группы — медленных (МА) и быстрых (БА) ацетиляторов [5]. В литературе имеются сведения о корреляции статуса ацетилирования с развитием многих заболеваний, в том числе гинекологической патологии [7].

Ген SHBG кодирует глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), осуществляющий перенос андрогенов в связанном виде из источника их продукции к месту назначения. При наличии неблагоприятного генотипа происходит снижение уровня ГСПГ, что приводит к повышению уровня свободного Т и, соответственно, к ГА, характерной для СПКЯ [9].

Ген AR (рецептор андрогенов) располагается на длинном плече X хромосомы (Xq12-13) и участвует в реализации действия андрогенов на уровне клетки (связывает биологически активный андроген — дигидротестостерон). Ассоциация полиморфизма гена AR с СПКЯ обусловлена наличием «коротких» (менее 22 повторов) вариантов данного гена, наличие которых приводит к изменению чувствительности периферических тканей к андрогенам [30].

ГИ и ИР, как одно из звеньев патогенеза СПКЯ, могут развиваться у носителей отдельных полиморфных генов, таких как INS, PPAR γ 2 и др. [29]

Ген INS расположен на 11 хромосоме в участке 11p15.5. В зависимости от числа tandemно повторяющихся единиц размером 14-15 п.н. аллели полиморфизма VNTR гена INS подразделяют на 3 класса. У носителей аллелей класса III отмечается повышенная секреция инсулина в связи с усиленной экспрессией гена, что приводит к ГИ, при которой стимулируется избыточный синтез стероидных гормонов в яичниках, преимущественно андрогенов. Таким образом, у женщин носительство данных аллелей предрасполагает к развитию СПКЯ [1,30].

Ген PPAR γ 2 располагается на коротком плече третьей хромосомы (3p25) и кодирует рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом (РАПП). РАПП регулирует энергетический, жировой и углеводный обмен. Повышение его активности предрасполагает к развитию ИР и, как следствие, ГИ [33].

Изменения в структуре одного или нескольких из этих генов могут вызвать развитие тех или иных клинических симптомов, характерных для СПКЯ, разнообразие которых объясняется взаимодействием между ключевыми генами и внешними факторами [1].

Таким образом, несмотря на огромный интерес исследователей и долгую историю изучения, СПКЯ остается одной из самых непознанных гинекологических проблем. В многочисленных исследованиях, посвященных данной проблеме, было определено участие в развитии синдрома как генетических нарушений, так и внешних воздействий на организм. При этом первопричина, запускающая каскад патологических процессов, остается до конца не выясненной. Успехи молекулярной диагностики позволяют надеяться, что будет найден полиморфный ген, или группа генов, характерная для СПКЯ, что расширит представления о патогенезе развития данного синдрома и ляжет в основу дальнейшего его изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е.Н., Веснина А.Ф., Семичева Т.В. и др. Особенности клинических проявлений синдрома поликистозных яичников с учетом наличия у больных полиморфизма в гене инсулина INS VNTR // Проблемы репродукции. — 2008. — №1. — С. 49-55.
2. Андреева Е.Н., Дедов И.И., Карнова Е.А. и др. Консервативная терапия (стимуляция овуляции) синдрома поликистозных яичников // Лечащий врач. — 2010. — №4. — С. 60-67.
3. Андреева Е.Н., Карнова Е.А., Шмелёва О.О. и др. Влияние инсулина на функцию яичников // Проблемы репродукции. — 2005. — №4. — С. 27-34.
4. Блинова И.В., Чернуха Г.Е., Карнов Ю.А. и др. Особенности функционального состояния эндотелия у женщин с синдромом поликистозных яичников // Кардиология. — 2008. — №1. — С. 57-61.
5. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. — СПб.: Н-Л, 2009. — 527 с.

6. Дворянский С.А., Захарова Н.Н. Синдром поликистозных яичников // Вятский медицинский вестник. — 2010. — №2. — С. 3-8.
7. Дегтярева Ю.А., Иващенко Т.Э., Насыхова Ю.А. и др. Особенности полиморфизма гена NAT-2 у пациенток с пролапсом тазовых органов // Журнал акушерства и женских болезней. — 2009. — Т. 8, №3. — С. 12-16.
8. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Чеботникова Т.В. и др. Распространенность и клиническая картина поликистозных яичников в популяции Москвы // Проблемы эндокринологии. — 2010. — №4. — С. 3-8.
9. Дрыгина Л.Б., Зеленина Н.В. Проблемы лабораторной диагностики синдрома поликистозных яичников // Клиническая лабораторная диагностика. — 2008. — №3. — С. 3-9.
10. Кирмасова А.В., Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р. Клинико-лабораторные фенотипы у пациенток молодого возраста с синдромом поликистозных яичников // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — №2. — С. 52-55.
11. Кукуес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В. и др. Клиническая фармакогенетика. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 248 с.
12. Кулинский В.И. Обезвреживание ксенобиотиков // Соросовский образовательный журнал. — 1999. — №1. — С. 8-12.
13. Курбанова Д.Ф., Маммедгасанов Р.М., Гусейнова Н.Ф. Принципы терапии пациенток с синдромом поликистозных яичников и заболеваниями щитовидной железы // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2009. — Т.8, №1. — С. 22-24.
14. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. — М., 2006. — 316 с.
15. Озолина Л.А., Патрушев Л.И., Колтунова А.А. и др. Роль и перспективы молекулярно-генетических методов исследования при синдроме гиперандрогении // Гинекология. — 2009. — №1. — С. 24-26.
16. Оразмурадова Л.Д., Оразмурадов А.А., Паенди Ф.А. и др. Бесплодие и синдром поликистозных яичников // Акушерство и гинекология. — 2009. — №6. — С. 58-60.
17. Ромер Т.Е., Грицюк И.И. Нарушения синтеза гормонов коры надпочечников // Клиническая эндокринология и эндокринная хирургия. — 2003. — №2. — С. 3-24.
18. Саидова Р.А., Арутюнян Э.М., Першина Е.В. и др. Основные принципы лечения больных с различными формами гиперандрогении // Журнал акушерства и женских болезней. — 2009. — Т. 8, №1. — С. 84-91.
19. Уварова Е.В. Возможности применения комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме при лечении синдрома поликистозных яичников // Проблемы репродукции. — 2006. — Т. 12, №4. — С. 73-78.
20. Уварова Е.В., Болдырева Н.В. Проблема гиперпролактинемии и гормональная контрацепция // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2006. — №1. — С. 55-70.
21. Уварова Е.В., Григоренко Ю.П. Актуальные вопросы синдрома поликистозных яичников // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2007. — №6. — С. 41-61.
22. Чеботникова Т.В., Холодова Ж.Л. Синдром поликистозных яичников: Учебно-методическое пособие. — М., 2008. — С. 41-43.
23. Чернуха Г.Е., Валуева Л.Г., Старосельцева Л.К. и др. Гетерогенность гиперинсулинемии и ее роль в патогенезе синдрома поликистозных яичников // Проблемы репродукции. — №5. — 2003. — С. 19-22.
24. Шилин Д.Е. Синдром гиперандрогении: современные подходы к диагностике и новые технологии терапии // Лечащий врач. — 2003. — №10. — С. 36-39.
25. Anzenbacher P., Soucek P., Anzenbacherov E., et al. Presence and activity of cytochrome P450 isoforms in minipig liver microsomes. Comparison with human liver samples // Drug. Metab. Dispos. — 1998. — Vol. 26. — P. 90-93.
26. Baghaei F., Rosmond R., Westberg L., et al. The CYP19 gene and associations with androgens and abdominal obesity in premenopausal women // Obes. Res. — 2003. — Vol. 11. — №4. — P. 578-585.
27. Consensus on treatment related to polycystic ovary syndrome. The Thessaloniki ESHRE/ASRM — Sponsored PCOS Consensus Group // Hum. Reprod. — 2008. — Vol. 23. — №3. — P. 462-477.
28. Dahlgren L.O., Diwan V.K., Tomson G., et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 1992. — Vol. 71. — №8. — P. 599-604.
29. Dunaif A. Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. — 2006. — Vol. 86. — №1. — P. 13-14.
30. Franks S., Gharani N., McCarthy M. Candidate genes in polycystic ovary syndrome // Hum. Reprod. — 2001. — Vol. 7. — P. 405-410.
31. Franks S., McCarthy M., Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors // Int. J. Androl. — 2006. — Vol. 2. — №1. — P. 278-285.
32. Gaikovitch E.A. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2003. — Vol. 59. — P. 303-312.
33. Hahn S., Fingerhut A., Khomtsov U., et al. The peroxisome proliferator activated receptor gamma Pro12Ala polymorphism is associated with a lower hirsutism score and increased insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome // Clin. Endocrinol. — 2005. — Vol. 62. — №5. — P. 573-579.
34. Moran C., Huerta R., Conway-Myers B., et al. Altered autophosphorylation of the insulin receptor in the ovary of a woman with polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. — 2001. — Vol. 75. — №3. — P. 625-628.
35. Norman R.J., Masters S., Hague W. Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. — 1996. — Vol. 66. — P. 942-947.
36. Petry C.J., Ong K.K., Michelmore K.F., et al. Association of aromatase (CYP 19) gene variation with features of hyperandrogenism in two populations of young women // Hum. Reprod. — 2005. — Vol. 20. — №7. — P. 1837-1843.

Информация об авторах: Шулунов Станислав Семенович — м.н.с., 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. тел. р.(3952) 20-73-67, тел. сот. 89501266862, e-mail: shulunov.stas@mail.ru
Шенин Владимир Анатольевич — д.б.н., заведующий лабораторией,
Колесникова Любовь Ильинична — член-корр. РАМН, д.м.н., профессор, директор
Лябыгина Альбина Владимировна — д.м.н., заведующая лабораторией
Сутурина Лариса Викторовна — д.м.н., профессор, руководитель отдела
Большакова Светлана Евгеньевна — м.н.с., e-mail: bolgleb@mail.ru

© ГЭРЭЛЭЭ Х., БАЙКОВ В.В. — 2011
УДК: 616.329-006.6

ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА РАКА ПИЩЕВОДА

Хатанбаатар Гэрэлээ, Вади Валентинович Байков

(Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, ректор — д.м.н., проф., кафедра патологической анатомии, зав. — д.м.н., проф. М.Г. Рыбакова)

Резюме. В обзоре представлены современные представления о раке пищевода. Особое внимание уделено вопросам этиологии и факторов риска данного заболевания.

Ключевые слова: этиология, факторы риска, рак пищевода.

ETIOLOGY AND RISK FACTORS OF ESOPHAGEAL CANCER

Kh. Gerelee, V.V. Baikov
(St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov)

Summary. The modern ideas of esophageal carcinoma have been presented in the paper. The special attention is paid to the problems of etiology and risk factors of the present disease.

Key words: etiology, risk factors, esophageal cancer.

Рак пищевода (РП) — злокачественная опухоль пищевода, исходящая из эпителиальной ткани. РП представляет собой агрессивную по течению и прогнозу злокачественную эпителиальную опухоль человека. РП занимает 6 место в структуре смертности от злокачественных опухолей в мире. По данным IARC — Международного агентства по изучению рака (Лион, Франция) — ежегодно на планете РП заболевает 0,4 млн., умирает — 0,3 млн. Прогноз этого рака является плохим с пятилетней выживаемостью не выше 10% [24].

РП примерно в 3 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Так, с 1963 по 2003 г. было зарегистрировано 2085 случаев РП из которых 1534 мужчин и 551 женщин [11]. Однако в в районах с высокой частотой заболевания раком пищевода уровень заболеваемости как женщин так и мужчин почти одинаковы [21,25]. Заболевание раком пищевода увеличивается с возрастом, самая высокая частота заболевания приходится от 40 до 60 лет [3].

Распространение РП широко варьирует в зависимости от географического положения. Существует зона особенно высокой заболеваемости — так называемый азиатский раковый пояс, который простирается от южного побережья Каспийского моря на западе до Северного Китая на востоке и захватывает Северный Иран, Среднюю Азию, Афганистан, часть Сибири и Монголию. На сегодняшний день регионы с высокой частотой заболеваемости раком пищевода включает: Китай 21 случаев на 100.000, Южная Америка 13 случаев на 100.000, Западная Европа 11 случаев на 100.000, Южная Африка 10 случаев на 100.000, Япония 9 случаев на 100.000 [22], Монголия 10 случаев на 100.00 населения [2]. В России заболеваемость этим онкологическим новообразованием в 2005 году составила 7.39 случая на 100 000 населения [6].

К наиболее часто выделяемым факторам риска, которые анализируются в различных эпидемиологических исследованиях, относится употребление алкоголя в сочетании с курением. В исследовании F. Chang (1992), было доказано, что длительное курение увеличивает риск развития плоскоклеточного РП в 5 раз, тогда как у пациентов, куривших более 20 лет, но бросивших, риск остается увеличенным в три раза. У лиц, употребляющих крепкие алкогольные напитки, риск развития плоскоклеточного РП увеличивается в 3 раза [9].

Другим фактором риска, характеризующим предрасположенность к развитию аденокарциномы пищевода и поэтому часто рассматриваемым в литературе, как облигатный предрак, является пищевод Барретта. Эта патология наиболее часто развивается в дистальных отделах органа, на фоне замещения нормального многослойного плоского эпителия метаплазированным желудочным эпителием с бокаловидными клетками — цилиндрической метаплазия слизистой пищевода. До конца этиологии развития пищевода Барретта не известна. Наиболее распространенной и признанной на сегодняшний день является гипотеза замещения плоского эпителия железистым цилиндрическим желудочным эпителием на фоне желудочно-пищеводного рефлюкса [27].

В последнее время также широко исследовалась связь различных медицинских препаратов и риск развития аденокарциномы пищевода. К факторам риска развития аденокарциномы пищевода относятся лекарственные препараты, расслабляющие нижний пищеводный сфинктер и, как следствие, увеличивающие желудочно-пищеводный рефлюкс [19].

В ряде исследований, проведенных в Китае, Иране, Средней Азии, выявлено, что высокий риск развития рака пищевода связан с недостаточным потреблением пищи, богатой витаминами. Кроме того, возможными факторами риска в этих регионах являются: потребление чрезмерно горячего чая, опия, маринованных и соленых овощей, пищи, в которой ввиду неправильного хранения часто образуются грибы, в том числе и канцерогенные, а также канцерогенные нитрозамины в пище и в воде [10].

Ряд генетических нарушений связывают с возникновением рака пищевода, включая изменения в хромосомах 3p, 5q, 9, 13p, 17q, 18q, 25.

Тилоз, или локальная пальмарноплантарная кератодермия — редкое наследственное заболевание, передающееся из поколения в поколение аутосомнодоминантным путем. У этих больных отмечается аномальный плоский эпителий слизистой оболочки пищевода. Риск развития РП на фоне эзофагита у этих больных в 5-10 раза выше, чем в обычной популяции. При этом в аномальном эпителии у больных РП, развившемся на нормальной слизистой оболочке, был найден ген 17q25.

Синдром Пламмера-Винсона характеризуется хроническим эзофагитом на фоне недостаточности железа, фиброзом стенки пищевода, дисфагией в дальнейшем с гиперкератозом слизистой оболочки рта, глотки и пищевода. Примерно у 10% этих больных развивается РП. Патогенез рака при этом заболевании неясен. Предполагают, что в основе его развития лежит эзофагит, развивающийся на фоне хронического дефицита железа и травматизации слизистой оболочки ригидного, фиброзированного участка пищевода.

При ожоговых стриктурах риск развития РП возрастает в несколько раз через 20-30 лет. Механизм его развития также связан с хронической травмой слизистой оболочки в области стриктуры.

Ахалазия — идиопатическое расстройство моторики пищевода, характеризующееся увеличением давления в нижней трети на фоне неполного расслабления кардиального жома и мышц нижней трети пищевода. У этих пациентов риск развития РП увеличивается в 16-20 раз. Средний срок развития РП с момента появления симптомов ахалазии равен 15-17 лет. Злокачественная трансформация слизистой оболочки развивается в дилатированном участке на фоне хронического раздражения не эвакуируемой пищей [6].

Высок риск злокачественной трансформации лейкоплакий слизистой оболочки пищевода. Большинство исследователей рассматривают лейкоплакию как предрак. Следует отметить, что эзофагиты лейкоплакия пищевода часто встречаются у лиц, страдающих хроническим атрофическим гастритом [3].

Некоторые авторы считают, что расовая принадлежность также имеет важную роль в развитии РП, так в Америке у негров РП встречается в 3 раза чаще, чем у людей, принадлежащих к белой расе [7].

Особое значение в развитии РП играют вирусы. С середины 1970-х годов, когда было высказано предположение, что вирус папилломы человека (ВПЧ) являются этиологическим агентом рака шейки матки, эта область вирусологии и онкологии стремительно развивается. С одной стороны это привело к твердым доказательствам участия ВПЧ в возникновении данной формы рака, с другой — способствовало стремительному прогрессу в анализе не только вирусов этой группы, но и механизмов превращения нормальной клетки в опухолевую под действием этих вирусов. Известно более 120 типов ВПЧ

человека. Одной из наиболее характерных особенностей вирусов этой группы является отсутствие адекватной чувствительной клеточной модели для их размножения. Поэтому подавляющее большинство различных типов ВПЧ идентифицированы на основании выявления в зараженных клетках вирусной ДНК, последующего ее клонирования и секвенирования. Фактически все ВПЧ можно условно разделить на две большие группы, которые ассоциируются либо с кожей, либо со слизистыми оболочками. Наиболее типичными проявлениями инфекции кожи являются доброкачественные бородавки, а слизистых оболочек — предраковые и раковые поражения шейки матки. Последовательности ВПЧ выявлены в 90% случаев рака шейки матки, а также в опухолях некоторых других локализаций (ротовая полость, носоглотка, пищевод и в конъюнктиве глаза), но при этом частота выявления ВПЧ в этих опухолях была существенно ниже — от 10 до 30%. Также папилломовирусы разделяют на 2 большие группы риска: высокий и низкий. К высоким относятся вирусы тип 16,18 являющиеся причиной раковых заболеваний, низкий риск тип 6,11,33, ассоциирующихся с доброкачественными процессами [25]. Еще в 1970 году были опубликованы работы Субак Шарпа, в котором было установлено, что ВПЧ имеют нуклеотидное строение и состав, во многом сходные с составом тканей человека и животных. Эта схожесть создает почву для объединения ДНК вируса и клеток и лежит в основе онкогенности вирусов [13].

Первые о взаимосвязи ВПЧ с раком пищевода высказал мнение S. Syrjanen в 1982 году. Он исследовал 60 больных с плоскоклеточной карциномой пищевода и по морфологической характеристике определил 40% выявление ВПЧ. Впоследствии были высказаны много предположений, как подтверждающих, так и опровергающих эту версию [26].

R. Hille и соавт. в 1986 году иммуногистохимически выявил ВПЧ в раке пищевода у больных из Южной Африки. В своих исследованиях T. Matsha, R. Erasmus и соавт. (2002) отметили, что потенциальная роль ВПЧ в развитии РП возникает в результате гистологических изменений в слизистой больных с РП, наличием антигенов ВПЧ в опухолях. В Китае с помощью иммуногистохимии и гибридизации *in situ* были исследованы 82 больных с РП и 40 случаев с образцами нормального пищевода. Результаты показали, что папилломовирусная инфекция ассоциируется с РП и был сделан вывод о том, что папилломовирусная инфекция может быть играет важную роль в развитии плоскоклеточной карциномы пищевода [29].

В Китае была проведена баллонная цитология в регионе с высокой частотой заболевания РП. В исследованиях F. Chang и соавт., были обследованы 80 пациентов на наличие папилломы вируса типа 11, 16,18 и были найдены в 22% в нормальной цитологии, 72% в цитологиях с дисплазией, 67% в цитологиях с плоскоклеточным раком пищевода. По данным W. Li и соавт., методом ISH и PCR были исследованы 138 добровольцев из села с высокой частотой заболеваемости на наличие HPV типа 16. В нормальной цитологии были выявлены 21%, в цитологиях с диспластическим изменением 80% и 100% в цитологиях с плоскоклеточным раком пищевода. В результате чего, были сделаны выводы о том, что папилломовирусная инфекция может быть играет главную роль в развитии РП [18].

По данным F. Chang и соавт. (1993), были найдены ДНК папилломовируса в 23% больных с РП [9], такие

же данные были получены в результате исследования в Австралии J. Kulsli и соавт. (1986) распространение от 23% до 50%. T. Matsha и соавт. в своих исследованиях выявил HPV39, который раньше не связывали с РП [20]. Согласно последовательности, по филогенетической классификации, HPV 39 близко родственный с HPV 16 классифицируется с HPV 45 в группе с высоким риском. Были проведены исследования на выявление HPV в Южной Африке и были найдены субтипы 11,16,39 и 52. У 46% исследованных больных и диагностированных, как плоскоклеточная карцинома пищевода были выявлены ВПЧ. Таким образом, в Южной Африке папилломовирусная инфекция может быть играет важную роль в развитии рака пищевода.

Особые значения имеют исследования, в которых не найдена взаимосвязь HPV с РП. По данным Guo-Fu Gao и соавт., были сделаны перекрёстный анализ взаимосвязи папилломовирусной инфекции с плоскоклеточным раком пищевода, где были сделаны результаты, что данная инфекция не играет большую роль в развитии плоскоклеточного рака пищевода в исследованном им регионе Китая.

По данным R.E. White и соавт., в юго-западной Кении вирус папилломы человека не играет важную роль в развитии плоскоклеточного рака пищевода, были исследованы 29 образцов, взятых из пищевода с диагнозом плоскоклеточный рак и были исследованы с помощью полимеразной цепной реакции на наличие вируса и 27 пробах не были обнаружены вирус папилломы человека.

Farin Kamahgar и соавт., (2006) обнаружили, что HPV16,18,73 не играют большой роли в этиологии рака пищевода и желудка в районе Linxian, Китай. Исследования проводились серологическими способами в крови обнаруживали вирусы папилломы человека.

Dillner и соавт., Bjorge и соавт. и Han и соавт. также серологическим способом определили сильную зависимость между серопозитивным HPV 16 и плоскоклеточной карциномой пищевода (2006). В противоположность, 2 ретроспективных исследования проведенных в Европе не нашли сильной зависимости между HPV 16 и риском развития плоскоклеточной карциномы пищевода.

По данным Guo-Fu Gao и соавт., по результатам перекрёстного анализа взаимосвязи папилломовирусной инфекции с плоскоклеточным раком пищевода, было установлено, что данная инфекция не играет большую роль в развитии плоскоклеточного рака пищевода в исследованном им регионе Китая.

Но эти разногласия объясняются рядом факторов, таких как недостаточно чувствительных методов исследования, также таких как разным уровнем инфекции в разных странах регистрируется по-разному, например, в странах как Индия, в единичных странах Азии с высоким уровнем заболевания раком пищевода, нахождение данного вируса было до 67% (R.C. Sobti et. al., 2001), в то время в западных странах как Франция (R. Benamouzing, et. al., 1995), Словения [23], Швеция (Lagergren J., et al., 1999), Бельгия [16] и Финляндии [8] уровень папилломовирусной инфекции равнялось нулю.

Таким образом, развитие РП нельзя рассматривать только в аспектах вирусной инфекции, рак пищевода развивается на фоне многих факторов, таких как алкоголь, курение и географическое расположение, возраст, пол, где эти факторы должны рассматриваться в совокупности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бардов П.В., Коржова Т.П., Шевченко Е.П. Онкология кожи. История. Вопросы классификации онкогенеза. Перспективные методы терапии. // Дерматология. — 2007. — №3. — С. 65-68.
2. Нямдаваа Н., Гэрэлээ Х., Амартрвшин А. Рак пищевода в Монголии. // Монгольская онкология. — 2006. — №4. — С. 33-36.

3. Скворцов М.Б. Рак пищевода: хирургическое лечение. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2011. — Т. 103. №4. — С. 21-30.
4. Скворцов М.Б., Шулиновский В.П., Кожевников М.А. и др. Рак пищевода: функциональные результаты субтотальной резекции с пластикой целым желудком и пути их оптимизации

- // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2011. — Т. 104. №5. — С. 115-125.
5. Современные представления о паренхиматозно-стромальных взаимоотношениях при предраках и раках различной локализации и их клиническое значение. Сборник научных трудов. — Смоленск, 1983. — С.77-78.
 6. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. — С. 334-335.
 7. Brown L.M., Hoover R., Silverman D., et al. Excess incidence of squamous cell esophageal cancer among US Black men: role of social class and other risk factors. // *American Journal of Epidemiology*. — 2001. — V. 153. — P. 114-122.
 8. Chang F., Janatuinen E., Pikkarainen P., et al. Esophageal squamous cell papillomas. Failure to detect human papillomavirus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction. // *Scand J Gastroenterol*. — 1991. — V. 26. — P. 535-543.
 9. Chang F., Syrjanen S., Wang L., Syrjanen K. Infections agents in the etiology of esophageal cancer. // *Gastroenterology*. — 1992. — V. 103. — P. 1336-1348.
 10. Franceschi S., Bidoli E., Negri E., et al. Role of macronutrients, vitamins and minerals in the aetiology of squamous-cell carcinoma of the oesophagus. // *International Journal of Cancer*. — 2000. — V. 86. — P. 626-631.
 11. Gong T.Q., Jiang Y.G., Wang R.W., et al. Analysis of postoperative 89 complications and cause of death for carcinoma of esophagus. // *Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg*. — 2005. — V. 12(3). — P. 173-178.
 12. He Y.T., Hou J., Chen Z.F., et al. Study on the esophageal cancer incidence and mortality rate from 1974-2002 in Cixian, China. // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. — 2006. — V. 27(2). — P. 127-131.
 13. Heino P., Eklund C., Fredriksson-Shanazarian V., et al. Association of serum immunoglobulin G antibodies against human papilloma virus type 16 capsids with anal epidermoid carcinoma. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1995. — V. 87. — P. 437-440.
 14. Hemminki K., Jiang Y., Dong C. Second primary cancers after anogenital, skin, esophageal and rectal cancers: etiological links? // *Int J Cancer*. — 1995. — P. 294-298.
 15. Lagergren J., Wang Z., Bergstrom R., et al. Human papillomavirus infection and esophageal cancer: a nationwide seroepidemiologic case-control study in // Sweden. *J Natl Cancer Inst.* — 1999. — V. 91. — P. 156-162.
 16. Lambot M.A., Haot J., Peny M.O., et al. Evaluation of the role of human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma in Belgium. // *Acta Gastroenterol Belg*. — 2000. — V. 63. — P. 154-156.
 17. Lepage C., Bouvier A.M., Manfredi S., et al. Trends in incidence and management of esophageal adenocarcinoma in a well defined population. // *Gastroenterol Clin Biol*. — 2005. — V. 29(12). — P. 1258-1263.
 18. Li W., Ding F., Zhang L., et al. Overexpression of stefin A in human esophageal squamous cell carcinoma cells inhibits tumor cell growth, angiogenesis, invasion, and metastasis. // *Clin Cancer Res*. — 2005. — V. 11(24 Pt 1). — P. 8753-8762.
 19. Marsman W.A., Tytgat G.N., ten Kate F.J., van Lanschot J.J. Differences and similarities of adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction. // *J Surg Oncol*. — 2005. — V. 92(3). — P. 160-168.
 20. Matsha T., Erasmus R., Kafuko A.B.; CANSA/MRC Oesophageal Cancer Research Group. Human papillomavirus associated with oesophageal cancer. // *J Clin Pathol*. — 2002. — V. 55(8). — P. 587-590.
 21. Pera M., Pera M. Recent changes in the epidemiology of esophageal cancer. // *Surgical Oncology*. — 2001. — V. 10. — P. 81-90.
 22. Pickens A., Orringer M. Geographical distribution and racial disparity in esophageal cancer. // *Ann Thorac Surg*. — 2003. — V. 76. — S1367-1369.
 23. Poljak M., Cerar A., Seme K. Human papillomavirus infection in esophageal carcinomas: a study of 121 lesions using multiple broad-spectrum polymerase chain reactions and literature review. // *Hum Pathol*. — 1998. — V. 29. — P. 266-271.
 24. Stathopoulos G.P., Tsiaras N. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer: management and its controversial results. // *Oncol Rep*. — 2003. — V.10(2). — P. 449-454.
 25. Sur M., Cooper K. The role of the human papilloma virus in esophageal cancer. // *Pathology*. — 1998. — V. 30(4). — P. 348-354.
 26. Syrjanen K. HPV infections and oesophageal cancer. // *J Clin Pathol*. — 2002. — V. 55. — P. 721-728.
 27. Van der Woude C.J., Jansen P.L., Tiebosch A.T., et al. Expression of apoptosis related proteins in Barrett's metaplasia dysplasia carcinoma sequence: a switch to a more resistant phenotype. // *Hum Pathol*. — 2002. — V. 33(7). — P. 686-692.
 28. Wang D.X., Li W. Advances in esophageal neoplasms etiology. // *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*. — 2000. — V. 8. — P. 1029-1031.
 29. Yao P.F., Li G.C., Li J., et al. Evidence of human papilloma virus infection and its epidemiology in esophageal squamous cell carcinoma. // *World J Gastroenterol*. — 2006. — V. 12(9). — P. 1352-1355.

Информация об авторах:

Гэрэлээ Хатанбаатар — докторант, e-mail: doctorgerlee@yahoo.com
Байков Вади Валентинович — профессор, д.м.н.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© СМОЛИН А.И., ОКЛАДНИКОВ В.И., СКВОРЦОВ М.Б. — 2011
УДК 616.438-089.89:616.74-009-08

НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПЕРАЦИИ ТИМЭКТОМИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МИАСТЕНИИ

Александр Иванович Смолин, Владислав Иванович Окладников, Моисей Борисович Скворцов
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра нервных болезней, зав. — д.м.н., проф. В.И. Окладников, кафедра госпитальной хирургии, зав. — д.м.н., проф., член-корр. РАМН Е.Г. Григорьев)

Резюме. Представлены результаты оценки эффективности операции тимэктомии у 94 больных миастенией (23 мужчины, 71 женщина), проведенной в возрасте от 13 до 67 лет (медиана 26 лет). Через 5-20 лет пациентам проведено неврологическое обследование. Показано, что тимэктомия является эффективным методом лечения миастении, позволяющим предотвратить прогрессирование заболевания и развитие неврологических осложнений.

Ключевые слова: миастения, тимэктомия, неврологическая оценка, эффективность.

THE NEUROLOGIC ESTIMATION OF LONG-TERM RESULTS OF OPERATION ON THE THYMECTOMY IN MYASTHENIA TREATMENT

A.I. Smolin, V.I. Okladnikov, M.B. Skvortsov
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk)

Summary. The results of an estimation of efficiency of operation on thymectomy in 94 patients with myasthenia (23 men, 71 woman), performed at the age from 13 to 67 years (an average age — 26 years) have been presented. In 5-20 years the patients had neurologic investigation. It has shown that thymectomy is an effective treatment for myasthenia gravis, permitting to prevent disease progression and development of neurological complications.

Key words: myasthenia, thymectomy, neurologic estimation, efficiency.

Миастения (myasthenia gravis) или болезнь Эрба-Гольдфлама-Джоли — аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, клинически проявляющееся патологической слабостью и утомляемостью произвольной мускулатуры, обусловленными нарушениями нервно-мышечной проводимости в результате образования аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам [3-5,8,11]. Патогенез миастении тесно связан с дисфункцией вилочковой железы, в связи с этим тимэктомия занимает ведущее место и является основным патогенетически обоснованным методом в комплексном лечении больных миастенией, независимо от характера морфологических изменений в вилочковой железе [6,7,14]. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением, быстро приводит к нарушению трудоспособности и инвалидизации, снижению качества жизни больных, что обуславливает высокую медицинскую и социальную значимость проблемы. Частота миастении составляет 0,5-6 на 100000 населения, в последние десятилетия отмечается увеличение заболеваемости. Соотношение мужчин и женщин — 1:3. Средний возраст дебюта заболевания — 20-30 лет. Однако, миастения может проявиться в любое время от первых дней жизни до пожилого возраста [1,9,13].

В то же время, эффективность тимэктомии, как метода лечения миастении, представляется недостаточно изученной, в связи с чем, целью исследования явилась неврологическая оценка отдаленных последствий применения операции тимэктомии для лечения миастении, а также темпов прогрессирования заболевания, развития осложнений в отдаленном послеоперационном периоде.

Методы и материалы

Проведен ретроспективный анализ по данным «Карты стационарного больного» результатов хирургического лечения 94 больных, осуществленного в Иркутской области «Знак Почета» областной клинической больницы в 1990-2005 гг. Всем больным была проведена операция тимэктомии — продольным доступом путем срединной стернотомии, с удалением тимуса и

прилежащей клетчатки переднего средостения вместе с расположенными в нем лимфоузлами.

Перед операцией, для подтверждения и верификации диагноза, пациентам проводился клинический неврологический осмотр, электромиографическое исследование, а также компьютерная томография средостения. Неврологический осмотр включал в себя, в том числе исследование мышечной силы и динамометрию.

В 2010-2011 гг. всем оперированным пациентам (по адресам, указанным в «Карте стационарного больного») было разослано приглашение пройти обследование в неврологической клинике Иркутского государственного медицинского университета. На приглашение откликнулось 39 человек (мужчин — 8, женщин — 31) в возрасте от 24 до 68 лет (медиана 38). Оценка результатов проводилась не ранее, чем через 5 лет после произведенной операции.

Для оценки формы и тяжести миастении у больных перед операцией и на момент осмотра, использовалась модифицированная клиническая классификация К.Е. Osserman [12,13].

Согласно этой классификации, обследованные нами больные соответствуют I, II, III и IV стадиям болезни, в то время как к моменту операции больше всего больных (41,0 %) соответствовало III группе заболевания (16 человек: мужчин — 2, женщин — 14), возраст — 28 (26; 31) лет. Меньшая часть больных (3 человека: мужчин — 1, женщин — 2), возраст — 26 (24; 27) лет составили первую группу заболевания, которая характеризуется наименьшим неврологическим дефицитом.

В отдаленный период большинство прооперированных больных (43,6%) соответствовало I группе заболевания, их число составило 17 человек (мужчин — 4, женщин — 13), средний возраст 32 (28; 34) лет. Значительно меньше больных (7,7%) в отдаленный период пришлось на IV группу, в нее вошли 3 человека, (мужчин — 1, женщин — 2), средний возраст — 58 (56; 61) лет.

Для оценки результатов операции использовали схему G. Keynes (1949) в модификации Клиники факультетской хирургии (КФХ) им. Н.Н. Бурденко (1986): А — отличный эффект, В — хороший, С — удовлетво-

рительный, D — отсутствие эффекта, E — летальность. За отличный эффект принимали полное восстановление двигательных функций, работоспособность без медикаментозной поддержки; за хороший эффект — значительное улучшение состояния, практически полное восстановление двигательной функции и работоспособности при уменьшении суточной дозы пиридостигмина бромида по сравнению с дооперационной в 2 раза и более и отсутствии необходимости в иммуносупрессивной терапии; за удовлетворительный эффект — незначительное улучшение двигательной функции при постоянном приеме пиридостигмина бромида и иногда преднизолона, отсутствие прогрессирования заболевания [1,10].

Сравнительный анализ динамики миастенических симптомов проводили на основании диагностических критериев миастении. Основными проявлениями миастении в наших наблюдениях были слабость и патологическая утомляемость тех или иных групп мышц: глазодвигательных — птоз, косоглазие, диплопия, ограничение подвижности глазных яблок; жевательных и мимических — лагофтальм, невозможность надуть щеки, оскалить зубы, нарушения жевания; бульбарных — затруднение глотания, попадание пищи в нос, дисфония, дизартрия, назолалия; скелетной мускулатуры — мышц рук, ног, шеи, туловища.

В работе строго соблюдались требования Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, все больные выражали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Накопление и корректировка полученных данных проводились с помощью стандартного пакета прикладных компьютерных программ Microsoft Office Access 2003 for Windows XP, обработка и статистический анализ информации — с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для анализа количественных показателей проводилось вычисление медианы Me и интерквартильного размаха (Q25-Q75). Значимость различий показателей в выборке оценивалась с помощью параметрических и непараметрических критериев. Минимально достаточный уровень значимости во всех тестах $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В настоящее время эффективность тимэктомии при миастении общепризнана, однако степень ее поразному оценивается разными авторами [2]. Динамику тяжести заболевания, в соответствии с модифицированной классификацией К.Е. Osserman после применения операции можно оценить, сравнив характеристики

Сравнительная характеристика больных по степени тяжести миастении в зависимости от момента операции и в отдаленный период

Степень тяжести миастении	Группа			
	До операции		В отдаленный период после операции	
	n	Относительная величина [95% доверительный интервал]	n	Относительная величина [95% доверительный интервал]
I (любая слабость глазных мышц)	3	7,7 % [95%ДИ 7,9; 56,1]	17	43,6 % [95%ДИ 20,0; 67,2]
II (легкая мышечная слабость других мышечных групп, помимо глазных)	14	35,9 % [95%ДИ 10,8; 61,0]	13	33,3 % [95%ДИ 7,7; 58,9]
III (генерализованная мышечная слабость средней степени)	16	41,0 % [95%ДИ 16,9; 65,1]	6	15,4 % [95%ДИ 0,0; 51,8]
IV (генерализованная мышечная слабость тяжелой степени)	6	15,4 % [95%ДИ 0,0; 51,8]	3	7,7 % [95%ДИ 7,9; 56,1]

исследованных больных до операции и в отдаленный период после операции. Сопоставление тяжести миастении у пациентов до операции и в отдаленный период после операции представлено в таблице 1.

Как видно из приведенных данных, больше половины исследуемых пациентов (56,4 %) до операции соответствовало III и IV группам заболевания, то есть более 50 % больных имели тяжелые формы заболевания. В первую группу на тот момент входило меньше всего больных — 7,7% [95%ДИ 7,9; 56,1], то есть до операции легкие формы заболевания имело меньшее число исследованных больных. В отдаленный период наибольшее количество больных (43,6% [95%ДИ 20,0; 67,2]) имело I степень заболевания, с максимальной компенсацией миастенических симптомов. При сравнении показателей тяжести состояния двух групп — до операции и в отдаленный период после операции, отмечена положительная динамика в отношении компенсации тяжести заболевания: количество больных с легкими формами заболевания (I и II степени тяжести миастении) увеличилось в отдаленный период на 33,3 % [95%ДИ 7,7; 58,9], а количество больных с тяжелыми формами заболевания, соответствующими IV группе тяжести заболевания по модифицированной классификации К.Е. Osserman, уменьшилось в два раза.

Оценка эффективности оперативного лечения по схеме G. Keynes (1949) в модификации КФХ им. Н.Н. Бурденко (1986) показала, что на отдаленные результаты тимэктомии в той или иной мере влияет длительность заболевания до операции (табл. 2).

Таблица 2

Исходы оперативного лечения в зависимости от длительности заболевания до операции по схеме G. Keynes (1949) в модификации КФХ им. Н.Н. Бурденко (1986)

Результаты	Продолжительность заболевания до операции				
	До 2х лет Абс. (%)	3-4 года Абс. (%)	5-6 лет Абс. (%)	Более 7 лет Абс. (%)	Всего Абс. (%)
A	6 (15,4)	1 (2,6)	2 (5,1)	1 (2,6)	10 (25,6)
B	8 (20,5)	7 (18,0)	1 (2,6)	1 (2,6)	17 (43,6)
C	1 (2,6)	3 (7,7)	2 (5,1)	2 (5,1)	8 (20,5)
D	0 (0)	2 (5,1)	1 (2,6)	1 (2,6)	4 (10,3)
E	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Итого	15 (38,5)	13 (33,3)	6 (15,4)	5 (12,8)	39 (100)

Как видно из таблицы 2, отличный и хороший эффект получен у 14 из 15 пациентов (93,3%), прооперированных в течение первых двух лет после манифестации заболевания. Положительные результаты тимэктомии (группы A, B и C) наблюдались у 35 из 39 больных (89,7 %). Больные с практическим выздоровлением (группа A) составляли 25,6 % от общего числа оперированных. Из 39 пациентов 25,6% достигли полной ремиссии, у 43,6% исследуемых больных достигнута частичная ремиссия, 20,5% имели удовлетворительный результат, у 10,3% положительного эффекта не наблюдалось. Умерших пациентов не было.

Частота и степень регресса миастенических симптомов представляет большой интерес, как в отношении возможности определения степени улучшения у отдельных больных, так и в отношении оценки результатов тимэктомии при миастении в целом. Результаты оценки динамики выраженности симптомов миастении до и после операции по относительному показателю снижения или повышения частоты симптома представлены в табл. 3.

Из представленных данных в таблице 3, следует, что чаще всего после удаления вилочковой железы ликвидируются нарушения же-

Регресс отдельных миастенических симптомов после тимэктомии

Симптомы	До тимэктомии	После тимэктомии	Удельный вес регрессировавших симптомов, %
	Число больных, имеющих различные симптомы	Число больных, у которых симптомы регрессировали	
Птоз	36	11	30,6
Диплопия	13	6	46,2
Дисфагия	34	18	53,0
Дизартрия	29	14	48,3
Затруднение жевания	31	21	67,7
Слабость мышц конечностей	37	11	29,7
Нарушение дыхания	8	5	62,5

вания (67,7%), дыхания (62,5%) и глотания (53%). Менее чем в половине случаев, ликвидируются нарушения речи (48,3%), еще хуже регрессируют глазодвигательные симптомы, особенно птоз (30,6%). Реже и менее полно восстанавливаются функции мышц верхних и нижних конечностей (29,7%). Однако частичное восстановление силы скелетных мышц имеет место почти у всех больных, особенно в стадии ремиссии патологического процесса. В стадии обострения больные отмечают усиление общей слабости. Субъективно это выражается в снижении мышечной силы именно в конечностях.

Приведенные выше данные о значительной степени восстановления жизненно важных функций (жевание, дыхание, глотание) подтверждают целесообразность и эффективность тимэктомии у больных миастенией.

Полученные данные позволяют полагать, что оптимальное хирургическое лечение миастении предотвращает развитие выраженных неврологических расстройств и создает благоприятные условия для устойчивой клинической ремиссии заболевания и восстановления трудоспособности заболевших. В большинстве случаев (69,2%) при использовании хирургического лечения удается добиться стабилизации и регресса неврологической симптоматики, причем, чем раньше от начала заболевания выполнена операция, тем благоприятнее прогноз (в 93,3% случаев наблюдается стойкая

послеоперационная ремиссия у пациентов, которым была выполнена тимэктомия в течение первых двух лет от начала заболевания). Длительное катаральное наблюдение за прооперированными больными позволяет отметить стойкий эффект хирургического лечения. Качество жизни пациентов, как критерий эффективности, в отдаленный период зависит от степени компенсации миастенических симптомов, и показатели качества жизни имеют самые высокие значения (68,8%) у тех пациентов, которые имели положительный результат оперативного лечения.

Таким образом, уменьшение числа больных с тяжелой степенью миастении, значительная часть (89,7%) с результатом групп А, В и С, регрессия частоты симптомов поражения жизненно важных функций, свидетельствует о достаточно высокой эффективности операции тимэктомии, как одного из вариантов комплексного лечения миастении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Животов В.А., Фатьянова А.С. Спорные вопросы в хирургическом лечении больных генерализованной миастенией // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Ярославль, 2004. — С.72-74.
2. Гаджиев С.А., Догель Л.В., Ваневский В.Л. Диагностика и хирургическое лечение миастении. — Л.: Медицина, 1971. — 255 с.
3. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. — М.: Медицина, 1996. — 224 с.
4. Лайсек Р.П., Барчи Р.Л. Миастения. — М.: Медицина, 1984. — 270 с.
5. Пономарева Е.Н. Миастения: клиника, патогенез, дифференциальная диагностика, тактика ведения. — Минск: Мет, 2002. — 175 с.
6. Скворцов М.Б., Шинкарев Н.В. Тимэктомия — обоснование и её роль в лечении миастении. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2009. — №3. — С.15-23.
7. Скворцов М.Б., Шинкарев Н.В. Итоги и клинические результаты использования тимэктомии при лечении миастении. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2009. — № 5. — С.61-72.
8. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С., Гагил-Оглы Г.А., Заиратьянц О.В. Болезни вилочковой железы. — М.: Триада-Х, 1998. — С.72-74.
9. Benatar M. Neuromuscular Disease: Evidence and Analysis in Clinical Neurology. — Humana Press Inc, 2006. — P.311-332.
10. Cusi V., Romani A., Lombardi M., et al. Prognosis of myasthenia gravis: a retrospective study of 380 patients // J. neurol. — 1997. — № 244. — P.548-555.
11. Frist W.H., Thirumalai S., Doehring C.B., et al. Thymectomy for the myasthenia gravis patient: factors influencing outcome // Ann. Thorac. Surg. — 1994. — № 57. — P.334-338.
12. Jaretzki A. III, Barohn R.J., Ernstoff R.M., et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. // Ann. Thorac. Surg. — 2000. — №70. — P. 327-334.
13. Osserman K.E., Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. // Mount Sinai Journal of Medicine. — 1971. — № 38. — P. 497-553.
14. Palace J., Vincent A., Beeson D. Myasthenia gravis .diagnostic and management dilemmas // Curr. Opin. Neurol. — 2001. — Vol. 14, № 5. — P.583-589.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра нервных болезней, Смолин Александр Иванович — ординатор, e-mail: smolines@mail.ru., Владислав Иванович Окладников — заведующий, д.м.н., профессор, Моисей Борисович Скворцов — д.м.н., профессор

ПРОЯВЛЕНИЯ АТОПИИ У ДЕТЕЙ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Людмила Викторовна Васильева
(НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, директор — чл.-корр. РАМН, д.м.н. В.Т. Манчук)

Резюме. Изучена клинико-патогенетическая взаимосвязь субпопуляционного состава лимфоцитов в момент рождения ребенка с тяжестью течения перинатального периода и с формированием атопии у детей грудного воз-

раста. Выявлено, что у детей с симптомами поражения центральной нервной системы при рождении имеются значительные изменения иммунного гомеостаза, что приводит к развитию атопии в последующие годы жизни.

Ключевые слова: иммунитет, пуповинная кровь, центральная нервная система, атопия.

ATOPIA SIGNS IN CHILDREN WITH CENTRAL NERVE SYSTEM DISTURBANCES

L. V. Vasilieva

(State Medical Research Institute for Northern Problems of Siberian Division of Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk)

Summary. We studied newborn clinical pathogenic correlation between lymphocyte subpopulation composition at the delivery moment with the severity of perinatal period as well as with atopia formation in babies. We revealed that babies with symptoms of nerve system disturbances show considerable alterations of immune homeostasis, which leads to atopia development in the following years of life.

Key words: immunity, cord blood, central nerve system, atopia.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что нарушения функции центральной нервной системы (ЦНС) зарегистрированы у 68-72% детей с атопическими заболеваниями [3,4,5]. Н.В. Карачинцева (2004) высказала предположение о том, что уже к моменту рождения у таких детей формируется определенная направленность реактивности иммунной системы, что составляет патогенетическую основу атопического дерматита. Поэтому представляется интересным выявление дополнительных факторов, нарушающих формирование иммунной системы ребенка в перинатальном периоде.

Цель работы. Выявить клинко-патогенетическую взаимосвязь различных маркеров баланса Th1/Th2 лимфоцитов в момент рождения ребенка с тяжестью течения перинатального поражения ЦНС и с формированием атопии у детей грудного возраста.

Материалы и методы

Были проведены клинические наблюдения, иммунологические исследования различных классов иммуноглобулинов и субпопуляционного состава лимфоцитов пуповинной крови у 153 детей. За данными детьми в дальнейшем проведено проспективное наблюдение.

У детей, включенных в исследование методом проточной лазерной цитофлуорометрии определены следующие параметры общего иммунного статуса: абсолютное и относительное содержание лимфоцитов с различными поверхностными маркерами (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+56+); уровни IgA, IgG, IgM.

Для верификации баланса Th1/Th2 активности использованы следующие маркеры: количественное содержание общего IgE плазмы крови, процентное содержание CD26+ и CD30+ лимфоцитов и их отношение, процентное количество клеток, синтезирующих ИНФ- γ +, после стимуляции фетогемагглютинации (ФГА) (раздельно для общей популяции лимфоцитов и Th(CD4+)-лимфоцитов). Оценка внутриклеточной продукции ИНФ- γ проводилась раздельно для лимфоцитов имеющих и не имеющих маркер активации — CD69+.

Дизайн исследования был согласован с этическим комитетом НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН (протокол №3 от 18.10.2010 г.). Все родители выполняли форму добровольного информированного согласия. Все исследования разрешены этическим комитетом НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН.

Статистическую значимость различий количественных признаков при отклонении от нормального распределения выборки анализировали с помощью критерия Манна-Уитни (U). Анализ статистической значимости различий качественных признаков проведен с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса, а для малых выборок — двусторонний точный критерий Фишера. Для оценки силы связи между признаками использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Для расчета риска были использованы показатели относительного риска (RR, проспективное наблюдение), и отношения шансов

(OR, ретроспективный анализ) с их 95% доверительными интервалами. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Все обследованные нами дети были разделены на 3 группы: 1 группа — дети без патологии ЦНС (здоровые дети), 2 группа — дети с клиническими проявлениями церебральной ишемии (ЦИ), 3 группа — дети с сочетанной цереброспинальной патологией (сочетание клинических признаков церебральной ишемии и натальной травмы шейного отдела позвоночника) (СЦСП). Проведен анализ некоторых маркеров атопического фенотипа с клиническими проявлениями перинатальных поражений ЦНС у новорожденных. Обнаруженные нами данные о распределении CD26+ клеток пуповинной крови детей в зависимости от наличия нарушений ЦНС представлены на рисунке 1.

Из рисунка 1 видно, что нами обнаружено статистически значимое снижение абсолютного содержания CD26+ клеток в пуповинной крови детей с нарушениями со стороны нервной системы, которое, возможно, является отражением нарушенного баланса Т-хелперов 1-го и Т-хелперов 2-го типа. Особенно показательным, на наш взгляд, является выраженное снижение содержания CD26+ клеток в пуповинной крови новорожденных с сочетанной цереброспинальной патологией в сравнении с этим показателем у здоровых детей, $p<0,01$. Причем, особого внимания заслуживает прогрессирующее снижение CD26+ клеток в зависимости от выраженности поражения нервной системы.

Кроме того, исследование иммунного статуса у новорожденных с клиническими проявлениями сочетанной цереброспинальной патологии выявило взаимосвязь таких маркеров атопии как содержания IgE и клеток IFN+CD69+ с нарушениями со стороны ЦНС. Данные о распределении иммунокомпетентных клеток пуповинной крови новорожденных в зависимости от перинатальных нарушений ЦНС представлены на рисунке 2.

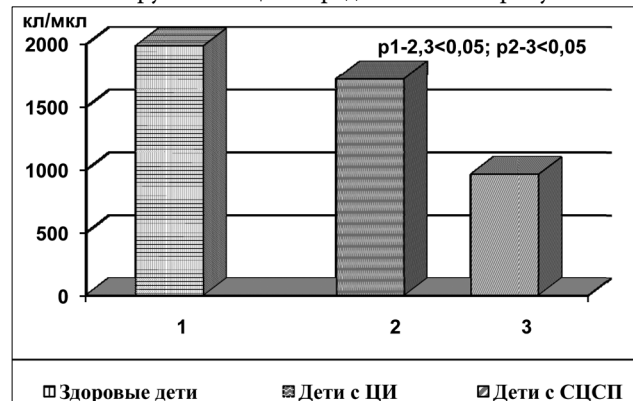


Рис. 1. Связь содержания CD26+ клеток пуповинной крови новорожденных с перинатальными нарушениями ЦНС.

Из рисунка 2 видно, что у здоровых детей содержание IgE ниже, а количество клеток, синтезирующих ИНФ- γ +, выше, чем у новорожденных с церебральной травмой. В то же время у детей с более легкими поражениями ЦНС увеличение плазменной концентрации IgE было не характерно. Наши данные не противостоят исследованию М.Э. Беликовой и соавт. (2006), которые выявили снижение содержания ИНФ- γ у детей с тяжелой перинатальной патологией ЦНС.

Это подтвердило наши предположения о вероятности сочетанного поражения нервной системы и угнетения Th1 звена иммунитета, которое является предпосылкой к формированию атопии грудного ребенка.

Поэтому в дальнейшем нами было проведено проспективное наблюдение за детьми до 1 года. Установлено, что наблюдение и лечение у невролога детей на первом году жизни по поводу перинатальной патологии ЦНС сопряжено с наличием у них аллергических реакций, сопровождающихся зудом, нарушающим сон ребенка, и статистически значимо повышает риск формирования данных реакций (отношение шансов — 4,2 (1,0-16,9)). У детей с атопическим дерматитом (АД), сопровождающимся зудом нарушающим сон, перинатальная патология ЦНС регистрировалась

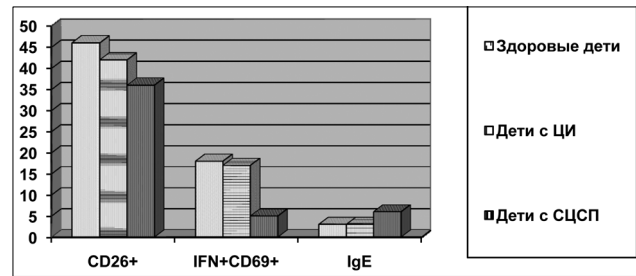


Рис. 2. Фенотип иммунокомпетентных клеток пуповинной крови и содержание IgE новорожденных в зависимости от перинатальных нарушений ЦНС.

Примечание: содержание CD26+ выражено в %; содержание IgE — в МЕ/л; IFN+CD69+ — в кл/мл.

* — значимость отличий со здоровыми детьми.

в 78,5% (95% ДИ 51,9-92,2), а у детей без АД, сопровождающегося зудом, нарушающим сон — в 40,9% (95% ДИ 23,2-61,5) ($p=0,033$).

Таким образом, у детей с симптомами поражения ЦНС при рождении имеются значительные изменения иммунного гомеостаза, что приводит к развитию атопии в последующие годы жизни.

ЛИТЕРАТУРА

- Беликова М.Э. Особенности иммунного ответа у новорожденных детей с сочетанной патологией — с тяжелыми перинатальными поражениями ЦНС и с инфекционно-воспалительными заболеваниями. // Мед. иммунология. — 2006. — Т.8, №2-3. — С.305-306.
- Карачинцева Н.В. Возрастные особенности липидов плазматических мембран клеток периферической крови у детей с атопическим дерматитом: Дис. ...канд. мед. наук. — Красноярск, 2004. — с.
- Торопова Н.П. Экзема и нейродермит у детей (современные представления о патогенезе, клинике, лечении и профилактике). — 3-е изд. — Свердловск, 1993. — 447 с.
- Чучалин А.Г. Генетические аспекты бронхиальной астмы. // Пульмонология. — 1999. — №4. — С.6-10.
- Barnes P.J. Neurogenic inflammation and asthma. // J.Asthma. — 1992. — Vol. 3. — P. 165-180.

Информация об авторах: 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г, тел. (391) 228-06-83, 228-06-81, 228-06-62, e-mail: impn@impn.ru
Васильева Людмила Викторовна — старший научный сотрудник, к.м.н.

© ЖУКОВСКАЯ И.Г. — 2011
УДК 618.146 — 002 — 07

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕНИТАЛИЙ

Инна Геннадиевна Жуковская

(Ижевская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. Н.С. Стрелков, кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ПП, зав. — д.м.н., проф. Ф.К. Тетелютин; МУЗ Городская клиническая больница №4 г. Ижевска, гл. врач — К.В. Гасников)

Резюме. Проведена оценка экстрагенитальной патологии 87 женщин с хроническими вагинитами, 79 с хроническими сальпингоофоритами и эндометритами по сравнению с 32 здоровыми женщинами. В группе женщин с воспалительными заболеваниями нижнего отдела генитального тракта преобладала патология желудочно-кишечного тракта. Пациентки с хроническими воспалительными процессами верхнего отдела гениталий чаще страдали заболеваниями ЛОР-органов и щитовидной железы. Соматический статус пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий (ХВЗГ) характеризовался высокой распространенностью синдрома вегетативной дистонии, диспластических процессов молочных желез, заболеваний мочевыделительной системы и изменениями структуры щитовидной железы. Полученные данные необходимо использовать при разработке лечебно-профилактических мероприятий для пациенток с ХВЗГ, что особенно важно на этапе прегравидарной подготовки.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания гениталий, соматический статус.

THE CHARACTERISTIC OF EXTRAGENITAL PATHOLOGY IN PATIENTS — WOMEN WITH CHRONIC INFLAMMATORY GENITAL DISEASES

I.G. Zhukovskaya

(Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk Municipal Clinical Hospital №4)

Summary. The objective of this study is to assess the state of somatic health in 87 women with chronic vaginitis, 79 women with chronic salpingo-ophoritis and endometritis versus 32 healthy women. Gastrointestinal abnormalities dominated in patients with inflammatory diseases of lower part of genital tract that indicates the disorder of vaginal and intestinal biocenosis. The patients with chronic inflammatory processes of genital upper part suffered from chronic tonsillitis, chronic sinusitis, chronic pharyngitis and thyroid disorders more frequently. It should be noted that high incidence of vegetative dystonia, dysplastic breast processes, urinary tract diseases and thyroid structure lesions were revealed in all patients with

chronic inflammatory genital diseases regardless the degree of disorder. Taking into account the high incidence of extragenital pathology it is necessary to develop a system approach for differentiated treatment and preventive measures for patients with chronic inflammatory genital diseases that is especially important during pregravidar preparation.

Key words: chronic inflammatory genital diseases, somatic status.

Значение хронических воспалительных заболеваний гениталий (ХВЗГ) определяется не только распространенностью этой патологии, но и частым возникновением на фоне воспалительных процессов различных форм нарушений менструальной, генеративной функций организма, а также вовлечением в патологические реакции нервной, сосудистой, эндокринной, мочевыделительной систем организма [9]. При данной патологии неизбежно происходит нарушение гормональной регуляции гипоталамуса, гипофиза и яичников, что является причиной вегетативных нарушений. Распространенность синдрома вегетативной дистонии в популяции варьирует от 25 до 90%. Женщины репродуктивного возраста, составляющие большую часть среди всех, страдающих этой патологией, вынуждены мириться со своими проблемами, не имея возможности повысить качество собственной жизни, так как врачи не обращают внимания на признаки этого состояния. Вместе с тем коррекция вегетативных нарушений является условием успешного лечения и профилактики рецидивов [8]. Известно также о наличии тесной взаимосвязи репродуктивной системы с тиреоидной, что обусловлено наличием общих центральных механизмов регуляции, а также взаимодействием гормонов яичников и щитовидной железы на периферическом уровне [3]. При гинекологической патологии, особенно сопровождающейся нарушением менструальной функции, увеличивается частота фиброзно-кистозной болезни с 30-35% (средняя распространенность в популяции) до 70% [1, 2, 5]. Актуальность изучения анемии при ХВЗГ определяется не только наличием гиперполименореи при этой патологии, но и способностью влиять на течение воспалительного процесса. Анемия приводит к дефициту гликогена во влагалищном эпителии, следствием чего являются развитие дисбактериоза, недостаточности местного иммунитета и хронизации воспалительного процесса [6]. Нарушения гемодинамики и микроциркуляции при ХВЗГ приводят к вовлечению в патологический процесс соседних органов (мочевой пузырь, кишечник). Сочетанные хронические воспалительные процессы органов малого таза и мочевого пузыря выявляются у 50,9% пациенток и характеризуются длительным течением и нестойкой ремиссией [4].

Все вышесказанное определяет необходимость комплексного подхода к изучению экстрагенитальной патологии у пациенток с ХВЗГ для оптимизации подходов к оздоровлению этих женщин, особенно на этапе преграavidарной подготовки.

Цель исследования — оценить состояние соматического здоровья у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями половой сферы для разработки индивидуальных лечебно-профилактических программ при этой патологии.

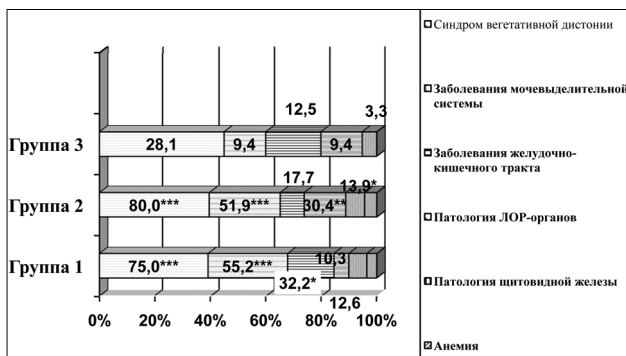


Рис. 1. Частота соматической патологии (%).

Примечание: степень достоверности разности сравниваемых показателей между группами наблюдения и сравнения: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели проведено исследование состояния здоровья 166 женщин, из них группа наблюдения I была представлена 87 пациентками с хроническими вагинитами, в группу II вошли 79 обследованных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза — сальпингоофоритами и эндометритами. Группу III (сравнения) составили 32 здоровые женщины. Средний возраст обследованных в группе наблюдения составил $26,7 \pm 0,7$ лет, в группе сравнения — $24,9 \pm 1,1$ лет. Длительность заболевания в группе наблюдения I была $6,0 \pm 0,9$ лет, в группе II — $5,5 \pm 1,0$ лет. Группы были сопоставимы, кроме того, по уровню образования и социальному статусу.

Изучение состояния здоровья проводилось с помощью специально разработанной анкеты, состоявшей из 37 вопросов, а также на основании клинического исследования, включавшего осмотр, оценку дермографизма, пальпацию щитовидной (ЩЖ) и молочных желез (МЖ), определение индекса массы тела, термометрию, измерение частоты пульса и лабильности артериального давления, гинекологическое исследование. Синдром вегетативной дистонии (СВД) диагностировался на основании «Вопросника и схемы по выявлению вегетативных нарушений», предложенных Центром патологии вегетативной нервной системы; оценивались субъективные признаки (сумма более 15 баллов), а также данные объективного исследования (сумма более 25 баллов). Углубленное изучение структуры молочных и щитовидной желез осуществлялось с помощью ультразвукового сканирования этих органов (Lodgic-7). Лабораторное исследование включало определение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) в периферической крови методом ИФА, клинический анализ крови, мочи, бактериологическое исследование мочи. Объективная характеристика соматического здоровья была получена после консультации пациенток смежными специалистами: терапевтом, эндокринологом, маммологом, неврологом, оториноларингологом, урологом. Исследование проводилось с информированного согласия пациенток.

Полученные результаты исследования были подвергнуты обработке методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Распределение было нормальным, поэтому о значимости различий средних величин судили по критерию Стьюдента (t). Цифровую обработку клинического материала выполняли с помощью статистических программ Microsoft Excel 2002 («Microsoft Corp.», США) и Statistica 6.0 for Windows («Stat Soft Inc.», США). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ соматической патологии показал, что у пациенток с ХВЗГ по сравнению со здоровыми женщинами достоверно чаще выявлялись синдром вегетативной дистонии, заболевания мочевыделительной системы. В группе I преобладала патология пищеварительной системы: хронические гастродуодениты, колиты, холециститы, которые являются возможными клиническими проявлениями дисбактериоза кишечника. Как известно, при заболеваниях гастродуоденальной и гепатобилиарной системы, в 90% случаев диагностируются нарушения нормального состава микрофлоры кишечника [7]. В группе II чаще отмечалась патология ЛОР-органов, включавшая хронические тонзиллиты, фарингиты, гаймориты, отиты, и заболевания щитовидной железы — диффузно-узловой зоб, субклинический гипотиреоз (рис. 1).

Индекс массы тела, находившийся в пределах нормативных значений, значимо не отличался у всех обследованных и составил соответственно $21,2 \pm 0,4$ кг/м², $20,9 \pm 0,3$ кг/м² и $20,4 \pm 0,7$ кг/м² ($p > 0,05$).

Синдром вегетативной дистонии (ВД), определявшийся по сумме баллов, чаще встречался у пациенток группы II (табл. 1), у этих женщин также были выше показатели как субъективных, так и объективных признаков вегетативной дистонии, что указывает на более выраженные отклонения в работе вегетативной нервной системы при хронических воспалительных заболеваниях верхних отделов генитального тракта.

Таблица 1

Характеристика признаков вегетативной дистонии (баллы)

Признаки ВД (сумма баллов)	Гр. I (n=87)	Гр. II (n=79)	Гр. III (n=32)
Субъективные	26,1±3,0***	29,1±3,5***	11,0±2,3
Объективные	33,9±4,0*	45,3±3,0***#	23,4±3,2

Примечание: степень значимости разности сравниваемых показателей между группами наблюдения и сравнения: * — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$; между группами I и II: # — $p < 0,05$.

Полученные результаты обусловлены известными данными, что образующиеся в очаге воспаления цитокины, воздействуя на рецепторы, а также гуморальным путем через сосудистое русло вызывают дисфункциональные изменения в вегетативной нервной системе.

Исследование щитовидной железы (ЩЖ) у пациенток показало, что при пальпации увеличение наблюдалось у 25,3%, 32,9%, 16,1% женщин соответственно, однако объем щитовидной железы по данным ультразвуковой волюмометрии значимо не отличался от показателей здоровых женщин и составил $8,7 \pm 1,1$; $8,7 \pm 0,6$; $7,5 \pm 0,8$ см³ соответственно ($p > 0,05$). При этом ультразвуковое сканирование выявило, что у пациенток с ХВЗГ по сравнению со здоровыми женщинами значимо чаще встречались изменения эхоструктуры щитовидной железы (рис. 2).

Средняя концентрация ТТГ в сыворотке крови у всех женщин находилась в пределах нормальных значений, но была достоверно выше у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями как верхнего, так и нижнего отделов гениталий по сравнению с показателями здоровых женщин и составила $1,83 \pm 0,31$; $1,62 \pm 0,20$; $1,01 \pm 0,21$ пмоль/л соответственно ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего наблюдения за пациентками с указанной патологией, поскольку доказано, что щитовидная железа также вовлекается в обеспечение механизмов адаптации при патологических процессах.

Фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ) по данным пальпации молочных желез диагностирована у 63,6%, 65,3% 21,8% женщин соответственно ($p < 0,001$), что было подтверждено результатами эхографического исследования. Изменения в рецепторном аппарате половых органов при ХВЗГ и дисфункции нервной системы приводят к сбою эндокринной регуляции, что подтверждается высокой встречаемостью фиброзно-кистозной мастопатии у пациенток с данной патологией. Обращает

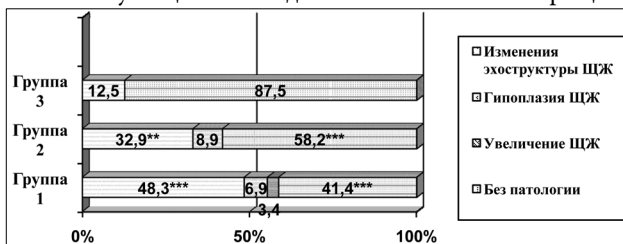


Рис. 2. Эхографическая характеристика щитовидной железы (%). Примечание: степень значимости разности сравниваемых показателей между группами наблюдения и сравнения: ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

на себя внимание, что достоверной разницы в частоте ФКБ у пациенток с хроническими вагинитами и ВЗОМТ не было. Можно предположить, что воспаление нижних отделов генитального тракта не в меньшей степени оказывает влияние на состояние иммунной, нервной и эндокринной систем, чем хронические воспалительные процессы верхних отделов половой сферы. Также, этот факт не исключает существования при хронических вагинитах недиагностированной воспалительной патологии органов малого таза.

Исследование общего анализа крови показало, что наиболее значимые изменения показателей периферической крови, однако не выходящие за пределы нормативных данных, отмечались у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями малого таза и были обусловлены длительным течением воспаления с вовлечением в патологический процесс верхнего и нижнего отделов генитального тракта, а также более высокой частотой в этой группе соматической патологии — заболеваний ЛОР-органов и мочевыделительной системы (табл. 2).

Таблица 2

Показатели клинического анализа крови

Показатель	Гр. I (n=87)	Гр. II (n=79)	Гр. III (n=32)
Эритроциты (10 ¹² /л)	4,4±0,1	4,2±0,1	3,8±0,3
Гемоглобин (г/л)	132,4±3,6	129,1±3,9	131,2±2,4
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	6,0±0,3	6,6±0,4	6,5±0,3
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	2,5±0,5*	2,4±0,4*	1,4±0,1
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	56,1±1,5	57,1±1,7	55,3±2,7
Лимфоциты (%)	37,5±0,7*	39,5±0,6***	35,1±0,7
Моноциты (%)	7,4±0,4***	7,7±0,4***	4,3±0,3
СОЭ (мм/ч)	7,4±0,4	10,7±0,9**	6,4±0,9

Примечание: степень значимости разности между группами наблюдения: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Как видно из таблицы 2, наибольшая достоверная разница показателей у пациенток группы наблюдения при сравнении с параметрами здоровых женщин отмечалась по относительному количеству моноцитов, обладающих выраженной фагоцитарной функцией, лимфоцитов, играющих ведущую роль в формировании иммунного ответа, палочкоядерных нейтрофилов, являющихся «профессиональными фагоцитами», ответственных за неспецифическую резистентность. Повышение СОЭ, не превышавшей нормативные границы, в группе II обусловлено повышением концентрации иммуноглобулинов в результате активации гуморального иммунитета при хроническом воспалительном процессе.

Исследование клинического анализа мочи показало, что у пациенток I и II групп достоверно чаще констатировалась лейкоцитурия и бактериурия, что соответствует высокой частоте заболеваний мочевыделительной системы у женщин с ХВЗГ (табл. 3).

Таблица 3

Показатели клинического анализа мочи на 100 обследованных

Показатели мочи	Гр. I (n=87)	Гр. II (n=79)	Гр. III (n=32)
Лейкоцитурия и бактериурия	37,9±5,2*	44,3±5,6**	18,7±6,9
Без патологии	62,1±5,2*	55,7±5,6**	81,3±6,5

Примечание: степень значимости разности сравниваемых показателей между группами наблюдения и сравнения: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Таким образом, анализ соматического статуса у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий показал, что для этой категории

женщин характерна высокая распространенность экстрагенитальных заболеваний. Полученные результаты указывают на низкую медицинскую активность пациенток с хронической воспалительной патологией половой сферы, недостаточное качество или отсутствие профилактических осмотров. Обращает на себя внимание, что соматическая патология у пациенток с хроническими вагинитами и заболеваниями органов малого таза различна. В группе женщин с воспалительными заболеваниями нижнего отдела генитального тракта преобладала патология желудочно-кишечного тракта, что свидетельствует о нарушении биоценоза влагалища и кишечника. Пациентки с хроническими воспалительными процессами верхнего отдела гениталий чаще страдали заболеваниями ЛОР-органов и щитовидной железы. Следует отметить, что у всех пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями половой сферы, независимо от уровня поражения, отмечалась высокая распространенность синдрома вегетативной дистонии, диспластических процессов молочных желез,

заболеваний мочевыделительной системы и нарушений структуры щитовидной железы, диагностированных при ультразвуковом сканировании. Поэтому лечение хронического вагинита должно быть таким же комплексным, как и терапия хронических воспалительных заболеваний органов малого таза. Проводимая традиционная местная фармакотерапия нижнего отдела генитального тракта не позволяет коррелировать сопутствующие соматические заболевания.

Учитывая высокую частоту экстрагенитальной патологии при хронических воспалительных заболеваниях половой сферы, обусловленную тесной двусторонней взаимосвязью органов, обеспечивающих соматическое и репродуктивное здоровье, необходимо использовать системный подход при разработке дифференцированных лечебно-профилактических мероприятий для пациенток с этой патологией с подключением терапевта и, по показаниям, маммолога, эндокринолога, оториноларинголога, невролога, что особенно важно на этапе прегравидарной подготовки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардус Ф.А., Асриян Я.Б., Овсянникова Т.В. Возможности терапии дисгормональной патологии молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т.16, №16. — С. 1064-1067.
2. Асриян А.Б., Овсянникова Т.В., Озерова О.Е. Особенности состояния молочных желез при эндокринных формах бесплодия у женщин // Проблемы репродукции. — 2009. — Т.15, №1. — С. 100-103.
3. Подзолкова Н.М., Фадеев В.В., Гвасалия Г.Г. и др. Механизмы нарушения менструальной функции у больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом // Проблемы репродукции. — 2009. — Т.15, №1. — С. 52-56.
4. Москоленко Н.В. Хронический рецидивирующий сальпингоофорит и патология мочевого пузыря: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 24с.
5. Овсянникова Т.В. Возможности терапии дисгормональной патологии молочных желез, сочетающейся с гинекологическими заболеваниями // Русский медицинский журнал. — 2008. — №23. — С. 1018-1021.
6. Радзинский В.Е., Ордяниц И.М. Альтернативные подходы к анемии беременных // Акушерство и гинекология. — 2007. — №3. — С. 65-67.
7. Топчий Н.В. Ликвидация дисбиоза — возможность профилактики заболеваний в общей врачебной практике? // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т.15, №16. — С. 1185-1193.
8. Филатова Е.Г. Лечение синдрома вегетативной дистонии // Консилиум Медикум. — 2008. — Т.10, №2. — С. 36-38.
9. Хаятова З.Б., Пекарев О.Г., Боброва С.В. Интегративный подход к лечению анемии у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и воспалительными заболеваниями внутренних половых органов // Акушерство и гинекология. — 2007. — №2. — С. 63-65.

Информация об авторах: 426006, г. Ижевск, Баранова 40, тел. 83412781975, e-mail: zhoukovskaya@mail.ru
Жуковская Инна Геннадиевна — врач акушер-гинеколог, ассистент кафедры, к.м.н.

© МАРЧЕНКОВ Ю.В., РЯБЧИКОВ М.М. — 2011
УДК 616-089.5-031.83

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛЬГЕЗИИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЛЁГКОГО

Юрий Викторович Марченков¹, Михаил Михайлович Рябчиков²

(¹НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН, г. Москва, директор — чл.-корр. РАМН, проф.

В.В. Мороз, лаборатория клинической патофизиологии критических состояний, зав. — д.м.н. Ю.В. Марченков;

²Центральный клинический военный госпиталь ФСБ России, г. Москва, начальник — д.м.н., проф. Н.В. Нуднов)

Резюме. Проведено сравнительное исследование эффективности послеоперационного обезболивания с использованием контролируемой пациентом внутривенной анальгезии (КПВА), продленной эпидуральной анальгезии (ЭА) + КПВА и интраплевральной анальгезии (ИПА) + КПВА у 46 онкологических пациентов, перенесших торакотомии и резекцию лёгкого. Применение моно КПВА у пациентов, перенесших операции высокой травматичности, характеризуется низкой эффективностью и высокой частотой побочных эффектов по сравнению с другими методами. Использование продленной ЭА и ИПА в послеоперационном периоде повышало мобильность пациентов, улучшало показатели функций внешнего дыхания и кардиогемодинамики, что способствовало снижению количества гнойно-септических осложнений и времени реконвалесценции.

Ключевые слова: торакотомия, контролируемая пациентом внутривенная анальгезия, продленная эпидуральная анальгезия, интраплевральная анальгезия.

EFFICACY OF VARIOUS KINDS OF POSTOPERATIVE ANALGESIA IN PATIENTS AFTER THE LUNG RESECTION

Y.V. Marchenkov¹, M.M. Ryabchikov²

(¹V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology of the Russian Academy of Medical Sciences;

²The Central Clinical Military Hospital of FSS of Russia)

Summary. The investigation has been conducted to compare the effectiveness of different methods of postoperative analgesia (Patient controlled intravenous analgesia-PCIA; Continuous Epidural Analgesia (CEA) + PCIA; Intrapleural

Analgesia (IA) + PCIA) in patients with lung cancer. 46 patients after a thoracotomy and a lung resection were included in the study. The usage of PCIA alone was less effective and had a higher frequency of the side effects as compared with the other groups. The usage of CEA and IA in the postoperative period led to the increasing of patients mobility, improvement of respiratory functions and homodynamic characteristics and it also decreased the infectious complications and time of recovery.

Key words: thoracotomy, patient controlled intravenous analgesia, continuous epidural analgesia, intrapleural analgesia.

По данным Международного агентства по изучению рака, в мире ежегодно регистрируется более 1 млн. новых случаев рака лёгкого, что составляет около 12% всех злокачественных новообразований различных локализаций. В большинстве случаев это заболевание требует срочного хирургического лечения посредством торакотомии, которая обладает высокой степенью травматичности и сопровождается интенсивным болевым синдромом. Кроме того, 40-50% пациентов после перенесенной операции на легких с недостаточной анальгезией в раннем послеоперационном периоде в дальнейшем страдают от хронического постторакотомического болевого синдрома, а 66% из них нуждаются в приеме различных анальгетиков [1]. Сегодня в анестезиологии и медицине нет универсального метода для устранения боли: каждый фармакологический препарат или метод обезболивания способен оказывать влияние лишь на те или иные звенья проводящей системы. Поэтому самым перспективным, сегодня является комбинированная анестезия с множественными точками воздействия на проводящую систему боли [2,6].

Цель работы: провести сравнительное исследование эффективности послеоперационного обезболивания у онкологических больных после резекции лёгкого с использованием контролируемой пациентом внутривенной анальгезии (КПВА), продленной эпидуральной анальгезии + КПВА и интраплевральной анальгезии + КПВА.

Материалы и методы

Обследовано 46 пациентов (мужчин — 39, женщин — 7, возраст 56,3±3,6 лет), перенесших торакотомию с резекцией лёгкого по поводу онкологических заболеваний лёгких. После получения информированного добровольного согласия в зависимости от варианта проводимого обезболивания пациенты были разделены на три группы: группа А (n=16) — которым с целью купирования болевого синдрома проводилась КПВА 0,1%

морфином с использованием программируемых шприцевых насосов «B.Braun FM PCA» (Германия); группа В (n=14) — где послеоперационная анальгезия осуществлялась в виде постоянной эпидуральной инфузии 0,2% раствора ропивакаина + КПВА морфином по требованию пациента; группа С (n=16) — у которых обезболивание проводилось интраплевральным болюсным введением местного анестетика + КПВА. Больные в группах не имели существенных различий по возрасту, характеру и тяжести оперативного вмешательства и основным физиологическим показателям.

В группе А внутривенная анальгезия проводилась по протоколу аутоанальгезии, в виде постоянной инфузии морфина (100 мкг/мл), суточная доза 50 мг, скорость введения 2 мл/ч, болюс доза 0,5 мл, время локаута 30 мин. В группе В применялся следующий режим введения препаратов: начальная доза определялась выраженностью болевого синдрома и составляла 6-8 мл анестетика, поддерживающая доза 4-6 мл/ч. В группе С послеоперационная анальгезия осуществлялась в режиме интраплевральных болюсных введений 20 мл 0,5% раствора ропивакаина каждые 6 часов и внутривенно опиоида по требованию пациента. Оценка качества анальгезии проводилась на основе определения пациентом интенсивности боли в покое и при движении с помощью визуально-аналоговой шкалы — по 100-миллиметровой линейке через 1 час после экстабуации, далее через 3, 6, 12 и 24 ч. Анализ газового состава крови и КОС производили на газоанализаторе «ABL-500» (Radiometer, Denmark). Показатели центральной гемодинамики измеряли неинвазивно методом объемной компрессионной осциллометрии аппаратом «АПКО-8-РИЦ» (Россия). Показатели функции внешнего дыхания и биомеханики легких у больных на ИВЛ регистрировали с дисплея респиратора, а после экстабуации с помощью спирометрии аппаратом РВ «Renaissance» (USA). Все больные получили респираторную поддержку респираторами «Julian» и «Evita-4» («Dräger», Germany) через оротрахеальную трубку № 8-9 с контролем по объему и нисходящей формой инспираторного потока. Оценивали степень седации, частоту возникновения и выраженность побочных паранаркотических эффектов.

Таблица 1

Динамика показателей газообмена и кардиогемодинамики в группах (M±σ)

Показатели	Значения исследуемых показателей					
	Группа	Исход (до операции)	После восстановления ясного сознания	12 ч	24 ч	48-60 ч
PaO ₂ /FiO ₂ мм рт.ст	А	402±16,7	356±21,1*	349±18,3*	352±19,6*	327±21,3*
	В	412±17,1	361±18,4*	356±22,3*	371±17,5	367±19,3*
	С	396±16,0	367±21,2*	345±17,3*	368±18,4	372±18,9
PaCO ₂ , мм рт. ст.	А	33,7±1,6	35,7±1,8	28,6±1,9*	35,3±1,7	33,3±1,9
	В	35,5±1,5	36,3±1,6	33,5±1,6	35,6±1,6	35,3±2,7
	С	36,8±1,7	34,9±1,9	33,7±1,6	38,1±2,1	36,7±1,8
SaO ₂ , %	А	97,7±3,5	95,5±2,5	94,2±3,6	95,2±2,8	95,7±2,6
	В	96,9±3,5	95,9±3,3	95,4±3,8	96,0±2,5	96,2±2,8
	С	96,4±3,4	96,2±4,1	94,8±3,7	95,3±3,1	96,4±2,1
Qs/Qt %	А	3,4±1,3	8,4±1,2*	8,6±1,5*	8,2±1,6*	7,6±1,5*
	В	3,4±1,6	7,6±1,4*	7,4±1,8*	7,7±1,9*	6,3±1,7*
	С	4,1±1,2	8,4±1,8*	7,6±1,7*	7,6±1,8*	5,6±2,1
ЧСС, в мин.	А	96±12	101±14	102±16	86±14	76±10*
	В	92±9	96±11	99±15	93±16	83±11*
	С	88±14	93±16	108±12*	96±9	91±15
СИ, л/мин/м ²	А	3,7±0,4	3,5±0,3	3,6±0,4	3,5±0,5	3,6±0,3
	В	3,7±0,3	3,7±0,4	3,5±0,6	3,5±0,4	3,7±0,4
	С	3,8±0,3	3,5±0,3	3,6±0,2	3,4±0,5	3,5±0,5

Примечание: * значимые изменения по отношению к исходу (p<0,05).

Статистическую обработку проводили с помощью приложения Microsoft Excel 2003 к пакету Microsoft Office 2003 и программы «Statistica 6, 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

У больных после перенесенной торакотомии и резекции лёгкого нарушения газообмена характеризуются снижением индекса оксигенации, торакопульмональной податливости и повышением внутрилёгочного шунтирования на фоне резко выраженных ухудшений показателей функционального состояния лёгких. Так при исходно нормальном уровне газообмена у всех больных исследуемых групп уже через 1-3 ч после операции индекс ок-

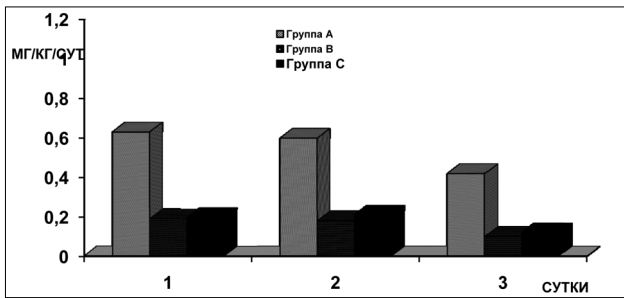


Рис. 1. Суточная потребность в морфине для послеоперационного обезбоживания в исследуемых группах

сигенации снизился в группе А с $402 \pm 16,7$ до $356 \pm 21,1$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) и оставался существенно ниже исходного в течение 1-3 суток, $p < 0,05$. В группе В и С значимые изменения изучаемых показателей сохранялись значительно меньше (в течение 1-2 суток) — индекс оксигенации сначала снизился до $361 \pm 18,4$ и $367 \pm 21,2$ мм рт.ст. соответственно ($p < 0,05$), а затем, возвращался практически к исходным значениям. Показатель торакопульмональной податливости изучался у больных, которым проводилась продленная ИВЛ. В группе А он снизился с $68,7 \pm 3,6$ мл/см водн. ст. до $48,8 \pm 3,2$ мл/см водн. ст. и оставался достоверно низким по отношению к исходному этапу в течение 2-3 суток ($p < 0,05$). В группе В он снизился с $62,5 \pm 4,1$ мл/см водн. ст. до $45,6 \pm 3,8$ мл/см водн. ст., в группе С — с $63,1 \pm 4,2$ мл/см водн. ст. до $46,7 \pm 4,3$ мл/см водн. ст. Qs/Qt также повышался во всех группах ($p < 0,05$). В группах В и С эти изменения длились 1-2 суток, в отличие от группы А, где снижение исследуемых показателей (хоть и не критическое) носило более продолжительный характер (табл. 1).

В результате проведенного исследования показано, несмотря на то, что по различным литературным данным контролируемая пациентом внутривенная анальгезия является эффективным методом послеоперационного обезбоживания, применение данной методики у пациентов, перенесших операции высокой травматичности, характеризуется низкой эффективностью и высокой частотой побочных эффектов по сравнению с другими методами (табл. 2). Так в группе А избыточная седация регистрировалась в 12,5%, кожный зуд 18,7%, задержка мочи 6,3%, тошнота/рвота 18,8%. В группах В и С выявлено всего по 1 случаю рвоты и кожного зуда. Это обусловлено существенно более низким количеством использованного морфина при продленной эпидуральной и интраплевральной анальгезии (ИПА) (рис.1). В группе А суточное количество морфина составило в среднем $0,63$ мг/кг/сут, в группе В — $0,19$ мг/кг/сут, в группе С — $0,2$ мг/кг/сут ($p < 0,01$). Суточная дозировка нарпина в группах В и С составила $3,2$ и $4,7$ мг/кг/сут соответственно ($p < 0,05$). В первые сутки после оперативного вмешательства все исследуемые больные хотя бы несколько раз прибегали к добавочному болюсному введению морфина. Во вторые сутки опиоиды не требовали 5 (16,1%) в группе В и 4 (12,5%) больных — в группе С. На третьи сутки исследования достаточного обезбоживания без применения опиоидов достигали у 38,7% больных в группе эпидуральной анальгезии (ЭА) и у 34,4% больных в группе ИПА при одновременном существенном снижении потребности в анальгетиках во всех группах.

Лечение болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде является одной из главных составляющих в реабилитации этих пациентов после оперативного вмешательства. Значительное повышение качества послеоперационного обезбоживания стало возможным благодаря внедрению в клиническую практику таких высокотехнологичных методик, как контролируемая пациентом анальгезия и длительная эпидуральная анальгезия [9,11]. Однако применение внутривенной моноопиоидной КПА не гаранти-

рует отсутствие осложнений и побочных паранаркотических эффектов. Продленная ЭА становится методом выбора у больных, оперированных на органах брюшной полости и грудной клетки, но и она имеет свои недостатки и ограничения [5]. Поэтому необходим дальнейший поиск новых или усовершенствование известных методов анальгезии для эффективного и безопасного проведения послеоперационного обезбоживания в частности у онкологических больных после торакотомии. Таким методом может послужить интраплевральная анальгезия, которая при невозможности или нежелательности эпидурального введения анестетиков представляется хорошей альтернативой. Простота выполнения и эффективность этого метода позволяют рассматривать его как ценное дополнение к более традиционным методам региональной анестезии/анальгезии [4].

Несмотря на то, что на первый взгляд все три режима послеоперационной анальгезии позволяют адекватно контролировать болевой синдром после оперативного вмешательства в покое, на этапах 6, 12 и 24 ч от момента начала обезбоживания интенсивность боли в группе пациентов, получавших эпидуральную анальгезию, была ниже, чем в группах КПВА и ИПА. Однако уже через 6 часов, несмотря на низкую интенсивность боли в покое во всех группах, при активизации больного появились значимые различия. Так интенсивность боли при кашле в группе А составила $38,7 \pm 1,1$, в группах В и С $26,2 \pm 0,7$ и $26,7 \pm 0,8$ соответственно ($p < 0,05$). Через 12 ч появилась значимая разница интенсивности боли и в покое. В группе КПВА она составила $13,1 \pm 0,7$, в группе продленной эпидуральной анестезии (В) $9,2 \pm 0,5$ ($p < 0,05$), а в группе ИПА (С) $11,4 \pm 0,6$, что, меньше чем в А ($p < 0,05$), но больше, чем в С ($p < 0,05$). Через 24 ч качество обезбоживания в группах В ($9,2 \pm 0,3$ в покое, $18,7 \pm 0,7$ при кашле) и С ($9,6 \pm 0,3$ в покое, $18,3 \pm 0,5$ при кашле) существенно не отличались, но превосходили аналогичные показатели в группе А ($p < 0,05$) (табл. 2). Критерием эффективности проводимой послеоперационной анальгезии считают снижение интенсивности болевого синдрома менее 3 баллов из 10. Время, когда отмечалось снижение интенсивности болевого синдрома при кашле до значений, меньших 30 мм составило $5,6 \pm 0,3$ ч в группе постоянной эпидуральной анальгезией и $5,9 \pm 0,2$ ч в группе ИПА и существенно не различалось между группами. В группе КПВА степень выраженности боли при кашле по ВАШ на протяжении всего периода наблюдения сохранялась выше 30 мм, что требовало дополнительного введения морфина больным в этой группе.

Самостоятельное участие пациента в лечении и возможность получить обезбоживание в любой момент обеспечивают более высокую эффективность и менее выраженный седативный эффект по сравнению с традиционным внутримышечным введением анальгетика [3]. Несмотря на более высокую безопасность КПА по сравнению с рутинными схемами обезбоживания, введение опиоидных анальгетиков сопряжено с риском развития нежелательных явлений (выраженный снотворный эффект, парез желудочно-кишечного тракта, затрудненное мочеиспускание, угнетение дыхания) [7].

Послеоперационная легочная дисфункция — одна из основных причин послеоперационной летальности в торакальной хирургии [8]. Затруднение откашливания, вы-

Таблица 2
Динамика интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале у обследованных больных, мм ($M \pm m$)

Этапы	Группа А (n=16)		Группа В (n=14)		Группа С (n=16)	
	В покое	При кашле	В покое	При кашле	В покое	При кашле
1 ч	$45,6 \pm 0,9$	$65,5 \pm 1,3$	$44,9 \pm 0,8$	$63,8 \pm 1,5$	$45,3 \pm 0,8$	$64,1 \pm 1,6$
3 ч	$21,2 \pm 0,8$	$41,1 \pm 0,9$	$20,8 \pm 0,7$	$37,6 \pm 0,9$	$21,1 \pm 0,9$	$37,3 \pm 0,9$
6 ч	$13,6 \pm 1,2$	$38,7 \pm 1,1^*$	$12,3 \pm 0,8$	$26,2 \pm 0,7^{***}$	$12,6 \pm 0,8$	$26,7 \pm 0,8$
12 ч	$13,1 \pm 0,7^*$	$38,5 \pm 1,2^*$	$9,2 \pm 0,5$	$17,4 \pm 0,7^{***}$	$11,4 \pm 0,6^{**}$	$21,9 \pm 0,6^{**}$
24 ч	$11,7 \pm 0,5^*$	$31,1 \pm 0,8^*$	$9,2 \pm 0,3^{***}$	$18,7 \pm 0,7^{***}$	$9,6 \pm 0,3$	$18,3 \pm 0,5$

Примечания: * — значимые различия между А и С ($p < 0,05$), ** — значимые различия между В и С ($p < 0,05$), *** — значимые различия между А и В ($p < 0,05$).

званное послеоперационной болью, нарушает эвакуацию бронхиального секрета, что способствует ателектазированию с последующим развитием легочной инфекции. При этом нарушаются вентилиционно-перфузионные соотношения, возрастает эластическое и неэластическое сопротивление дыханию [3]. В нашем исследовании на высоте болевого синдрома во всех группах минутная вентиляция легких несколько увеличивалась за счет увеличения частоты дыхания, что в группах В и С достоверно не изменило показатели PaCO_2 . В группе А интенсивность боли была выше, что сопровождалось более частым и поверхностным дыханием больного с значимым снижением PaCO_2 с $35,7 \pm 1,8$ до $28,6 \pm 1,9$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$). После дополнительного обезболивания (болюс морфина) этот показатель достиг нормальных значений. Возрастание PaCO_2 артериальной крови объясняется более глубоким и редким дыханием пациентов по мере наступления обезболивания. После купирования болевого синдрома минутная вентиляция легких, частота дыхания и показатели ФВД в других группах также стремились к допустимым значениям. Однако изменения в процентном отношении от исходного (до обезболивания) имели различную тенденцию. Наиболее выражены были изменения в группе КПВА. Там показатели ФВД имели больший прирост (убыль) в процентном отношении, но при одновременном меньшем исходном и абсолютном значении (рис. 2). Это можно трактовать так, что фоновая анальгезия КПВА не обеспечивает достаточного обезболивания (особенно при активизации) в отличие от ЭА и ИПА и только после дополнительного болюса эти показатели значительно улучшаются, что в свою очередь повышает риск развития паранаркотических побочных эффектов и осложнений.

Факторами риска развития госпитальной пневмонии в отделении реаниматологии являются: длительность ИВЛ, реинтубация, профилактическое применение антибиотиков, тяжесть состояния больного, сопутствующие заболевания дыхательной системы, острый респираторный дистресс синдром и другие. Нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ встречается в 16,8-68% в структуре госпитальной пневмонии и является наиболее частой причиной госпитальной инфекции [10]. Так, по нашим данным у двух больных в группе КПВА послеоперационный период осложнился развитием нозокомиальной пневмонии (в одном случае с эмпиемой плевры), потребовавший проведения длительной ИВЛ. Все больные выжили. У 3-х больных

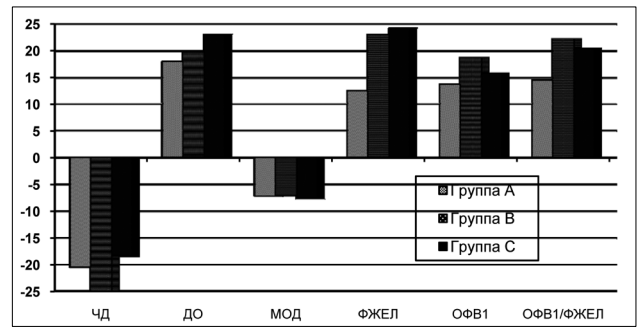


Рис. 2. Динамика показателей функции внешнего дыхания в исследуемых группах в первые сутки после операции

диагностирован диффузный двусторонний бронхит 2-3 степени интенсивности, лечение которого увеличило время пребывания больных в отделении реаниматологии. Продолжительность респираторной поддержки в группе А, находившихся на продленной ИВЛ составила $3,1 \pm 1,6$ суток, в группе В $2,5 \pm 1,8$ суток, в группе С — $2,5 \pm 1,3$. Аналогичным образом различалась и длительность пребывания в отделении реаниматологии. Она была достоверно ниже в группах — В $5,6 \pm 1,7$ и С $5,9 \pm 1,8$ суток, чем в группе А — $7,1 \pm 1,4$ ($p < 0,05$). Использование продленной ЭА и ИПА в ближайшем послеоперационном периоде повышало мобильность пациентов, улучшало показатели функций внешнего дыхания и гемодинамики, что способствовало снижению количества гнойно-септических осложнений и времени реконвалесценции.

Таким образом, лечение послеоперационного болевого синдрома должно иметь мультимодальный характер и основываться на принципах предупреждающей анальгезии. Продленная эпидуральная анальгезия с сочетанным использованием местных анестетиков и опиоидов представляется наиболее адекватным методом послеоперационного обезболивания и должна рассматриваться как важнейший лечебный фактор, оказывающий существенное влияние на исход хирургического лечения в целом. Таким же потенциалом обладает и послеоперационная ИПА+КПВА, хотя она имеет несколько менее выраженный ресурс. Современная концепция обезболивания базируется на применении антиноцицептивных методик, позволяющих в значительной степени устранить последствия операционной травмы и не просто ликвидировать боль, а контролировать её.

ЛИТЕРАТУРА

1. Овечкин А.М., Свиридов С.В. Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2006. — № 1. — С. 1-15.
2. Овечкин А.М. Анальгезия и седация в интенсивной терапии. // Вестник интенсивной терапии. — 2009. — N 1. — С.21-26.
3. Bauer C., Hentz J.G., Ducrocq X., et al. Lung function after lobectomy: A randomised, double-blinded trial comparing thoracic epidural ropivacaine/sufentanil and intravenous morphine for patient-controlled analgesia. // Anesth Analg. — 2007. — Vol. 105. — P. 238-244.
4. Buket S., Çekirdekçi A. Intermittent infusion of 0.25% bupivacaine through an intrapleural catheter for post-thoracotomy pain relief. // The Annals of Thoracic Surgery. — 2004. — Vol. 77(1). — P. 284-288.
5. Concha M., Dagnino J., Cariaga M., et al. Analgesia after thoracotomy: epidural fentanyl-bupivacaine compared with intercostal nerve block plus intravenous morphine. // J Cardiothorac Vasc Anesth. — 2004. — Vol. 18. — P. 322-326.
6. Dolin S., Cashman J., Bland J. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. // Br.J. Anaesth. — 2002. — Vol. 89. — P. 409-423.
7. Grass JA. Patient-controlled analgesia. Anesth Analg. — 2005. — Vol. 101. — P. 44-61.
8. Licker M.J., Widikker I., Robert J., Frey J.G., et al. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: Impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. // Ann Thorac Surg. — 2006. — Vol. 81. — P. 1830-1837.
9. Momeni M., Crucitti M., De Kock M. Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain. // Drugs. — 2006. — Vol. 66(18). — P. 2321-2337.
10. Morehead R., Pinto S. Ventilator-associated pneumonia. // Arch Intern Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 1926-1936.
11. Weber T., Mdtzl J., Rokitsky A., et al. Superior postoperative pain relief with thoracic epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia after minimally invasive pectus excavatum repair. // J Thorac Cardiovasc Surg. — 2007. — Vol. 134. — P. 865-870.

Информация об авторах: 107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр.2. НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН, тел./факс: (495) 6509677; 6942708; 6502520; 6946505

E-mail: marchenkov@yandex.ru, mmr02@mail.ru

Марченков Юрий Викторович — заведующий лабораторией, д.м.н.,

Рябчиков Михаил Михайлович — врач анестезиолог-реаниматолог, заместитель начальника отделения.

ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И БИОМЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СТРУКТУР КОЖИ ПРИ ТЕРМИЧЕСКОМ ОЖОГЕ III, IV СТЕПЕНИ

Ирина Анатольевна Буланкина

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра анатомии человека, зав. — д.м.н., доц. Т.И. Шалина)

Резюме. Моделирование ожогов разной степени вызывает ответные реакции кожи различной выраженности, зависящие от интенсивности воздействия альтерирующего фактора. Определена взаимозависимость и взаимосвязь между изменением морфологических характеристик и биомеханических свойств структур кожи при термическом ожоге III, IV степени в различные сроки и периоды течения воспалительного процесса.

Ключевые слова: термический ожог, морфология, биомеханика структур кожи.

CHANGES OF MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND BIOMECHANICAL PROPERTIES OF SKIN STRUCTURES IN THERMAL BURN OF III, IV DEGREE

I.A.Bulankina

(Irkutsk State Medical University)

Summary. Modelling of burns of a different degree causes responses of a skin of the various expressiveness, depending on intensity of altering factor. The interdependence and interrelation between change in morphological characteristics and biomechanical properties of skin structures in thermal burn III, IV degree in various terms and periods of inflammatory process have been defined.

Key words: a thermal burn, morphology, biomechanics of structures of a leather.

Несмотря на разнообразие этиологических факторов, воспалительно-репаративная реакция, возникающая вследствие термического повреждения, имеет стереотипную кинетику. Это касается и особенностей заживления ожоговой раны, временных параметров динамики развития и интенсивности проявления воспалительного процесса [3, 4, 5, 9].

Однако по данным литературы в процессе развития воспалительной реакции любой природы изменяется не только морфологическая картина, но и биомеханические свойства структур любого органа [2, 6, 7]. Для их оценки используется метод измерения тканевого давления (ТД), величина которого является адекватным показателем морфофункционального состояния структур различных органов у человека и животных [7, 8]. Однако, работ по комплексному изучению морфологических характеристик и биомеханических свойств структур органов как в норме, так и при патологии крайне мало, что не позволяет разработать эффективные и адекватные способы экспресс-оценки и диагностики их морфофункционального состояния с целью последующей своевременной коррекции лечебного процесса, формирования минимального рубца и достижением значительного косметического эффекта.

Материалы и методы

Работа выполнена на 144 беспородных белых крысах-самцах массой 130-150 граммов. У животных моделировались очаги воспаления (III«а», III«б», IV степени ожога) путем воздействия термического фактора: под эфирным наркозом на кожу спины наносили наконечником паяльника по 2 симметричных ожога с расстоянием 2 см друг от друга, время воздействия соответственно 2сек., 4сек., 8 сек. при $t=250^{\circ}\text{C}$ [8]. Девять интактных животных служили контролем. Животных выводили из эксперимента путем декапитации через 1, 12 часов, 1, 3, 5, 7, 10, 15, 30 сутки. Условия содержания и обращения с экспериментальными животными соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977г.

Исследование морфофункциональных свойств кожи осуществлялось комплексом методов, включавшим: гистологическое изучение (окраски: гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизон и на коллаген

по М.К. Васильцову [1]); морфометрию. У каждого экспериментального животного измерение внутрикожного давления (ВКД) осуществлялось как перед опытом, так и при выведении животных из эксперимента.

Материал обработан методом вариационной статистики с использованием программного продукта Statistica 6.0, которая включала: проверку вариационных рядов на нормальность, расчет средних показателей (арифметической средней, среднего квадратичного отклонения, ошибки среднего показателя). Сравнение средних значений двух нормальных выборок осуществлялось с помощью критерия Стьюдента, экстенсивные показатели сравнивали по критерию хи-квадрат. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

При изучении очага термического ожога были выявлены четкие и последовательные изменения морфофункционального состояния структур кожи в различные сроки и периоды течения воспалительного процесса. Моделирование ожогов разной степени вызывает ответные реакции кожи различной выраженности, зависящие от интенсивности воздействия альтерирующего фактора.

Так, при изучении биомеханических свойств структур кожи при ожоге III«а» степени в начале воспалительной реакции (1 час) величина ВКД значительно повышалась (на 50-70%) и составляла $55,2\pm 1,2$ мм водн. ст., что значимо ($p<0,05$) превышает значения этого показателя в контроле (табл. 1).

В дальнейшем значения ВКД ($p<0,01$) снижаются по сравнению с предыдущим сроком и на 1-е сутки составляют $43\pm 1,6$ мм водн. ст., а к концу 3-х суток эксперимента (на 40-50%) — $39,2\pm 0,7$ мм водн. ст. ($p<0,01$).

В этот срок и на остальном протяжении течения термического воспаления отмечается незначительное колебание значений показателя, но они значимо друг от друга не отличаются. Так, на 7-е сутки его величина составляет $41,2\pm 0,7$ мм водн. ст., а к концу наблюдения (30-е сутки) не возвращается к исходному состоянию ($40,7\pm 1,0$ мм водн. ст.), но значимо ($p<0,01$) выше чем в контроле. На границе с интактной тканью отмечалось повышение величин ВКД по сравнению с его параметрами в центре очага воспаления.

Характеристика показателей ВКД в очаге термического поражения (мм. водн. ст.)

Степень ожога	1 час	P	1 сутки	P	3 сутки	P	7 сутки	P	30 сутки	P
III «а» степень (n=45)	55,2±1,2	**	43 ± 1,6	**	39,2± 0,7	-	41,2 ± 0,7	-	40,7± 1,0	**
III «б» степень (n=45)	61 ±0,8	**	54,5 ±1,7	*	42,7 ± 0,6	**	43,8 ± 0,7	-	46,3± 1,2	**
IV степень (n=45)	65,2±1,1	**	56,8 ±1,1	**	46,2 ± 0,6	**	49,2 ± 0,7	**	51,8± 0,9	**

с контролем;
с предыдущим сроком * — p < 0,05; ** — p < 0,01.

При морфологическом исследовании кожи ожога III«а» степени дерма выглядит полнокровной, отечной. На момент травмы наблюдается гибель эпидермиса. Животное ведет себя очень беспокойно. Поверхность покровных тканей белесоватой окраски или же покрыта сухим струпом. Сосудистый рисунок отсутствует, болевая и тактильная чувствительность снижены.

Микроскопически верхние слои кожи инфильтрированы большим количеством нейтрофильных лейкоцитов, что приводит к некрозу не только эпидермиса, но и прилегающих участков дермы. К концу 5-х суток эксперимента наблюдается уменьшение сосудистых реакций и снижение посттравматического отека, показатели относительного объема основного вещества (рис. 1) достоверно не различаются с контролем. На 7-е сутки течения воспаления кожа превращается в сухую, тонкую «корочку», покрытую плотным струпом.

К 10-м суткам воспаления выявляется максимальное увеличение клеток, количество которых в последующем (к 30-м суткам) уменьшается до значений в контроле. Значимое увеличение относительного объема соединительнотканых волокон отмечается только на 30 сутки и связано с формированием грубого рубца. Раневой процесс протекает с нагноением, очищение раны длится 2-3 недели, заживление происходит через 4-6 недель за счет краевой и островковой эпителизации (из сохранившихся дериваторов кожи), нередко с образованием стойкой пигментации или гипертрофических и келоидных рубцов.

Изучение биомеханических свойств кожи при ожоге III«б» степени в начале эксперимента (1-й час) выявило еще более значимое увеличение величины ВКД (p<0,01) по сравнению с ожогом III«а» степени (61,0±0,8 мм водн. ст.) и её превышение на 70-90% исходных значений (рис. 2). В дальнейшем (1-е сутки) наблюдается значимое её снижение (54,5±1,7 мм водн. ст.) как отно-

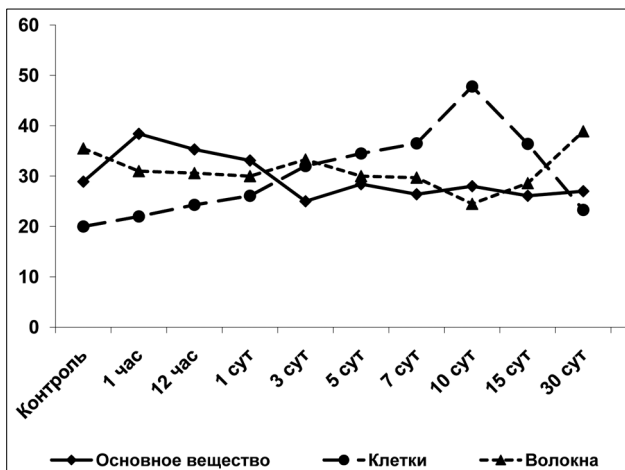


Рис. 1. Динамика изменения относительного объема основного вещества, соединительнотканых клеток и волокон

Таблица 1

сительно значений в предыдущем сроке (p<0,05), в контроле (p<0,01), так и при ожоге III«а» степени (p<0,01).

На 3-и сутки развития термического воспаления также отмечается значимое (p<0,01) снижение значений показателя и он имеет самые низкие данные на всем протяжении воспалительного процесса (42,7±0,6 мм водн. ст.). В последующем, на протяжении всего периода пролиферации отмечается увеличение его значений, хотя значимо они друг от друга не отличаются. Так, на 7-е сутки они составляют 43,8±0,7 мм водн. ст., а к концу 30-х суток повышаются до 46,3±1,2 мм водн. ст., значимо (p<0,01) превышая значения как в контроле, так и при ожоге III«а» степени.

Морфологическая картина ожога III«б» степени еще более выражена и наблюдается некроз не только эпидермиса, но и всех слоёв кожи, имеющий вид плотных сухих буровато-коричневых струпов с различным в их толще рисунком тромбированных вен. Струп не берется в складку, спаян с подлежащими тканями. Болевая и тактильная чувствительность отсутствуют. Животное также ведет себя очень беспокойно, что характеризует сильную боль.

Наблюдается гибель эпидермиса и глубжележащих тканей. К концу 7-х суток эксперимента на границе некротизированной дермы с подлежащими тканями располагается лейкоцитарный вал с большим количеством фибробластов. Гнойно-демаркационное воспаление продолжается 2-3 недели.

Спустя 30 суток от начала воспалительной реакции, секвестрируемые некротические массы полностью отходят. На дне центральных отделов раны находится фиброзный экссудат. Большая часть раны покрыта 5-7 слоями регенерирующего эпителия. В подлежащей соединительной ткани выявляется большое количество фибробластов и плотноупакованных коллагеновых волокон. Новообразованная соединительная ткань очень бедна сосудами, придатки кожи в ней отсутствуют. К концу наблюдения нет полного завершения воспалительного процесса.

При ожоге IV степени морфологические изменения кожи наиболее выражены, характеризуются некротизацией всех её слоёв, подкожножировой клетчатки, фасций и мышц. Образуется плотный и толстый струп, иногда черного цвета с признаками обугливания. Омертвевшие ткани отторгаются медленно, особенно при глубоком поражении подлежащих образований. Часто возникают гнойные осложнения. Сохранные участки раны еще покрыты струпом.

Таким образом, клинические и морфологические проявления при термической травме усиливаются по направлению от ожогов III«а» к IV степени. Так, если при ожогах III«а» степени отмечается только гибель эпидермиса, покраснение и отек кожи, то при ожогах IV степени — некроз всех её слоёв и подлежащих тканей,

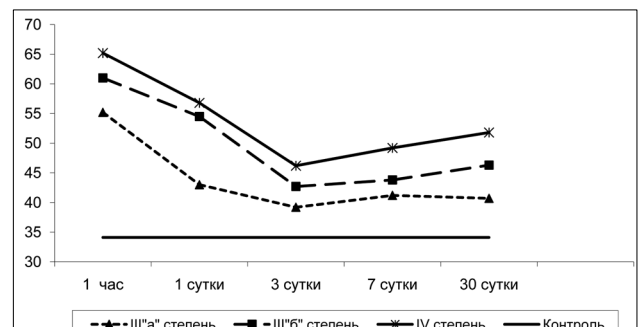


Рис. 2. Динамика изменений величин ВКД в очаге термического воспаления

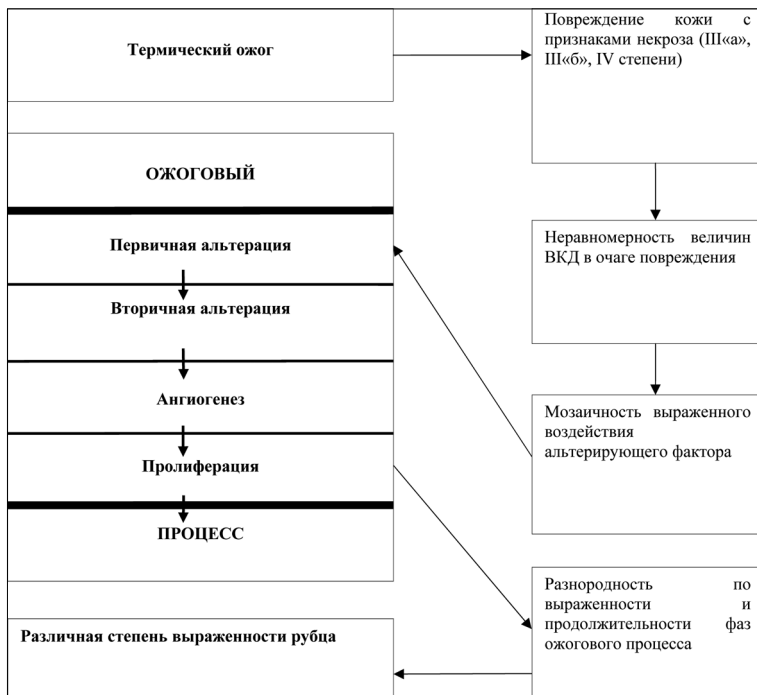


Рис. 3. Патогенетическая блок-схема взаимосвязи закономерностей изменения морфофункциональных характеристик и биомеханических свойств структур кожи в динамике термического воспаления с признаками некроза

что говорит о выраженности воздействия альтерирующего фактора.

Наряду с этим весь воспалительный процесс при ожогах III«а», III«б» и IV степеней можно представить в виде патогенетической блок-схемы (рис. 3) взаимосвязи закономерностей изменения морфофункциональных характеристик и биомеханических свойств структур кожи в динамике термического воспаления с признаками некроза.

Так при этих разновидностях термической травмы отмечается неравномерность величин ВКД в очаге повреждения, что в свою очередь определяет мозаичность выраженности воздействия альтерирующего фактора.

Динамика развития ожогового процесса характеризуется разнородностью выраженности и продолжительности его фаз. Так, при ожогах III«а» степени процесс заживления кожи завершается к 30-м суткам, при ожогах III«б» степени к этому времени наблюдается только отторжение струпа, а при ожогах IV степени воспалительный процесс еще далек от завершения, поскольку идет формирование и отторжение струпа.

Впоследствии воспалительный процесс завершается формированием рубца различной степени выраженности. Так, при ожогах III«а» степени он бледный, незаметный, легко смещается относительно подлежащих тканей. При ожогах III«б» степени он более плотный, соединен с подлежащими тканями, а при ожогах IV степени его размеры больше, чем площадь повреждения, он плотно спаян с подлежащими тканями.

В тоже время, при ожоге IV степени в начале течения

воспалительного процесса (1-й час) величина ВКД достигала максимальных (по сравнению с другими ожогами) значений — $65,2 \pm 1,1$ мм водн. ст. (повышение более 90%), что значимо (III«а» — $p < 0,01$; III«б» — $p < 0,05$) превышает параметры величины, как при различной их степени интенсивности, так и в контроле ($p < 0,01$).

В последующем, до конца периода альтерации отмечается постепенное значимое ($p < 0,01$) снижение его величины и к концу 1-х суток она составляет $56,8 \pm 1,1$ мм водн. ст., а на 3-и сутки эксперимента — $46,2 \pm 0,6$ мм водн. ст. В тоже время, на протяжении периода пролиферации (7-е - 30-е сутки эксперимента ($p < 0,05$)) она вновь значимо повышается ($49,2 \pm 0,7$ мм водн. ст.), а к его концу (30-е сутки) — практически не отличается от значений в предыдущем сроке, но более значима ($p < 0,01$) по сравнению с ожогами III«б» степени и уже составляет $51,8 \pm 0,9$ мм водн. ст.

Следует также отметить то, что наблюдается уменьшение значений этого показателя по направлению от центра к периферии очага поражения, а на границе ожоговой травмы с интактной тканью выявляется его повышение, которое наиболее интенсивно по сравнению с ожогами других степеней.

Таким образом, при ожогах различной интенсивности в первые часы эксперимента наблюдается выраженный подъем значений величин ВКД, который тем больше, чем тяжелее травма. Величина ВКД не возвращается на протяжении эксперимента к исходным значениям: сохраняется в последующие сроки на одном уровне (III«а» степень), или к концу периода пролиферации вновь (III«б», IV степени) значимо повышается. Кроме этого, отмечается уменьшение этого показателя по направлению от центра к периферии ожога, а на границе с интактной тканью — его повышение по сравнению с центром очага воспаления.

На основании проведенного исследования выявлено, что динамика изменения биомеханических свойств структур кожи при термических ожогах с признаками некрозов (III, IV степени) в начале воспалительной реакции характеризуется первичным повышением значений ВКД. Причем, их величина прямо пропорциональна силе воздействия альтерирующего фактора. Так, при ожогах III«а» степени увеличение результатов составило 60%, при ожогах III«б» степени — 81%, а при ожогах IV степени — 90% и более. К концу периода альтерации (3-и сутки) наблюдается снижение напряженности тканевых структур. Вторичный подъем характеристик ВКД выявляется к концу наблюдения (30-е сутки), который особенно выражен при ожогах III«б» (36%) и IV степеней (46%), в то время как при ожогах III«а» степени он менее значим (22%). Следовательно, высокие значения показателей напряженности тканевых структур свидетельствуют о большей тяжести течения воспаления и более выраженных изменениях морфофункциональных характеристик структур органа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буланкина И.А. Разработка принципов оптимизации наложения швов на основе выяснения закономерностей морфофункциональных изменений структур кожи при воспалении различного генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 1998. — 20с.
2. Васильцов М.К. Метод полуколичественного определения содержания коллагена в гистологических препаратах // Материалы областной научно-практической конференции стоматологов. — Иркутск, 1971. — С. 69-70.
3. Изатулин В.Г. Пролактин в механизмах формирования воспалительно-репаративных процессов при экстремальных состояниях: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Иркутск, 2000. — 37с.

4. Корвайл Х.Ф., Паркс Д.Х. Ожоги у детей. — Пер. с англ. — М.: Медицина, 1990. — 512с.
5. Кожа (строение, функция, общая патология и терапия) / Под ред. А.М. Чернуха, Е.П. Фролова. — М.: Медицина, 1982, 336с.
6. Лебединский В.Ю. Напряженно — деформированные состояния структур органов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Иркутск, 2000. — 42с.
7. Макаров А.К., Белохвостиков Ю.П. Регистрация и моделирование тканевого давления в нормальных и патологически измененных органах. — Иркутск: Изд-во ИГМИ, 1987. — 150 с.

8. Сорокин А.А., Лебединский В.Ю. Тканевое давление в оценке воспалительной реакции кожи при термическом ожоге // Управление морфогенезом тканей и органов в процессах адаптации. — Иркутск, 1989. — Ч. 1. — С. 118-119.

9. Шумаков В.И., Онищенко Н.А., Расулов М.Ф.,

Крашенинников М.Е., Зайденов В.А. Мезенхимальные стволовые клетки костного мозга эффективнее эмбриональных фибробластов стимулируют регенерацию глубоких ожоговых ран // Бюл. эксперим. биологии и медицины — 2003. — Т. 136, № 8. — С. 220.

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 3. ИГМУ, кафедра анатомии человека, тел. (3952) 24-33-61.
Буланкина Ирина Анатольевна — доцент, к.м.н.
Лебединский Владислав Юрьевич — профессор, д.м.н.
Изатулин Владимир Григорьевич — профессор, д.м.н.

© АНИСИМОВА Н.Ю., ГРОМОВА Е.Г., КУЗНЕЦОВА Л.С., ПЛУЖНИКОВА Н.А., АНДРЕЙЧИКОВ А.А., АНДРЕЙЧИКОВ А.В., КИСЕЛЕВСКИЙ М.В. — 2011
УДК 616-002-008.953-092

ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЭФФЕКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С СЕПСИСОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ

Наталья Юрьевна Анисимова¹, Елена Георгиевна Громова¹, Людмила Сергеевна Кузнецова¹,
Плужникова Наталья Андреевна¹, Антон Александрович Андрейчиков¹,
Александр Владимирович Андрейчиков², Михаил Валентинович Киселевский¹

(¹Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина РАМН, директор — д.м.н., акад. РАН и РАМН М.И. Давыдов; ²Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор — д.м.н., проф. И. П. Артюхов)

Резюме. Целью данного исследования являлась динамическая оценка цитотоксической и фагоцитарной активности лейкоцитов крови онкологических больных с генерализованными гнойно-септическими осложнениями на фоне проведения экстракорпоральной детоксикации. Были исследованы образцы крови онкологических больных, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом сепсис, до начала процедуры ЭД и сразу после ее окончания, а также здоровых доноров в качестве контрольной группы. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что онкологические больные с сепсисом характеризуются гиперактивностью эффекторов врожденного иммунитета. Так, в сравнении со здоровыми донорами активность натуральных киллеров у больных была выше на 25-40%. Фагоцитарный индекс и фагоцитарное число превышали показатели контрольной группы в 2,7 и 3,2 раза соответственно.

Ключевые слова: лейкоциты, цитотоксичность, фагоцитарная активность, сепсис, экстракорпоральная детоксикация.

THE DYNAMICS OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF EFFECTORS OF INNATE IMMUNITY IN ONCOLOGICAL PATIENTS WITH SEPSIS DURING THE CONDUCTING OF EXTRACORPORAL DETOXIFICATION

Natalia Yurjevna Anisimova¹, Elena Georgievna Gromova¹, Ludmila Sergeevna Kuznetsova¹, Anton Alexandrovich Andreychikov¹, Natalia Andreevna Pluznikova¹, Alexander Vladimirovich Andreychikov², Mikhail Valentinovich Kiselevsky¹
(¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS ; ²Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky)

Summary. The purpose of the work was the estimation of the dynamics of the cytotoxic and phagocytic activity of blood leukocytes of cancer patients with general septic complications during the extracorporeal detoxification. The blood samples of patients, collected prior to the extracorporeal detoxification and right after its termination, as well as healthy donor's blood samples (control group) have been investigated. As a result, it has been revealed that cancer patients with sepsis are characterized by hyperactivity of innate immunity effectors. Thus, in comparison with healthy donors the patient's natural killers activity was 25-40 % higher. The phagocytic index and phagocytic number exceeded the control group level 2,7 and 3,2 times respectively.

Key words: leukocyte, cytotoxicity, phagocytic activity, sepsis, extracorporeal detoxification.

Натуральные киллеры (НК), гранулоциты и моноциты, являющиеся эффекторами врожденного иммунного ответа, играют важнейшую роль в патогенезе сепсиса. В условиях, сопутствующих сепсису бактериемии и бактериальной токсемии, эти клетки, обеспечивают естественную резистентность организма к инфекционным агентам. Однако их чрезмерная активация запускает каскадную гиперпродукцию медиаторов воспаления. Эти полипотентные биологически активные молекулы инициируют и усиливают системную воспалительную реакцию.

Ранее было показано, что скорость развития и тяжесть клинических проявлений сепсиса не всегда коррелирует с фактическим наличием в крови больного бактериального агента, особенно в случае грамотрицательного сепсиса [1]. Антимикробная терапия при лечении сепсиса не всегда приводит к улучшению физиологических и клинических показателей больного.

Поэтому представляется целесообразным удаление из крови не только триггерных факторов (бактериальных продуктов), но и медиаторов воспаления (цитокины и хемокины) в возможно более ранние сроки, до наступления необратимых патологических изменений в органах и тканях больного. Подобный терапевтический подход может быть реализован с использованием методов экстракорпоральной детоксикации (ЭД). В настоящее время для ЭД больных с сепсисом в основном применяют методы гемофильтрации, гемодиализации и гемосорбции. В литературе имеется достаточное количество работ, характеризующих особенности гуморального иммунитета пациентов с сепсисом, а также изменение его параметров в процессе ЭД. Однако исследования, посвященные функциональной реактивности эффекторов врожденного клеточного иммунитета, малоисследованы, а полученные результаты весьма противоречивы. Это утверждение в полной мере можно

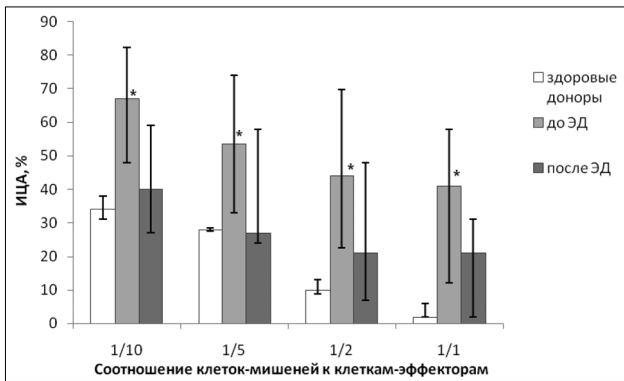


Рис. 1. Динамика НК-активности лейкоцитов крови онкологических больных с сепсисом в процессе экстракорпоральной детоксикации (ЭД), в сравнении с показателями здоровых. Приведены значения индекса цитотоксической активности (ИЦА) (медиана, 25%-75%) при различном соотношении клеток-мишеней и клеток-эффекторов (1:10; 1:5; 1:2; 1:1).

Примечание: * — значения, существенно отличающиеся от контрольной серии ($p < 0,05$).

отности к описанию функциональных характеристик иммунокомпетентных клеток крови онкологических больных с генерализованными гнойно-септическими осложнениями. С одной стороны, ряд исследователей указывает на нарастающий иммунопаралич организма больного, опосредуемый как большой концентрацией иммуносупрессивных агентов (IL-10), так и снижением синтеза белков, определяющих функциональную активность иммунокомпетентных клеток (IL-12) [2]. С другой стороны многие исследователи получили данные, свидетельствующие о повышенной продукции клетками органов и тканей больных с сепсисом провоспалительных цитокинов (IL-8, TNF α , IL-6, IL-1 β), в десятки раз превышающих их уровень у здоровых доноров [6,8]. Логичным следствием этого феномена должно быть повышение функциональной активности, в первую очередь эффекторов врожденного иммунитета.

Учитывая вышеизложенное, целью данного исследования являлась динамическая оценка цитотоксической и фагоцитарной активности лейкоцитов крови онкологических больных с генерализованными гнойно-септическими осложнениями на фоне проведения экстракорпоральной детоксикации.

Материалы и методы

Были исследованы образцы крови 10 больных раком желудка (6), легкого (4), подвергнутых радикальному хирургическому вмешательству в объеме гастрэктомии или пневмонэктомии с лимфодиссекцией. У пациентов (8 женщин и 2 мужчин со средним возрастом 42 ± 15 года) на фоне послеоперационных осложнений был диагностирован сепсис на основании признаков системной воспалительной реакции (повышение температуры, лейкоцитоз и кардиореспираторные расстройства), наличия очага инфекции (поддиафрагмальный абсцесс, перитонит, пневмония) и повышение уровня прокальцитона. Больным проводили 2-4 процедуры гемодиализа (F 60S, HF 80s, Fresenius, Germany) в сочетании с гемосорбцией (Adsorba 300C, Gambro, Sweden). Пробы крови отбирались до процедуры и сразу после ее окончания. В качестве референтного контроля использовали кровь 13 здоровых доноров (9 женщин и 4 мужчины со средним возрастом 29 ± 11 лет). У всех пациентов и доноров было получено информированное согласие на проведение научных исследований.

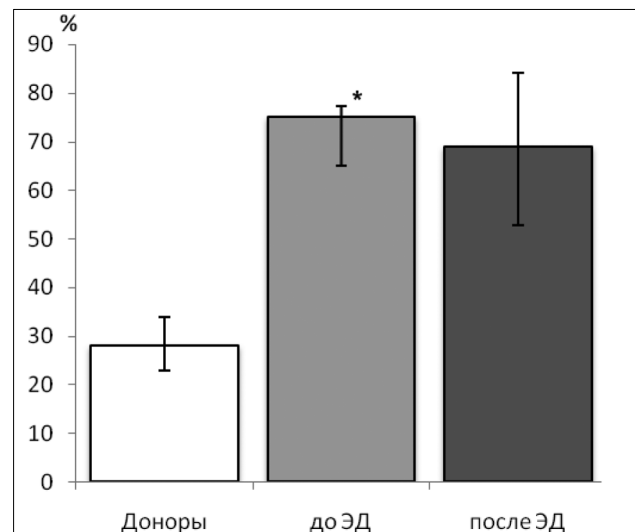
НК-активность. Из крови на градиенте плотности фикола-урографина выделяли мононуклеарные лейкоциты (МЛ), которые дважды отмывали центрифугированием в среде RPMI-1640 (ПанЭко, РФ). В качестве клеток-мишеней (КМ) использовали клетки линии К-562. Подсчитывали количество живых эффекторных и опухолевых клеток в суспензиях с использованием

трипанового синего (Sigma, USA). Для коинкубации клеток использовали 96-луночные планшеты (Nung, USA, или Costar, France). Концентрация клеток К-562 в среде составляла 500000 кл/мл. Соотношение КМ к клеткам-эффекторам МЛ (КЭ) в среде соответствовало 1:1; 1:2; 1:5 и 1:10. После коинкубации в течение 20-24 ч определяли индекс цитотоксической активности (ИЦА) натуральных киллеров [3].

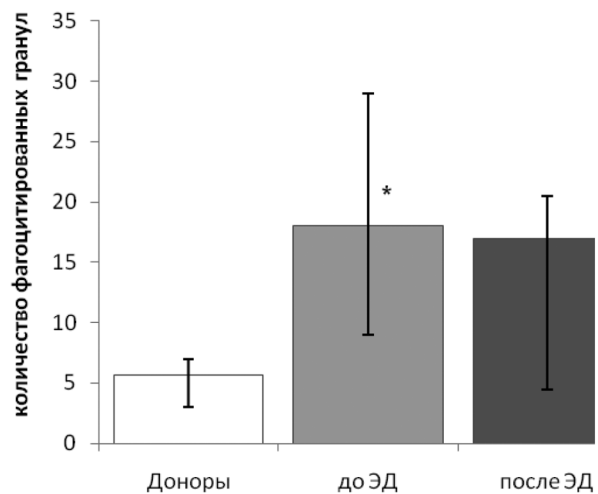
Фагоцитарная активность. В качестве объектов фагоцитоза использовали суспензии гранул латекса (ПанЭко, РФ). Коинкубацию крови, стабилизированной гепарином, и латекса осуществляли в течение 40 минут. Готовили мазок, окрашивали его по Романовскому-Гимзе и проводили микрокопию с иммерсией. В каждом мазке посчитывали не менее 100 нейтрофилов, вычисляя фагоцитарный индекс (ФИ) — процент клеток, содержащих фагоцитированные объекты, а также фагоцитарное число (ФЧ) — количество гранул латекса в одном фагоците.

Статистический анализ. Описательная статистика групп представлена в формате: значения медианы, 25-го и 75-го квартилей (медиана, 25%-75%). Сравнительный статистический анализ значений опытной и контрольной групп проведен с использованием U-критерия

Фагоцитарная активность



а) Фагоцитарный индекс.



б) Фагоцитарное число.

Рис. 2. Показатели интенсивности фагоцитоза гранулоцитов крови онкологических больных с сепсисом до и после экстракорпоральной детоксикации (ЭД) в сравнении с показателями здоровых доноров (медиана, 25%-75%). Примечание: * — значения, значительно отличающиеся от контрольной серии ($p < 0,05$).

Манна-Уитни. Определены показатели p , учитываемые как значимые при $p < 0,05$. Расчеты проведены с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA).

Результаты и обсуждение

Исследование НК-активности лейкоцитов крови. В ходе данного исследования мы проводили сравнительную оценку НК-активности МЛ крови здоровых доноров и онкологических больных с сепсисом. Определение значений индекса цитотоксической активности (ИЦА) осуществляли при различном соотношении КМ:КЭ: 1:10; 1:5; 1:2; 1:1.

Данные, приведенные на рисунке 1, свидетельствуют о том, что до ЭД у пациентов значительно повышены показатели НК-активности МЛ крови по сравнению со здоровыми донорами (от 2 до 20,5 раз, в зависимости от соотношения клеток — мишеней и клеток-эффекторов). В результате проведения экстракорпоральной детоксикации наблюдалась нормализация данного показателя функциональной активности иммунокомпетентных клеток крови. Об этом свидетельствует тот факт, что ИЦА натуральных киллеров после ЭД существенно не отличались от значений соответствующих показателей здоровых доноров.

Данные, приведенные на рисунках 2 и 3, свидетельствуют о том, что показатели фагоцитарной активности нейтрофилов онкологических больных с сепсисом (ФИ и ФЧ) были существенно выше соответствующих показателей здоровых доноров (в 2,7 раза и в 3,2 раза соответственно). После процедуры ЭД наблюдалась очевидная тенденция нормализации исследуемых показателей.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что онкологические больные с сепсисом характеризуются гиперактивностью эффекторов врожденного иммунитета. Так, НК-активность у больных была выше на 25-40% по сравнению со здоровыми донорами. Ранее Zeerleder и соавт. [13] установили у 58% больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком, сопровождающимся высокой частотой развития СПОН и смертности, повышение уровня ИЛ-12, а у 50% — увеличение индукции гранзимов А и В. Известно, что ИЛ-12 является ключевым цитокином, усиливающим цитотоксичность НК-клеток и Т-киллеров [4], а гранзимы — эффекторные молекулы опосредующие цитотоксичность. О повышении уровня активности НК у больных с сепсисом сообщают также Toft и др. [5,11]. Выявленная нами гиперактивация эффекторов врожденного иммунитета

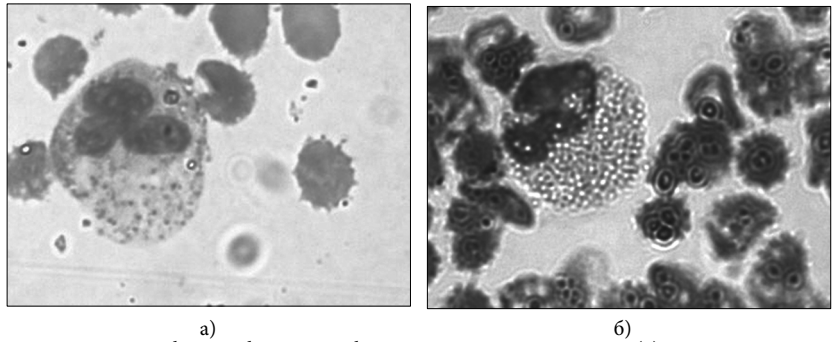


Рис. 3. Микрофотографии нейтрофилов крови здорового донора (а) и онкологического больного с сепсисом (б) после инкубации с гранулами латекса ($t=40$ мин).

(НК и нейтрофилов) при сепсисе, может быть причиной повреждения эндотелия и клеток паренхиматозных органов, за счет воздействия ферментов, свободных радикалов и других секретируемых факторов (перфорина, гранзимы) и потому является важным звеном патогенеза органной и полиорганной недостаточности [12]. По нашим данным, фагоцитарная активность нейтрофилов крови больных также была повышенной: число активных фагоцитов в крови (ФИ) — в 2,7 раза, а количество объектов фагоцитоза, захваченных одной клеткой — в 3,2 раза выше, чем у здоровых доноров. Это может являться следствием увеличения продукции провоспалительных цитокинов, в особенности ИЛ-8 — ключевого цитокина участвующего в рекрутировании нейтрофилов к месту воспаления и стимулирующего их активность [13]. Кроме того, патоген-ассоциированные комплексы также могут активировать нейтрофилы [10]. При сепсисе нейтрофилы играют неоднозначную роль. С одной стороны они важны для уничтожения болезнетворных микроорганизмов, а с другой — чрезмерный выброс медиаторов воспаления и реактивных кислородных радикалов, может вызывать повреждение тканей, в частности, легкого, наблюдаемое при остром респираторном дистресс-синдроме или пневмонии. Активированные НК также способны выделять биологически активные вещества, вызывающие нарушения микроциркуляции, увеличивая проницаемость сосудистой стенки [7]. Очевидно, что гиперактивацию клеток-эффекторов врожденного иммунитета (НФ, НК) можно рассматривать как важное звено в патогенезе органной и полиорганной недостаточности. Применение ЭД, как было показано ранее [9], позволяет элиминировать из крови больных с сепсисом избыток медиаторов воспаления, что в свою очередь вероятно приводит к нормализации функциональной активности эффекторов врожденного иммунитета и может нивелировать их поражающее действие на органы и ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. — М.: Мокеев, 2001. — 369 с.
2. Тузус А.Р. Иммунопатогенез ранних послеоперационных осложнений у онкологических больных: Автореф. ... дисс. д-ра. биол. наук. — М., 2003. — 47 с.
3. Шпакова А. П., Павлова К. С., Булычева Т.И. МТТ-колориметрический метод определения цитотоксической активности естественных киллерных клеток // Клиническая лабораторная диагностика. — 2000. — №2. — С. 20-23.
4. Bermudez L.E., Wu M., Young L.S. Interleukin-12-stimulated natural killer cells can activate human macrophages to inhibit growth of Mycobacterium avium // Infect. Immun. — 1995. — Vol. 63, № 10. — P. 4099-4104.
5. Giamarellos-Bourboulis E.J., Tsaganos T., Spyridaki E., et al. Early changes of CD4-positive lymphocytes and NK cells in patients with severe Gram-negative sepsis // Crit. Care. — 2006. — Vol. 10. — P. 166.
6. Kumar A. T., Sudhir U., Punith K., et al. Cytokine profile in elderly patients with sepsis // Indian J. Crit. Care. Med. — 2009. — Vol. 13. — P. 74-78.
7. Kumar V., Sharma A. Is neuroimmunomodulation a future

- therapeutic approach for sepsis?// Int. Immunopharmacol. — 2010. — Vol. 10, №1 — P. 9-17.
8. Rigato O., Ujvari S., Castelo A., et al. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and sepsis: Evidence for a role in host defense // Infection. — 1996. — Vol. 24. — P. 314-318.
9. Sakata H., Yonekawa M., Kawamura A. Blood purification therapy for sepsis// Transfus. Apher. Sci. — 2006. — Vol. 35, №3. — P. 245-251.
10. Shimizu T., Tsuchihashia Y., Akabori H., et al. Endotoxin apheresis for sepsis// Transfus. Apher. Sci. — 2006.— Vol. 35, №3. — P. 271-282.
11. Toft P., Dagnæs-Hansen F., Tonnesen E., et al. The effect of surgical stress and endotoxin-induced sepsis on the NK-cell activity, distribution and pulmonary clearance of YAC-1 and melanoma cells // Apms. — 1999. — Vol. 107, Issue 1-6. — P. 359-364.
12. Yoneda O., Imai T., Goda S., et al. Fractalkine — mediated endothelial cell injury by NK cells // J. Immunol. — 2000. — Vol. 164. — P. 4055-4062.
13. Zeerleder S., Hack C.E., Caliezi C., et al. Activated cytotoxic T cells and NK cells in severe sepsis and septic shock and their role in multiple organ dysfunction // Clin. Immunol. — 2005. — Vol. 116, № 2. — P. 158-165.

Информация об авторах: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: n.u.anisimova@gmail.com

Анисимова Наталья Юрьевна — с.н.с., к.б.н.

Громова Елена Георгиевна — заведующая, д.м.н., e-mail: e_gromova05@mail.ru

Кузнецова Людмила Сергеевна — врач, Плужникова Наталья Андреевна — аспирант,

Андрейчиков Антон Александрович — стажер, Андрейчиков Александр Владимирович — профессор, д.м.н.,

Киселевский Михаил Валентинович — заведующий лабораторией, д.м.н., профессор, e-mail: kisele@inbox.ru.

© ДОМАНОВА Е.Т., ЦЫБИКОВ Н.Н., ЗОБНИН В.В. — 2011

УДК 616.31 — 002: 612.017.1

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ А-ДЕФЕНЗИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРОДОНТА

Елена Товьевна Доманова, Намжил Намзатович Цыбиков, Валерий Валерьевич Зобнин

(Читинская государственная медицинская академия, ректор д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра патологической физиологии, зав. — д.м.н., проф. Н.Н. Цыбиков, кафедра стоматологии ФПК и ППС, зав. — к.м.н. В.В. Зобнин)

Резюме. Изучали фибринолитическую активность α -дефензинов у лиц со здоровым пародонтом, хроническим гингивитом, хроническим генерализованным пародонтитом. В ходе опытов установлены корреляционные взаимосвязи между уровнем α -дефензинов в смывах десневой борозды, кармана и фибринолизом. При воспалительных заболеваниях пародонта дефензины способны ингибировать фибринолиз, что помогает избежать микробной инвазии, однако при длительном процессе подавляется репарация тканей, развивается хроническое течение заболевания.

Ключевые слова: заболевания пародонта, α -дефензины, фибринолиз.

FIBRINE ACTIVITY OF α — DEFENSINES IN CHRONIC PERIODONTAL DISEASES

E. T. Domanova, N.N. Tsybikov, V.V. Zobnin

(Chita State Medical Academy)

Summary. Fibrine activity of α -Defensines in patients with healthy teeth, with chronic gingivitis, with chronic generalized periodontitis was studied. In the experimental course the correlation interactions between the α -Defensine level in the washing of the gum line, of the pocket and fibrinolysis have been revealed. In case of inflammatory periodontal diseases defensines, can inhibit fibrinolysis, which assists in prevention of microbe invasion, however, tissue restoration is suppressed in the long-lasting process, the chronic course of the disease is developed.

Key words: the periodontal diseases, α -Defensins, fibrinolysis.

Дефензины — катионные пептиды молекулярной массой 3-4 кДа, представляющие собой генетически различные α и β подсемейства и циклические Q-формы. Молекула дефензина состоит из 29-35 аминокислот и содержит 3 внутримолекулярные дисульфидные связи. У человека α -дефензины (human neutrophil peptides, HNP- α), составляют около 30-50% общего клеточного белка и локализованы в азурофильных гранулах нейтрофилов [4, 7]. В норме концентрация HNP- α в плазме менее 15 нМ, но может увеличиваться до 50 мкМ в ответ на инфекционные и воспалительные стимулы [8]. При нарушении эпителиального барьера, микроорганизмы, проникающие в организм хозяина, стимулируют высвобождение нейтрофилами HNP- α , что ведет к активации врожденного иммунитета [6]. Эти пептиды способны комплексоваться с белками и сохраняться в жидкостях организма [9]. В исследованиях Abd Al-Roof Higazi и Tomas Ganz (1996г) сообщалось, что последовательность аминокислот HNP- α напоминает Лус-связывающий участок в Крингл-доменах плазминогена. Дальнейшее изучение этих пептидов выявило двухфазное дозозависимое влияние на плазминоген-опосредованный фибринолиз. Ингибирующий эффект объясняется тем, что плазминоген, связанный с фибрином, в присутствии HNP- α менее восприимчив к активации тканевым активатором плазминогена (ТАП), а стимуляция фибринолиза — конкурентными отношениями между молекулами ТАП и HNP- α , за один сайт связывания [7]. В

физиологических условиях процессы фибринообразования и фибринолиза взаимоуравновешены, в том числе и в полости рта. В ходе изучения фибринолиза при воспалительных заболеваниях пародонта (ВЗП) П.П. Беликов отметил, что добавление смешанной слюны до осаждения эуглобулиновой фракции плазмы увеличивает скорость растворения фибринового сгустка, противоположный эффект проявляется если внести секрет после выпадения эуглобулинов в осадок [3]. Было выдвинуто предположение, что в роли ингибиторов фибринолиза могут выступать вещества находящиеся в клетках. Возможно это дефензины, содержащиеся в нейтрофилах десневой жидкости (ДЖ). Изучению этого вопроса посвящено исследование.

Цель исследования — проанализировать влияние дефензинов на фибринолитическую систему в здоровом пародонте и при воспалительных заболеваниях: хронический гингивит и хронический генерализованный пародонтит.

Таблица 1

Уровень дефензина и ИЛ-8, в смывах десневой борозды у лиц со здоровым пародонтом, пациентов с хроническим гингивитом, и в смывах пародонтального кармана при пародонтите

	Н — норма смывы из десневой борозды здоровых	Г — смывы из десневой борозды больных хроническим гингивитом	П — смывы из пародонтального кармана больных пародонтитом
Дефензины (пг/мл) Me \pm SD (процентили 25-75)	946,3 \pm 16,74 (940,4 — 963,6)	900,6 \pm 69,66 (823,8 — 917,8) Z = 3,55*	709,1 \pm 229,46 (619,2 — 769,5) Z = 4,11*, Z = 3,34**
ИЛ-8 пг/мл	18,56 \pm 8,89 (15,41 — 32,09)	434,80 \pm 27,68 (420,30 — 466,10) Z = 4,67*	106,0 \pm 25,24 (104,40 — 110,40) Z = 4,63*, Z = 4,63**

Примечание: Z — коэффициент Манна-Уитни (p < 0,05), * — уровень значимых отличий между нормой, хроническим гингивитом и пародонтитом; ** — между хроническим гингивитом и пародонтитом.

Показатели фибринолиза, при внесении в пробирку смывов десневой борозды и пародонтального кармана

	ЭуФ (мин) Эуглобулиновый фибринолиз	ХгФ (мин) Хагеманзависимый фибринолиз
К — контроль, NaCl (0,9%) 0,2 мл	220,0 ± 25,12 (200,0 - 225,0)	12,30 ± 1,57 (10,30 — 13,30)
Н — норма смывы из десневой борозды здоровых	150,0 ± 18,84 (140,0 — 165,0) Z = 4,62*	6,0 ± 1,18 (5,3 — 7,6) Z = 4,63*
Г — смывы из десневой борозды больных хроническим гингивитом	280,0 ± 20,41 (260,0 — 290,0) Z = 4,24*, Z = 4,68**	19,3 ± 1,98 (18,3 — 21,0) Z = 4,63*, Z = 4,67**
П — смывы из пародонтального кармана больных пародонтитом	340,0 ± 20,46 (320,0 — 350,0) Z = 4,63*, Z = 4,64**, Z = 4,45***	27,6 ± 3,03 (25,6 — 30,6) Z = 4,63*, Z = 4,63**, Z = 4,67***

Примечание: Z — коэффициент Манна-Уитни ($p < 0,05$), * — уровень значимых отличий по сравнению с контролем; ** — уровень значимых отличий между нормой, хроническим гингивитом и пародонтитом; *** — между хроническим гингивитом и пародонтитом.

Материалы и методы

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (1964, 2000 ред.). В исследовании принимали участие 60 человек в возрасте от 25 до 40 лет. Исследуемая группа состояла из 45 человек: 15 — с интактным пародонтом, 15 пациентов с диагнозом хронический гингивит (ХГ) средней степени тяжести, 15 — с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) средней степени тяжести. Группа доноров крови — 15 человек без ВЗП. Материалом для исследования служили: смывы десневой борозды (СДБ) и пародонтального кармана (СПК), полученные от исследуемой группы путем аспирации с помощью стерильного шприц-тюбика [2, 5]. Кровь, получали от группы доноров пункционным методом из локтевой вены с помощью широкой иглы в пластиковые пробирки, из которой готовили тест-плазму, стабилизированную цитратом натрия. Тест-плазму доноров использовали для проведения коагуляционных тестов для оценки гемостаза: эуглобулиновый фибринолиз (ЭуФ) (Н. Kowarzyk и L. Buluk, 1954), хагеманзависимый (каолиновый) фибринолиз (ХгФ) (К.Н. Веремеенко, 1978) [цит. по 1]. Применительно к нашим опытам определения фибринолитической активности СДБ и СПК, проводилась модификация реакции фибринолиза, предложенная П.П. Беликовым в 1970 г. Смысл в том, что содержащиеся в слюне ингибиторы и активаторы фибринолиза при осаждении эуглобулинов диссоциируют, в осадке остаются активаторы, а ингибиторы удаляются вместе с надосадочной жидкостью [3]. В данном случае оцениваются активаторы фибринолиза, а ингибиторы нет. При внесении секрета после осаждения эуглобулиновой фракции плазмы ингибиторы остаются в пробирке и участвуют в реакции фибринолиза. В этом случае представляется возможным оценить наличие или отсутствие ингибиторов в секрете. Для проведения опытов мы использовали четыре пластиковые пробирки. Первые три пробирки заполнены тест-плазмой доноров и маркированы: «Н» — норма, «Г» — гингивит, «П» — пародонтит. После осаждения эуглобулиновой фракции тест-плазмы доноров в эти пробирки мы вносили 0,1мл СДБ или СПК (соответственно диагнозу и маркировки). В четвертую пробирку «К» — контроль вводили NaCl 0,9% 0,1мл. По скорости растворения фибринового сгустка судили о наличии или отсутствии ингибиторов фибринолиза в смывах десневой борозды и пародонтального кармана. Концентрацию дефензина определяли в СДБ и СПК методом ИФА (реактивы фирмы «Нусcult Biotech»). Концентрацию цитокина ИЛ-8

определяли в СДБ и СПК методом ИФА (реактивы фирмы «Вектор-Бест», Новосибирск).

Статистический анализ проведен с использованием пакета программ STATISTICA версии 6.0, StatSoft Inc. (USA). Учитывая ненормальное распределение данных (распределение вариант проверялось критерием Шапиро-Уилка), при сравнении групп использовался U — критерий Манна — Уитни для независимых выборок, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Результаты исследования представлены как $Me \pm SD$ и процентиля 25, 75, где Me — медиана, SD — среднее квадратичное отклонение. При анализе взаимосвязей параметров применялся непараметрический корреляционный метод Спирмена. При оценке силы корреляций считали: если $|r| \leq 0,25$ — слабая корреляция; $0,25 < |r| < 0,75$ — умеренная; $|r| \geq 0,75$ — сильная. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение

Нами обнаружено, у лиц со здоровым пародонтом в СДБ наблюдалась высокая концентрация HNP-α (табл. 1), что отражает достаточную готовность иммунитета поддерживать гомеостаз полости рта. При ХГ содержание пептида в СДБ несколько снижается, но остается значительным, что подтверждается высоким уровнем основного хемоаттрактанта нейтрофилов — ИЛ-8 (434,8 пг/мл). Концентрация дефензина при ХГП в СПК падает до — 709,1 пг/мл, возможно, вследствие потребления пептида в ходе воспалительной реакции или по причине снижения уровня ИЛ-8 (106 пг/мл) по сравнению с нормой и ХГ ($p < 0,05$). Уровень HNP-α наглядно отражает иммунный потенциал полости рта при ВЗП.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между уровнем дефензинов в смывах десневой борозды у лиц со здоровым пародонтом, пациентов с хроническим гингивитом, в смывах пародонтального кармана при пародонтите с показателями фибринолиза. Значимые корреляции Спирмена на уровне $p < 0,05$

	Дефензины		
	Здоровый пародонт (n=15)	ХГ-хронический гингивит (n=15)	ХГП — хронический генерализованный пародонтит (n=15)
ЭуФ - Эуглобулиновый фибринолиз	$r=0,7$ $p=0,0009$	$r=0,5$ $p=0,035$	$r=0,8$ $p=0,0003$
ХгФ - Хагеманзависимый фибринолиз	$r=0,6$ $p=0,006$	$r=0,4$ $p=0,106$	$r=0,7$ $p=0,0006$

Скорость ЭуФ у пациентов с диагнозом ХГ и ХГП значительно снижается (табл. 2) по сравнению с контролем «К» — 220,0 мин ($p < 0,05$). В тесте ХгФ наблюдается подобное торможение активности фибринолиза. Полученные данные показывают: при внесении СДБ или СПК снижается активность фибринолиза, что указывает на присутствие ингибиторов, возможно содержащийся в клетках ДЖ.

Для определения патогенетических взаимосвязей между уровнем HNP-α и показателями фибринолиза больных ВЗП и здоровых, нами проведен корреляционный анализ (табл. 3). Так, у пациентов с диагнозом ХГП выявлены сильные корреляционные взаимосвязи, показывающие зависимость скорости фибринолиза от концентрации HNP-α в СПК. Очевидно, изменение в процессах гемостаза также связано с уменьшением в крови у этих больных ИЛ-8, основного хемоаттрактанта для нейтрофилов, в гранулах которых находятся HNP-α. Потенциал дефензинов ингибировать фибринолиз имеет положительный эффект помогая избежать микробной инвазии. Однако длительное влияние приводит к подавлению процессов репарации и может, по нашему мнению, служить

основой для прогрессирования патологического процесса и развитию порочного круга в патогенезе заболевания.

Таким образом, определение концентрации дефензинов при воспалительных заболеваниях пародонта дают

возможность контролировать патологический процесс, предупредить возможное развитие хронического течения заболевания и может служить, по нашему мнению, одним из объяснений прогрессирования гингивита в пародонтит.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольберг Е.Д. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. — Томск, 1980. — 233 с.
2. Барер Г.М., Кочержинский В.В., Халитова Э.С. Десневая жидкость: состав и свойства // Стоматология. — 1986. — № 4. — С. 86-90.
3. Беликов П.П. Нарушение гемокоагуляции и фибринолиза и их коррекция при заболеваниях пародонта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990. — 36 с.
4. Будихина А.С., Пинегин Б.В. α -Дефенины — антимикробные пептиды нейтрофилов: свойства и функции // Иммунология. — 2008. — №5. — С. 317-320.
5. Робустова Т.Г., Лебедев К.А., Максимовский Ю.М. Иммунный статус в полости рта. — М., 1990. — 30 с.
6. De Yang, et al. Multiple Roles of Antimicrobial Defensins, Cathelicidins and Eosinophil-derived in Host Defense // Annual Review Immunology. — 2004. — Vol 22. — P.181-215.
7. Higazi A.A.R., et al. Defensin Modulates Tissue-type Plasminogen Activator and Plasminogen Binding to Fibrin and Endothelial Cells // Journal of Biological Chemistry. — 1996. — Vol. 271. — P. 17650-17655.
8. Lehrer I.R., Ganz T. Antimicrobial Peptides in Mammalian and Insect Host Defence //Current Opinion Immunology. — 1999. — Vol.11. — P.23-27.
9. Panyutich A.V., et al. Plasma Defensin Concentrations Are Elevated in Patients with Septicemia or Bacterial Meningitis // Journal Laboratory Clinical Medicine. — 1993. — Vol. 122. — P. 202-207.

Информация об авторах: 672090, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, д. 39а, тел.: (3022) 315981
Доманова Елена Товьевна — старший лаборант, e-mail: l.domanova@yandex.ru;
Цыбиков Намжил Нанзатович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, e-mail: Thybikov@mail.ru;
Зобнин Валерий Валерьевич — к.м.н., заведующий кафедрой, e-mail: v.zobninstom@mail.ru

© САЯПИНА И.Ю., ЦЕЛУЙКО С.С. — 2011
УДК 591.463.05:616-001.18/19

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЕ НА ЭТАПАХ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА К НИЗКИМ ТЕМПЕРАТУРАМ

Ирина Юрьевна Саяпина, Сергей Семёнович Целуйко
(Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, ректор — д.м.н., проф. В.А. Доровских, кафедра гистологии, зав. — д.м.н., проф. С.С. Целуйко)

Резюме. Изучена структурно-функциональная организация простаты крыс при окислительном стрессе (ОС), вызванном адаптацией организма к низким сезонным температурам. Установлено, что структурные и биохимические проявления ОС имеют место уже на 1-й неделе адаптации, достигают максимального развития к концу 4-й недели адаптации и сохраняются через 8 недель после завершения адаптации. Адаптация к холоду сопровождается повышением секреторной и пролиферативной активности glanduloцитов, что приводит к развитию гипертрофии и очаговой гиперплазии железистого эпителия. Через 8 недель после адаптации в железистом эпителии преобладают дегенеративные изменения с массовой гибелью эпителиоцитов, пролиферативный потенциал эпителия угнетается.

Ключевые слова: простата, окислительный стресс, адаптация.

OXIDATIVE STRESS IN PROSTATE AT THE STAGES OF ADAPTATION OF AN ORGANISM TO LOW TEMPERATURES

I.Y. Sayapina, S.S. Tseluyko
(Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk)

Summary. The structural and functional organization of the prostate of rats under oxidative stress (OS), caused by adaptation to low seasonal temperatures has been researched. It has been found that the severity of the OS in the prostate is correlated with the duration of the period of adaptation. Structural and biochemical manifestations of the OS occur during the 1st week of adaptation, the maximum development reach to the end of 4th week of adaptation and persist in the prostate 8 weeks after the end of adaptation. The cold adaptation causes the increase in the secretory and proliferative activity of glandular cells, that in the future lead to the hypertrophy and focal hyperplasia of the glandular epithelium. In the late periods after adaptation in the glandular epithelium the degenerative changes are observed due to the massive loss of epithelial cells, proliferative potential of the epithelium depressed.

Key words: prostate, oxidative stress, adaptation.

Распространённость заболеваний предстательной железы определяет повышенный интерес исследователей к изучению структурно-функциональных изменений в простате при воздействии на организм неблагоприятных факторов среды. В последние годы особое внимание уделяется ОС в предстательной железе [4, 5, 7, 10, 13]. Установлено, что ОС нарушает в простате естественный баланс между процессами пролиферации, дифференцировки и гибели клеток железистого

эпителия, являясь фактором, стимулирующим её гиперплазию и канцерогенез [5, 6, 13]. Развитие ОС в простате могут инициировать различные средовые факторы: описан ОС простаты, вызванный диетой с повышенным содержанием холестерина [7], влиянием на организм промышленных токсикантов [4] и лекарственных препаратов [10]. ОС является стереотипной реакцией организма при адаптации к низким сезонным температурам, однако структурно-функциональная организа-

ция простаты при ОС, вызванном адаптацией к холоду, остаётся не изученной.

Цель работы: изучить в эксперименте структурные проявления ОС в простате крыс на этапах адаптации организма к низким сезонным температурам и в отдалённые сроки после адаптации.

Материалы и методы

Эксперимент был проведён на 150 нелинейных белых половозрелых крысах-самцах с массой тела 200-250 г, которые были разделены на 5 групп. Число животных в группе определяли по формуле

$$n = \frac{t^2 \sigma^2}{\Delta^2}$$

где t — табличная величина, а σ^2 — средненквадратическое отклонение. Интактные животные, содержащиеся в стандартных температурных условиях вивария, составили группу контроля. Для моделирования ОС экспериментальные животные охлаждались при температуре -15°C по 3 часа ежедневно. Срок охлаждения для крыс 1 группы составил 1 неделю, для крыс 2 группы — 2 недели, для крыс 3 и 4 групп — 4 недели. Умерщвление животных проводили под тиопенталовым наркозом путём дислокации шейных позвонков. Животных 1, 2 и 3 групп умерщвляли на следующий день после окончания эксперимента, а животных 4 группы через 8 недель после окончания эксперимента. Все манипуляции с животными проводились на основании разрешения Этического комитета АГМА (протокол №7 от 20.01.2011г.), в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказа Минздрава РФ №267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Материалом для гистологического исследования стали дорсальные и латеральные доли простаты крыс, являющиеся морфологическим эквивалентом простатических желёз человека [6, 11], которые фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезжовивали и заливали в парафин согласно стандартной гистологической схеме. Рутинные гистологические методики включили окраску парафиновых срезов простаты гематоксилином и эозином, по Ван Гизону. Как самостоятельный морфологический метод применялось исследование полутонких срезов, для получения которых образцы ткани дорсолатеральной простаты фиксировали в 2,5% глутаральдегиде, постфиксировали в четырёхокиси осмия и заливали в смесь эпона и аралдита. Готовые полутонкие срезы окрашивали толудиновым синим.

Морфометрическое исследование простаты проводили при помощи аппаратно-программного комплекса, состоящего из программного обеспечения для количественного анализа ВидеоТест — Морфология 5.0., цифровой камеры DCM 130, адаптированной к световому

микроскопу «Микромед-1», и персонального компьютера. Относительную площадь основных гистологических структур простаты измеряли на парафиновых срезах [9], относительную численность двуядерных главных эпителиоцитов, а также их высоту определяли на полутонких срезах.

Иммуногистохимическим методом определяли активность индуцибельной NO-синтазы (iNOS) на парафиновых срезах с использованием моноклональных антител (Lab Vision, USA), продукты реакции визуализировали диаминобензидином (Хема, Россия), срезы контрастировали гематоксилином.

ОС верифицировали путём определения в плазме крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), гидроперекисей липидов (ГЛ) и основного компонента антиокислительной системы (АОС) витамина Е.

Для статистической обработки количественных данных использовали программное обеспечение Statistica 6.0, все данные представлены в виде $M \pm m$. Для проверки гипотезы нормальности распределения значений в выборках использовали тест Колмогорова-Смирнова, после чего выборки сравнивались при помощи t -критерия Стьюдента, различия считались значимыми при $p < 0,05$ [2].

Результаты и обсуждение

Биохимическое исследование показало (рис. 1), что ОС развивается уже на первой неделе адаптации организма животных к низким сезонным температурам. Содержание ДК увеличивается относительно контроля на 61%, МДА на 25% ($p < 0,05$). Имеется тенденция к повышению уровня ГЛ и снижению уровня витамина Е ($p > 0,05$). В настоящее время известно, что гомеостаз процессов ПОЛ/АОС в простате поддерживается андрогенами [13]. В исследовании [1] острый холодовой стресс индуцировал снижение уровня тестостерона у крыс. В связи с этим мы не исключаем, что ОС на 1-й неделе адаптации к низким температурам развивается в условиях относительного дефицита андрогенов.

Обзорная микроскопия показала, что после 1-й недели адаптации дорсолатеральная простата по своей структуре сходна с простатой интактных крыс. Исследование полутонких срезов показало, что главные клетки в составе эпителия секреторных отделов и выводных протоков проявляют признаки повышенной секреторной активности. В их ядрах преобладает эухроматин, ядрышки имеют крупные размеры, зона Гольджи в надъядерной части цитоплазмы гипертрофирована (рис. 2). Следствием усиления секреторной активности эпителия стала частичная смена мерокринового типа секреции на апокриновый тип. В результате смены типа секреции на поверхности эпителиального пласта, и в просвете секреторных отделов, располагается множество отделившихся апикальных фрагментов цитоплазмы главных клеток округлой формы.

Морфометрическое исследование дорсолатеральной простаты показало, что относительная площадь поверхности железистого эпителия практически не различается с группой контроля (табл. 1). По сравнению с группой контроля на 40% уменьшается площадь просветов концевых отделов и выводных протоков ($t = 2,61$, $K = 4534$, $p = 0,009$), намечается тенденция к увеличению относительной площади поверхности стромы. Уменьшение площади поверхности просветов секреторных отделов и выводных протоков простаты было описано [9] при эмоциональном и болевом стрессе у крыс.

После двух недель адаптации к низким сезонным температурам сохраняются биохимические проявления ОС (рис. 1). Содержание ДК в плазме крови повышено на 86%, МДА на 15% ($p < 0,05$), продолжается снижение уровня витамина Е ($p > 0,05$).

При обзорной микроскопии дорсолатеральная простата крыс 2 группы сохраняет обычный план строения.

Таблица 1

Морфометрические показатели относительной площади поверхности основных гистологических структур дорсолатеральной простаты ($M \pm m$)

Группа	Эпителий (мкм ²)	Просветы (мкм ²)	Строма (мкм ²)
Контроль (n=30)	1580,04±260,24	11304,90±2187,22	1681,35±380,02
1 группа (n=30)	1479,99±157,67 p=0,7333	6697,08±708,79* p=0,0089	2864,93±431,16 p=0,0874
2 группа (n=30)	1913,29±130,57 p=0,2013	8788,82±893,12 p=0,2034	3395,53±508,24* p=0,0162
3 группа (n=30)	1499,53±154,97 p=0,7869	11041,26±1229,78 p=0,9112	2979,75±422,25* p=0,0406
4 группа (n=30)	2586,92±213,80* p=0,0025	16680,59±1962,57* p=0,0025	4656,01±816,55* p=0,0003

Примечание: * — различия статистически значимы по сравнению с контролем.

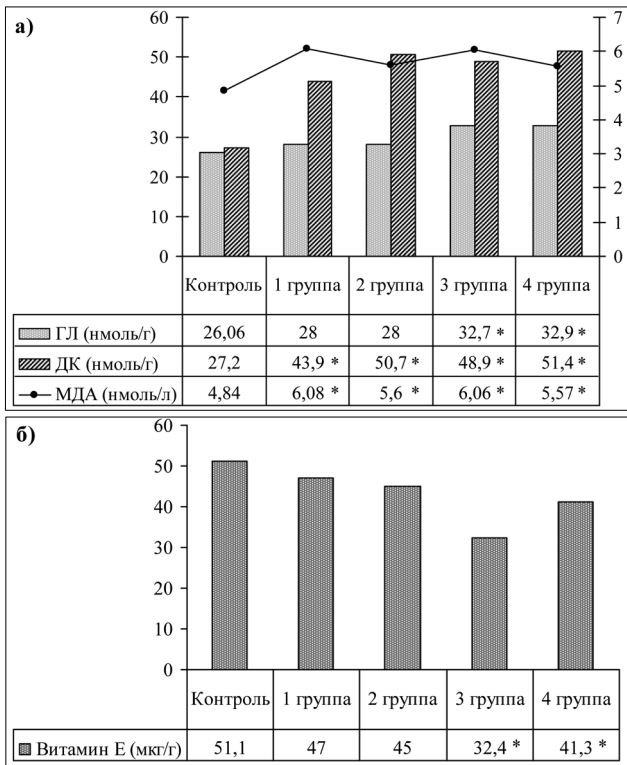


Рис. 1. Содержание продуктов ПОЛ (а) и витамина Е (б) в плазме крови.

* — различия значимы с контролем при $p < 0,05$.

Как и в предыдущей группе, главные клетки эпителия концевых отделов и выводных протоков находятся в состоянии повышенной секреторной активности, в некоторых концевых отделах имеет место частичная смена мерокриновой секреции на апокриновую. Количественный гистологический анализ показал, что относительная площадь поверхности железистого эпителия, а также площадь поверхности просветов секреторных отделов и выводных протоков практически не различаются с группой контроля (табл. 1), на 101% увеличивается площадь поверхности стромы ($t = -2,40$, $K=5215$, $p=0,016$), что косвенно указывает на наличие интерстициального отека.

Как показывает биохимическое исследование (рис. 1), после четырех недель адаптации к низким сезонным температурам содержание ДК повышено на 76%, ГЛ на 25%, МДА на 25%, содержание витамина Е снижено на 34% ($p < 0,05$).

При обзорной микроскопии дорсолатеральной простаты обращает внимание расширение просвета межацинарной соединительной ткани, вокруг концевых отделов и между ними увеличивается количество коллагеновых и эластических волокон. Главные эпителиоциты проявляют морфологические признаки повышенной функциональной активности, в популяции главных клеток часто встречаются двуядерные эпителиоциты.

Морфометрическое исследование дорсолатеральной простаты показало, что относительная площадь поверхности железистого эпителия, а также площадь поверхности просветов секреторных отделов и выводных протоков практически не различаются с группой контроля (табл. 1). По сравнению с группой контроля на 77% увеличивается площадь поверхности стромы дорсолатеральной простаты ($t = -2,04$, $K=5042$, $p=0,041$). Численность полиплоидных главных эпителиоцитов увеличилась на 113%, и составила $1,6 \pm 0,21$ в отличие от $0,75 \pm 0,11$ контрольной группы ($t = -3,79$, $K=998$, $p=0,0002$). В настоящее время полиплоидия железистого эпителия простаты считается одним из первых признаков его гиперплазии [8]. В отсутствие морфологических признаков гиперплазии эпителия, мы рассматриваем полиплоидию главных клеток не только как начальную

стадию гиперплазии, но и как его компенсаторный резерв, реализующийся в условиях воздействия экстремальных факторов среды.

После 4-х недель адаптации к низким температурам в простате резко угнетается экспрессия iNOS, что проявляется полным отсутствием продуктов реакции в эпителии секреторных отделов и выводных протоков. Структуры простаты имеют базофильную окраску различной интенсивности, обусловленную гематоксилином, синтез которого обеспечивает фермент iNOS, обладает антиоксидантным действием [12], представляя собой дополнительную систему антиоксидантной защиты местного уровня. Отсутствие экспрессии iNOS при адаптации к низким сезонным температурам указывает на угнетение этой дополнительной системы антиоксидантной защиты и подтверждает наличие ОС в простате.

Через 8 недель после адаптации к низким сезонным температурам в плазме крови сохраняются биохимические проявления ОС (рис. 1). Содержание продуктов ПОЛ остаётся повышенным: ДК на 88%, ГЛ на 26%, МДА на 25%, содержание витамина Е по сравнению с контролем снижено на 19% ($p < 0,05$).

Дорсолатеральная простата крыс данной экспериментальной группы претерпевает значительные структурные перестройки. При обзорной микроскопии в эпителии секреторных отделов обнаруживаются участки гиперплазии, на которых двуядерный эпителий становится многоядерным. Гиперплазия эпителия простаты, скорее всего, является следствием повышения пролиферативной активности главных клеток [8], обнаруженной у крыс после 4-х недель адаптации. Концевые отделы, и в большей степени выводные протоки, выглядят расширенными, в некоторых концевых отделах отмечается очаговая десквамация эпителия. Пролонки межацинарной соединительной ткани расширены, количество волокнистых структур в строме железы увеличено.

При исследовании полутонких срезов обращает внимание депрессивный характер структурных перестроек железистого эпителия простаты, более детально просматриваются участки его гиперплазии (рис. 3). В составе эпителия концевых отделов встречаются главные эпителиоциты с вакуолизированной цитоплазмой и деформированным ядром. Гландулоциты с признаками дистрофии располагаются в виде скоплений из 5-10 клеток (рис. 3), гораздо реже встречается одиночное расположение вакуолизированных клеток. В некоторых концевых отделах дегенеративные изменения имеют более выраженный характер, и затрагивают практически все клетки в составе эпителиального пласта, в просвете таких ацинусов располагаются видоизменённые эпителиоциты со сморщенными ядрами.

Морфометрическое исследование простаты показало (табл. 1), что по сравнению с контролем на 47% увеличена площадь поверхности просветов секреторных отделов и выводных



Рис. 2. Простата крыс 1 группы. В цитоплазме главных клеток над ядром видна хорошо развитая зона Гольджи, выделяющаяся светлой окраской.

Полутонкий срез. Окраска метиленовым синим, $\times 1000$.

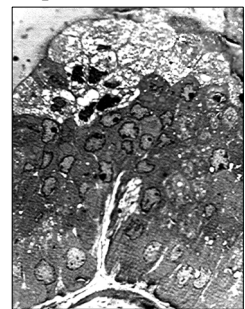


Рис. 3. Простата крыс 4 группы. Участок гиперплазии железистого эпителия. На поверхности эпителия расположена группа клеток с вакуолизированной цитоплазмой и деформированными ядрами.

Полутонкий срез. Окраска метиленовым синим, $\times 1000$.

протоков, на 176% увеличена площадь поверхности фиброзно-мышечной стромы ($t = -3,57$, $K = 3253$, $p = 0,0003$). Расширение выводных протоков в 2-3 раза с явлениями стаза секрета в концевых отделах простаты описано при гипокинетическом стрессе у крыс [3].

Относительная площадь поверхности железистого эпителия увеличена на 63% ($t = -3,01$, $K = 2542$, $p = 0,0025$) (табл. 1), высота главных эпителиоцитов достигает $24,48 \pm 0,5$ мкм в отличие от $21,95 \pm 0,2$ мкм у интактных животных ($t = -5,55$, $K = 998$, $p = 0,0004$), что объективно подтверждает явления гипертрофии и очаговой гиперплазии железистого эпителия простаты. В связи с тем, что процессы пролиферации и дифференцировки железистого эпителия в простате регулируются андрогенами [6, 11], не исключено, что у животных данной группы имеет место снижение уровня тестостерона. Проллиферативный потенциал железистого эпителия в данной группе угнетается, что проявляется уменьшением численности полиплоидных glanduloцитов относительно контроля на 44% ($t = 2,05$, $K = 998$, $p = 0,0426$).

Подводя итоги нашего экспериментального исследования, можно утверждать, что на этапах адаптации к низким сезонным температурам в простате экспериментальных животных развивается ОС, степень выраженности которого коррелирует с длительностью срока адаптации. Структурные и биохимические проявления ОС появляются на 1-й неделе адаптации, но их манифестация наблюдается к концу 4-й недели адаптации. В условиях ОС железистый эпителий простаты проявляет признаки повышенной секреторной и пролиферативной активности, что приводит к его гипертрофии и очаговой гиперплазии. Структурные проявления ОС в отдалённые сроки после адаптации имеют депрессивный характер. Они проявляются дегенеративными изменениями и массовой гибелью эпителиоцитов, угнетением пролиферативного потенциала железистого эпителия простаты на фоне его гипертрофии и очаговой гиперплазии. Таким образом, ОС нарушает динамическое равновесие между процессами пролиферации и гибели клеток железистого эпителия простаты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитриева О.А., Шерстюк Б.В. Влияние стрессиндуцированного снижения уровня тестостерона на гистохимические изменения половых органов крыс // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2007. — № 3. — С. 55-57.
2. 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.
3. Троценко Б.В., Лугин И.А. Морфофункциональное состояние стромы и паренхимы простаты молодых крыс при гипокинетическом стрессе и воздействии КВЧ-сигналов // Карповские чтения: Мат. II Всеукраинской научной конференции. — Днепропетровск, 2005. — С. 93.
4. Alvares S.M., Gomes N.N., Zirulnik F., et al. Morphological changes and oxidative stress in rat prostate exposed to a non-carcinogenic dose of cadmium // Toxicol. Lett. — 2004. — Vol. 153. №3. — P. 365-376.
5. Aydin A., Arsova-Sarafinova Z., Sayal A., et al. Oxidative stress and antioxidant status in non-metastatic prostate cancer and benign prostatic hyperplasia // Clinical Biochem. — 2006. — Vol. 39. № 2. — P. 176-179.
6. Banerjee P.P., Banerjee S., Dorsey R., et al. Age- and lobe-specific responses of the brown Norway rat prostate to androgen // Biology of Reproduction, — 1994. — Vol. 51. №5. — P. 675-684.
7. Homma Y., Kondo Y., Kaneko M., et al. Promotion of carcinogenesis and oxidative stress by dietary cholesterol in rat prostate // Carcinogenesis. — 2004. — Vol. 25. № 6. — P. 1011-1014.
8. Lopez-Beltran A., Qian J., Montironi R., et al. Adenomatous Hyperplasia (Adenosis) of the Prostate: DNA Ploidy and Immunophenotype // Int. J. of Surg. Pathology. — 2005. Vol.13. №2. — P. 167-173.
9. Mukerjee B, Rajan T. Morphometric study of rat prostate in normal and under stressed condition // J. Anat. Soc. India. — 2004. — Vol. 53. №2. — P. 29-34.
10. Rezvanfar M.A., Sadrkhanlou R.A., Ahmadi A., et al. Protection of cyclophosphamide-induced toxicity in reproductive tract histology, sperm characteristics, and DNA damage by an herbal source; evidence for role of free-radical toxic stress // Human & Experim. Toxicol. — 2008. — Vol. 27. №12. — P. 901-910.
11. Sluczanoska-Glabowska S., Laszczynska M., Glabowski W. Morphology of the epithelial cells and expression of androgen receptor in rat prostate dorsal lobe in experimental hyperprolactinemia // Folia Histochemica et cytobiologia. — 2006. — Vol. 44. №1. — P. 25-30.
12. Steudel W., Watanabe M., Dikranian K., et al. Expression of nitric oxide synthase isoforms (NOSII and NOSIII) in adult rat lung in hyperoxic pulmonary hypertension // Cell Tissue Res. — 1999. — Vol. 295. №2. — P. 317-329.
13. Tam N.C. Neville, Gao Y., Leung Y-K., et al. Androgenic regulation of oxidative stress in the rat prostate // Am. J. of Pathol. — 2003. — Vol. 163. № 6. — P. 2513-2522.

Информация об авторах: 675000, г. Благовещенск, ул. Горького 95, АГМА, каф. гистологии, тел. (4162) 525356, e-mail: irina6336@mail.ru

Саяпина Ирина Юрьевна — доцент, к.м.н.,
Целуйко Сергей Семёнович — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор.

© ОСИПОК Н.В., ГОРЯЕВ Ю.А., ГРИГОРЬЕВА Т.В., СТЕЛЬМАХ Ю.Л., БАТЫГОВА М.Я. — 2011
УДК: 616.721+616.728.161-002-06-.616.12]-07

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ

Надежда Владимировна Осипок^{1,2}, Юрий Аркадьевич Горяев¹, Татьяна Васильевна Григорьева²,
Юлиана Леонидовна Стельмах², Марианна Яхьяевна Батыгова²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И. В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н., А. Н. Калягин, ²МАУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска», гл. врач — Л. А. Павлюк)

Резюме. Рассматривается проблема реабилитации больных анкилозирующим спондилоартритом (АС). Представлены данные собственного исследования. Рассмотрены четыре вида реабилитации больных АС: медицинская, физическая, психологическая и социальная. Оценена значимость школы больных АС. Представлены факторы риска прогрессирования анкилозирующего спондилоартрита и методы, позволяющие на ранних стадиях выявить диагноз АС.

Ключевые слова: Анкилозирующий спондилоартрит, реабилитация, факторы риска, диагностика.

REHABILITATION OF PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

N.V. Osipok^{1,2}, Yu.A. Goryaev¹, T.V. Grigor'eva², U.L. Stel'makh², M.Ya. Batigova²
 (¹Irkutsk State Medical University, ²Irkutsk Municipal Hospital №1)

Summary. We consider the problem of rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis. The data of our own study is presented in the paper. We have considered the four types of rehabilitation of patients with AS: medical, physical, psychological and social one. The importance of the school for patients with AS has been estimated. The risk factors of progressing ankylosing spondylitis and the methods of revealing AS at the early stages have been presented.

Key words: Ankylosing spondylitis, rehabilitation, risk factors, diagnosis.

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) известен как заболевание, приводящее к практически фатальной инвалидизации больных. По данным отечественных авторов инвалидизация составляет от 54 до 81%, при этом у половины больных она наступает до 35 лет [1,2,5,6]. По сравнению с зарубежными данными, в нашей стране самый высокий процент инвалидизации при АС [1, 8]. В Великобритании и США он в 3 раза ниже нашего.

По нашим данным и сведениям других авторов [2,5,6,7], высокий удельный вес инвалидности связан в основном с поздней диагностикой АС и несвоевременным проведением лечебно-реабилитационных мероприятий. Проблема комплексной реабилитации больных АС имеет важное социально-экономическое значение т.к. сохраняет профессиональную и социальную активность больных. На поликлиническом этапе реабилитация больных АС практически не проводится. В связи с чем мы излагаем основные аспекты реабилитации больных АС и задачи «Школы больных АС» для практических врачей терапевтов, ревматологов.

Цель работы: на основании изучения качества жизни (КЖ) больных АС, оценить значение и состояние основных видов реабилитации больных АС.

Материалы и методы

В исследование были включены 103 больных АС. Мы верифицировали диагноз АС с помощью модифицированных Нью-Йоркских критериев (Van de Linder и соавт., 1993). Возраст исследуемых больных АС колебался от 17 до 80 лет (в среднем $40,6 \pm 4,8$). Соотношение мужчин и женщин было 3:1 (77 мужчин — 74,8%; 26 женщин — 25,2%). Давность заболевания составила от 1 до 30 лет.

Для характеристики ограничения подвижности в грудном, шейном, поясничном отделах позвоночника и экскурсий грудной клетки использовались диагностические функциональные пробы, характеризующие болезненность и подвижность в отдельных отделах позвоночника, и позвоночный индекс [1,3,4]. По степени функциональной недостаточности (ФН) больные АС подразделились на 3 группы: I степень имела у 14,6% больных, II — у 58,3%, III — у 27,2%. На каждого заполнялась разработанная нами карта обследования. При составлении этой карты мы учли рекомендации Российского многоцентрового исследования по программе «Социальные и экономические последствия болезней костно-мышечной системы», проводимой под руководством Института ревматологии РАМН, в рамках всемирной декады по борьбе с болезнями костей и суставов (2000-2010 гг.). КЖ больных АС определялось с помощью опросника SF-36, осуществлялась оценка функционального статуса и повседневной активности.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи общепринятых в медицине методов вариационной статистики, корреляционного анализа. Применялись методы параметрической и непараметрической статистики с использованием пакета программ «Statistica for Windows 6.0», «Biostat». Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Для общего представления проблем реабилитации больных АС, было изучено качество жизни (КЖ) больных АС. Оценка КЖ проводилась по опроснику SF-36.

Анкета SF-36, состоящая из 8 шкал, позволяет оценить физическое и психологическое здоровье. Максимальный балл, соответствующий высокому уровню КЖ, равен 100. При оценке состояния здоровья пациентов с АС ($n=103$) было отмечено отклонение показателей от нормы по всем 8 шкалам.

В графе «Физическое здоровье» самые низкие показатели отмечены по шкале «Физическое функционирование (PF)» — снижение от нормы составило 30%. Из опрошенных больных АС — 87,5% значительно ограничивают тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятия силовыми видами спорта. Также трудности для больных составляют следующие виды физической активности: наклониться, встать на колени, присесть на корточки — 72,0%, прогулки — 65,6%, подъем по лестнице — 62,5%.

Более чем половина опрошенных отмечает значительное влияние физического состояния на повседневную ролью деятельность (RF): (работа, повседневные обязанности).

По шкале «Интенсивности боли (BP)» болевой синдром присутствует у 91% пациентов. Боль оказывает влияние на способность заниматься повседневной деятельностью у 87%.

Большинство пациентов с АС оценивают состояние своего здоровья (GH) как посредственное (60%), и лишь 3,1% считают, что у них отличное здоровье.

В графе «Психологическое здоровье» выявлены высокие показатели по шкалам «Социальное функционирование (SF)» и «Жизненная активность (VT)». Наблюдается снижение на 25% от нормы по шкале «Психологическое здоровье». Больные отмечают наличие тревоги, депрессии, подавленности. Это связано с влиянием патологии на психику человека и его психологической реакцией на болезнь, которые находятся в неразрывном единстве и взаимодействии (кольцевая зависимость).

По данным SF-36 удовлетворительное состояние здоровья наблюдалось у 21,8% пациентов, посредственное — у 59,4%, а утрачена функциональная способность — у 18,8% пациентов.

Медицинская реабилитация

Одной из основных задач врача ревматолога или терапевта является своевременная диагностика АС. По нашим данным [5,7], в г. Иркутске у 62,5% больных АС заболевание диагностируется позже 5 лет от момента появления первых симптомов заболевания. Составить представление о поражении того или другого отдела позвоночника на ранних этапах заболевания позволяют функционально-диагностические пробы [3,5]. Функционально-диагностические пробы подразделяются на симптомы для выявления сакроилиита (Кушелевского и Макарова) и пробы для выявления болевого синдрома, и ограничения подвижности позвоночника (определение болезненности, симптом Зацепина, проба Верещаковского, симптом Форестье, проба подбородок-грудина, Отта, определение ограничения дыхательных экскурсий грудной клетки, проба Шобера, Томайера, Позвоночный индекс). Эти функционально-диагностические пробы позволяют судить об уровне и степени поражения позвоночника.

В рамках медицинской реабилитации необходимо, как можно раньше поставить больного с уже установленным диагнозом АС на диспансерный учёт. Диспансерное наблюдение позволит врачу своевременно проводить необходимое медицинское обследо-

вание, выявлять обострения, контролировать терапию больного АС и при необходимости направлять в стационар. Как показало наше исследование, 30% больных АС направлены в стационар впервые, большинство же (70%) — состоят на диспансерном учёте.

Мы также изучили ФР неблагоприятного прогноза заболевания. По нашим данным ведущими ФР прогрессирования АС являются: поздняя диагностика ≥ 5 лет (ОР=8,5; АР=47,3%; $\chi^2=17,9$), нерегулярное лечение НПВП (ОР=8,0; АР=46%; $\chi^2=16,8$); высокая активность дебюта заболевания (ОР=8,5; АР=47,3%; $\chi^2=23,0$). Преимущественная активность 3 степени, обуславливающая быстрое прогрессирование заболевания (ОР=2,6; АР=18,3%; $\chi^2=36,5$), возраст в дебюте до 20 лет (ОР=2,4; АР=20,4%; $\chi^2=20,9$). Наличие системных проявлений является предиктором плохого прогноза и быстрого прогрессирования заболевания (ОР=2,9; АР=21,0%; $\chi^2=34,6$). IV рентгенологическая стадия сакроилиита на момент верификации диагноза свидетельствует о большой длительности или о высокой активности заболевания в прошлом (ОР=2,6; АР=18,3%; $\chi^2=36,5$). Тяжёлый физический труд (≥ 5 лет) является фактором неблагоприятного прогноза у больных АС (ОР=8,0; АР=46,0%; $\chi^2=22,0$). Прогностическая ценность (+rV) выше перечисленных ФР высокая и составляет от 83 до 94%.

Следует учитывать факторы риска, которые способствуют неблагоприятному течению АС, по возможности воздействуя на модифицируемые факторы (тяжёлый физический труд, неблагоприятные условия быта, нерегулярное стационарное и санаторно-курортное лечение, нерегулярный приём НПВП, поздняя диагностика). Раннее выявление ФР лежит в основе вторичной профилактики и реабилитации больных АС.

Физическая реабилитация

Больные АС должны следовать некоторым рекомендациям по физической реабилитации, что поможет им избежать многих осложнений и удлинить периоды ремиссии. Пациенты, регулярно занимающиеся физкультурой, длительно сохраняют относительно хорошее функциональное состояние и способность работать, несмотря на продвинутые стадии заболевания [5,7,8]. Как показало наше исследование, большинство (75,9%) пациентов посещают кабинет ЛФК только находясь в условиях стационара. Независимо от самочувствия каждое утро следует начинать с лечебной гимнастики. Лечебная физкультура нужна и в тех случаях, когда подвижность позвоночника уже резко ограничена и нет надежды на ее восстановление. Разработано множество методик, специальных программ и комплекс упражнений для различных суставов и групп мышц, которые можно ежедневно выполнять в домашних условиях. Как оказалось довольно большая доля опрошенных занимается дома — 62%. Однако у большинства эти занятия носят не постоянный и импровизированный характер. Больным рекомендуются занятия легкими видами спорта, особенно полезным является посещение бассейна. Лишь 34,5% по нашим исследованиям, занимаются спортом и всего 20% из них посещают бассейн. Противопоказано заниматься травматичными видами спорта.

На ранних стадиях заболевания лучше привыкать спать без подушки и без валика под голову, чтобы не усиливать шейный лордоз, или спать на животе без подушки. На более поздних стадиях следует пользоваться тонкой подушкой или подкладывать валик под шею, стараться держать во сне ноги прямыми [8].

Физиотерапия считается дополнительным методом лечения АС, ее проведение целесообразно только в условиях стационара или санаторного лечения. Практически все больные (97%) проходят физиолечение в условиях стационара. Наряду с лечебной гимнастикой и физиопроцедурами очень много дает больному массаж мышц спины (1-2 раза в год) [9,10].

Разработана эффективная 3-х-этапная система лечения: стационар — поликлиника — санаторий. В период

стихания обострения может проводиться санаторно-курортное лечение в специализированных для лечения опорно-двигательного аппарата санаториях (Пятигорск, Сочи, Усолье-Сибирское, Горячинск, Нилова Пустынь). Санаторно-курортное лечение имеет очень большое значение для восстановления и сохранения трудоспособности [8,9]. Хороший эффект можно получить от использования радоновых ванн, занятий ЛФК в бассейне, подводного массажа. Согласно нашим данным только 44,8% больных проходит санаторно-курортное лечение. У большинства пациентов оно носит нерегулярный характер.

Психологическая реабилитация больных АС

АС ведет к ограничению физической активности и инвалидизации. Это отражается на работе, отношениях с коллективом, в семье. Все это может сказаться на психо-эмоциональном состоянии больного. Кроме того, длительный прием лекарственных средств (НПВП, ГК) сопровождается серьезными побочными эффектами. Например, многие препараты обладают ulcerогенным действием — способность повреждать слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки, вплоть до образования эрозий и язв, что значительно снижает качество жизни пациентов АС. Большинство больных не удается приспособиться к новым условиям труда и быта. Как показало наше исследование, такие больные негативно относятся к своему состоянию (66% опрошенных), что влечет за собой развитие подавленных состояний, тревоги, депрессии, требующих медикаментозной коррекции. Но очень малое число больных знает об антидепрессантах и принимает их: всего 11,6% опрошенных пользуется подобными средствами. Зачастую это является следствием отсутствия должного внимания со стороны врача к проблеме психологической реабилитации.

Социальная реабилитация

Социальная реабилитация является важной для больных АС, т.к. заболевание ведет к ограничению физической и трудовой деятельности, инвалидизации. Вследствие чего могут возникнуть определенные трудности во взаимоотношениях с коллективом. 19,4% обследованных нами больных АС, имеют напряженные отношения с начальством и некоторыми коллегами вследствие необходимости частых больничных листов. Однако у большинства больных отношения с коллективом сохраняются теплые и дружеские. К сожалению, больным зачастую приходится уходить с прежнего места работы в связи с заболеванием. 42% больных АС по нашим данным, были вынуждены уволиться по состоянию здоровья, однако, устроиться на новое место больным АС не так просто. Поэтому одной из важнейших задач социальной реабилитации является сохранение и поддержание пациента в состоянии активного, творческого и самостоятельного отношения к себе, своей жизни и деятельности.

В связи со спецификой течения АС, больным противопоказаны следующие виды работ:

— Тяжёлый и средней тяжести физический труд, связанный с перегрузкой поражённых суставов и позвоночника.

— Работа, связанная с частыми наклонами туловища при значительном нарушении функции позвоночника.

— Работа с вынужденным длительным однообразным положением тела, фиксированными позами, вибрацией, сотрясением тела.

— Умственный труд с выраженным нервно-психическим перенапряжением.

— Работа, требующая напряжения зрения при сопутствующих поражениях глаз.

— Работа в неблагоприятных метеорологических и микроклиматических условиях на открытом воздухе, в неблагоприятных санитарно-гигиенических условиях (высокая и низкая температура, резкие перепады температуры или давления, значительная относительная влажность в помещениях и др.).

— Работа в контакте с профессиональными вредностями. Наше исследование подтвердило, что многие больные были заняты трудовой деятельностью, которая относится к списку противопоказанных. Несомненно, профессия у большого числа пациентов повлияла на развитие заболевания и тяжесть его течения.

Школа для больных АС

Проведение школы для больных АС является неотъемлемой частью лечебного процесса. Целью создания таких школ является информирование больного о разных аспектах заболевания: особенностях течения, лечении, прогнозе, возможных обострениях и профилактике. Как показало наше исследование, 62% больных знают, что такое АС. Однако у большинства информированность о данном заболевании остается на очень низком уровне. Менее 20% опрошенных хорошо информированы о своей болезни и читают о ней дополнительную литературу. Также 65,5% больных не знают о том, как можно в домашних условиях облегчить свое состояние, снизить частоту, тяжесть и риск обострений. Именно поэтому в школе больных АС рекомендуется

обсудить: общую информацию о заболевании, требования к образу жизни, рекомендации по организации режима труда и быта, социальной адаптации, обучение активным механизмам преодоления болезни.

Таким образом, АС несёт огромный процент инвалидизации среди обследованных. Своевременная диагностика, постановка на диспансерный учёт, грамотно подобранное лечение, дают более благоприятный прогноз и значительно уменьшают процесс инвалидизации больных АС. Большую роль в лечении АС играет разработка индивидуальных программ реабилитации. В ходе исследования было установлено, что больные не получают полный объем реабилитационных мероприятий: 83% больных нуждаются в дополнительных мерах физической, 67% — медицинской, 93% — психологической и 67% — социальной реабилитации. Большинство больных АС плохо информированы о своем заболевании, не знают, как облегчить свое состояние, как организовать режим труда и быта. Для этого создана школа больных АС, которая помогает больным найти ответы на многие интересующие их вопросы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агабабова Э.Р. Спондилоартриты как объект перспективных научных исследований в ревматологии // Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. — М.: Медицина, 2001. — 270 с.
2. Карлова О.Г., Долгих В.В. Анкилозирующий спондилоартрит: монография. — Новосибирск: Наука, 2001. — 91 с.
3. Мазуров В.И. Клиническая ревматология: Рук-во для практ. врачей. — СПб., 2001. — С. 153-168.
4. Насонов Е.Л. Ревматология. Клинические рекомендации. — М., 2006. — С. 72-85.
5. Осипок Н.В., Горяев Ю.А. Оценка качества жизни больных анкилозирующим спондилоартритом // Актуальные проблемы охраны здоровья населения и организации здравоохранения в условиях ОМС: сб. ст. межрегион. конф. — Вып. 5. — Иркутск, 2005. — С.48-52.
6. Павлова Н.М., Горяев Ю.А. Факторы, ведущие к инвалидизации больных анкилозирующим спондилоартритом // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2000. — №3. — С. 60-63.
7. Павлова Н.М. Клинико-иммунологические особенности течения анкилозирующего спондилоартрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ярославль, 2002. — 25с.
8. Трофимова Т.М. Трудоспособность и инвалидность при многолетнем лечении больных ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилоартритом // Терапевт. арх. — 1984. — №5. — С. 62-66.
9. Armas J.T. Clinical evaluation of inflammatory back pain in HLA-B27+ subjects // Материалы XIV конгр. Европейской лиги борьбы с ревматизмом. — Scotland, 1999. — P. 267.
10. Khan M.A. Ankylosing spondylitis // Clinical Guidance from ACP. — 2004. — №2. — P. 9.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952) 229933

Осипок Надежда Владимировна — ассистент, к.м.н.,
Горяев Юрий Аркадьевич — профессор, д.м.н., заслуженный врач РФ,
Григорьева Татьяна Васильевна — врач-ревматолог, Стельмах Юлиана Леонидовна — врач-ревматолог,
Батыгова Марианна Янхоньяевна — врач-ревматолог.

© КОНЬКОВА-РЕЙДМАН А.Б., ЗЛОБИН В.И. — 2011
УДК: 616.831-002-022:578.833.26]-084(470)

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ПРИ КЛЕЩЕВЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ

Алёна Борисовна Конькова-Рейдман¹, Владимир Игоревич Злобин²

¹Челябинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф., чл.-корр. РАМН Н.И. Долгушин, кафедра инфекционных болезней, зав. — д.м.н., проф. Л.И. Рагникова;

²Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра микробиологии, зав. — д.м.н., проф., акад. РАМН В.И. Злобин)

Резюме. Проведена оценка динамического состояния гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при клещевом энцефалите, нейроборрелиозе и микст-инфекции. Использован метод твердофазного ИФА. При клещевых нейроинфекциях нарушается резистентность ГЭБ в направлении мозг-кровь для нейронспецифической енолазы (NSE). Уровни NSE в сыворотке крови и их динамика подтверждают в большей степени функциональное нарушение проницаемости мембран нейронов головного мозга при нейроборрелиозе и выраженную деструкцию нейронов при клещевом энцефалите. Между уровнем NSE в ликворе и крови выявлена прямая корреляционная зависимость с коэффициентом корреляции ($r=0,83$, $p<0,005$). Это позволяет предположить рост концентрации данного изоэнзима цитозольных ферментов в ликворе, а затем в крови, и считать ее объективным маркером повреждения ГЭБ при клещевых нейроинфекциях.

Ключевые слова: клещевые нейроинфекции, гематоэнцефалитический барьер, нейрональные маркеры.

RESISTANCE OF BLOOD-BRAIN BARRIER IN TICK-BORNE NEUROINFECTIONS

A.B. Konjkova-Reidman¹, V.I. Zlobin²

¹Chelyabinsk State Medical Academy; ²Irkutsk State Medical University)

Summary. An assessment of the dynamic state of the blood-brain barrier (BBB) in tick-borne encephalitis, neuroborreliosis and mixed infections has been conducted. The method of solid-phase ELISA was used. In the tick-borne infections the

resistance of BBB towards the blood-brain for nonspecific enolaza (NSE) is disturbed. NSE levels in blood serum and their dynamics confirm more functional impairment of membrane permeability of brain neurons in neuroborreliosis and destruction of neurons expressed in EC. Between the level of NSE in the cerebrospinal fluid and blood a direct correlation with a correlation coefficient ($r=0,83$, $p<0,005$) has been revealed. This suggests the increase in concentration of the present isoenzyme of cytosolic enzymes in liquor, and then in blood, and consider it as an objective marker of damage of the blood-brain barrier in tick-borne CNS.

Key words: tick-borne neuroinfections, the blood-brain barrier and neuronal markers.

Проблемы, связанные с концепцией ГЭБ — барьера между кровью и мозгом, привлекают внимание исследователей своей многоплановостью, не понятной до конца природой его удивительной пластичности, благодаря которой возможно создание и сохранение гомеостаза в ЦНС. Эндотелий ГЭБ разграничивает различающиеся как морфологически, так и функционально кровь и нервную ткань мозга. В настоящее время теоретически и экспериментально обоснована морфологическая организация ГЭБ, включающая несколько уровней клеточных систем. Первый уровень — двухмембранный слой эндотелиоцитов, второй — базальная мембрана, имеющая фибриллярные и клеточные компоненты (перициты), третий — астроцитарная муфта, покрывающая 85-90% поверхности ГЭБ и образованная отростками астроцитов [1, 2, 4, 5]. Диффузия метаболитов, лекарственных соединений между всей системой циркуляции крови и нейронами обеспечивается транспортными системами эндотелия — астроглия/внеклеточное пространство — нейрон. Нарушение проницаемости клеточной системы ГЭБ приводит к изменению нейронального метаболизма, функциональным расстройствам, а в дальнейшем к органическому поражению ЦНС. Отмечено, что наиболее ранней и постоянной реакцией мозговой ткани на патологические биохимические изменения является астроцитарная — астроглиоз [15, 16]. Вопрос о возможности влияния данной морфофункциональной трансформации астроглии на изменение проницаемости ГЭБ, сохранение адекватности метаболизма нейроцитов остается открытым. Предполагаемые механизмы, способствующие диapedезу активированных Т-лимфоцитов и трансформации микроглии в ЦНС, вероятно, обусловлены повышенной проницаемостью ГЭБ при воздействии провоспалительных цитокинов — ИЛ-1 β , ИФН- γ , TNF- α [10, 11, 12, 18]. Анализ данных мировой литературы [3, 6, 7, 8, 9, 13, 14, 17] в отношении маркеров нейрональной деструкции под влиянием различных повреждений (инфекционных, церебральной ишемии, травматических, аутоиммунных) позволяет отнести к структурным маркерам повреждения нервной ткани следующие: цитозольные нейронспецифические белки (нейрон-специфическая енолаза (NSE), глиальный S-100 β протеин, α_2 -гликопротеин) и специфические белки цитоскелета (глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), нейрофиламент протеин (NFH)). Фермент NSE найден в цитоплазме нейронов и клеток нейроэндокринной дифференциации, появление этих белков в ликворе косвенно свидетельствует о деструкции нервной ткани [13]. В настоящее время нет исчерпывающих данных об исследовании ГЭБ как основного патогенетического механизма при клещевых нейроинфекциях.

Цель исследования: для оценки состояния ГЭБ и степени нейронального повреждения ЦНС при клещевых нейроинфекциях изучить содержание в сыворотке крови и ликворе NSE, как маркера поражения нейронов головного мозга.

Материалы и методы

Обследовано 65 человек. В исследование включены больные с верифицированными формами клещевых нейроинфекций. Из них 40 больных с менингеальными и очаговыми формами клещевого энцефалита, 10 больных с нейроборрелиозом и 15 больных микст-инфекцией (сочетание эритемной и безэритемных форм ИКБ с менингеальной или менингоэнцефалитической формами

КЭ). Этиологическая верификация проводилась с использованием дискриминаторных для каждой патологии прямых и непрямых методов диагностики, включая молекулярно-генетический (ПЦР) с тест-системой «Векто-Лайм-ДНК-ампли» производства «Вектор-Бест» с системой праймеров к антигену р41 (Flab) и серологические методы (ИФА): тест-системы «Боррелиоз — ИФА-IgM» и «Боррелиоз- ИФА-IgG» производства НПФ «Хеликс» (Санкт-Петербург), тест-система для индикации специфических антител классов IgM и IgG к вирусу КЭ производства «Вектор-Бест».

Количественное определение NSE проводили с помощью твердофазного конкурентного ИФА с тест-системой производства «CanAg Diagnostic», основанного на двух моноклональных антителах против антигенных детерминант в молекуле NSE. Любальная пункция проводилась по клиническим показаниям на основе информированного согласия больных.

Для статистической обработки результатов использовали стандартные методы вариационной статистики в рамках программного обеспечения Statistica for Windows, версия 5,5. Для проверки «нулевой» гипотезы использовали в зависимости от характера распределения выборки параметрический t-критерий Стьюдента или непараметрические критерии: U-критерий Манна-Уитни и двухвыборочный критерий Колмогорова-Смирнова. Корреляционный анализ проводили по Спирмену. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Целенаправленно обследовано 65 пациентов, поступивших в клинику инфекционных болезней Челябинской государственной медицинской академии с различными клиническими формами клещевых нейроинфекций. Все клинические формы заболеваний были верифицированы с помощью дискриминаторных для каждой патологии тестов (ИФА, ПЦР). Диагноз клещевого энцефалита установлен у 40 человек, ИКБ — у 10 человек, МИ — у 15 человек. При клещевом энцефалите выделены следующие клинические формы: менингеальная — 35 у человек, менингоэнцефалитическая — у 5 человек. У пациентов с иксодовыми клещевыми боррелиозами у 9 ведущих в клинику был менингеальный синдром, у 1 развился менингоэнцефалит. В группе больных с микст-инфекцией 12 — больные с менингеальной формой КЭ + ИКБ, безэритемная форма; у 2-х больных — КЭ, менингеальная форма + ИКБ, безэритемная форма; у 1-го больного — КЭ, менингоэнцефалитическая форма + ИКБ, безэритемная форма. Преобладающими были признаки поражения ЦНС, преимущественно в виде менингеального синдрома (89%). У 11% больных наблюдались симптомы диффузного или очагового поражения полушарий мозга. При этой форме заболевания кроме общеинфекционных симптомов во всех случаях выявлялись общемозговые нарушения, характеризующиеся головной болью, многократной рвотой, а также различной степенью расстройств сознания от сомноленции до комы. Очаговая симптоматика в 3,1% случаев характеризовалась развитием гемипарезов центрального характера со снижением мышечной силы от 2 до 4 баллов. Мозжечковые нарушения в виде атаксии, горизонтального нистагама определялись у 2-х больных. У одного больного менингоэнцефалитической формой КЭ развился отек-набухание головного мозга

Таблица 1
Содержание NSE в сыворотке крови больных с ИКБ, КЭ и МИ на 1-3-й (острый период) и на 18-21 (период реконвалесценции) дни болезни

Группы обследованных лиц	1-2 день болезни, мкг/л	18-21 день болезни, мкг/л
Контрольная группа (1)	9,8±2,2 (n=10)	
КЭ (2)	15,0±1,4 (n=40) p ₂₋₁ < 0,001	10,9±0,7 (n=40) p ₂₋₁ > 0,1
ИКБ (3)	18,6±1,51 (n=10) p ₃₋₁ < 0,001	11,1±0,1 (n=10) p ₃₋₁ > 0,1
МИ (4)	26,09±3,8 (n=15) p ₄₋₁ < 0,001	18,4±1,1 (n=15) p ₄₋₁ < 0,05

(ОНГМ). Расстройства психики, имевшиеся в 2 случаях (3,1%) характеризовались галлюцинаторным (1 чел.) и дистимическими (1 чел.) состояниями. Тяжесть общего состояния у большинства больных соответствовала выраженности изменений спинномозговой жидкости. Воспалительные изменения в ликворе характеризовались лимфоцитарным плеоцитозом. При нейроборрелиозе и микст-инфицировании определялась тенденция к более высокому цитозу (Me 360 и 127 в 1 мкл ликвора соответственно). Содержание белка в ликворе у больных клещевым энцефалитом, как правило, не было высоким. Отмечена тенденция к более высокому уровню белка у больных нейроборрелиозом и микст-инфекцией (Me от 562 до 735 мг/л). У 1 больного микст-инфекцией наблюдалась белково-клеточная диссоциация. В ряде случаев наблюдались вегетативные расстройства преимущественно в виде цианоза, сухости кожи и похолодания в области дистальных отделов конечностей.

Данные по содержанию NSE в сыворотке крови больных КЭ, ИКБ и МИ приведены в табл. 1. Как следует из материалов таблицы, во всех группах наблюдения получены достоверные отличия по содержанию NSE в сыворотке крови в остром периоде изучаемых заболеваний (1-2-ой день болезни). В периоде реконвалесценции (18-

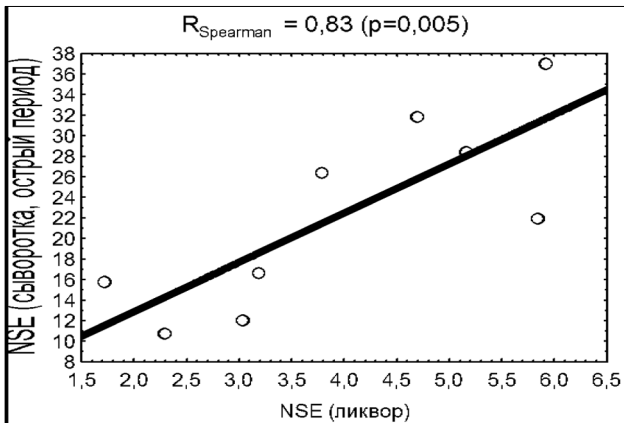


Рис. 1. Корреляция между содержанием NSE в сыворотке крови и ликворе больных клещевыми нейроинфекциями.

21-й дни болезни) концентрация NSE приближалась к сывороточным показателям группы здоровых доноров и только у больных с МИ данный показатель оставался повышенным, достоверно отличаясь от аналогичного показателя контрольной группы. Анализируя содержание NSE в разные периоды клещевых инфекций (1-2-й, 7-10-й, 18-21-й дни болезни) в сопоставлении с клинической картиной изучаемых инфекций мы обнаружили существенные различия между группами наблюдений (рис. 1). Установлено, что пик концентрации NSE при нейроборрелиозе приходится на 1-2-й дни заболевания (18,6±1,51 мкг/л; p < 0,01) с последующей тенденцией к снижению на 7-10-й дни болезни. Нормализация уровня этого белка отмечалась к 20-му дню заболевания (10,5±0,36 мкг/л). Это соответствовало клинически полному регрессу неврологической симптоматики: менингеального синдрома, анизорефлексии, непостоянных патологических стопных рефлексов, изменений мышечного тонуса. Полученные данные, по нашему мнению, в большей степени свидетельствуют о функциональной нестабильности мембран нейронов, чем об их деструкции, что приводит к росту внутриклеточной нейрональной энтолазы в ликворе, а затем — в крови пациента.

Иной была динамика NSE у больных клещевым энцефалитом, у которых подъем фермента отмечался уже в первые дни заболевания (15,04±1,4 мкг/л). К 5-7 дню болезни уровень NSE достигал максимума (31,4±1,42 мкг/л; p < 0,01), что сопровождалось клиникой центральных или смешанных параличей. В дальнейшем уровень NSE в сыворотке крови снижался к 20-му дню болезни, что соответствовало клинически началу раннего восстановительного периода. В результате высокой нейротропности вируса клещевого энцефалита в первую очередь поражаются нейроны, а функциональные нарушения эндотелия и базальной мембраны носят вторичный характер.

При микст-инфекции повышение уровня NSE наблюдалось в первые сутки заболевания, достигало максимума на 3-й день болезни (31,06 ± 3,66 мкг/л, p < 0,05). Через неделю концентрация NSE в сыворотке крови оставалась высокой (20,74±0,5 мкг/л) и к концу 4-й недели приближалась к нормальным показателям (12,8±0,36 мкг/л).

Между уровнем NSE в ликворе и крови выявлена прямая корреляционная зависимость с коэффициентом корреляции (r=0,83, p < 0,005). Это позволяет предположить рост концентрации данного изоэнзима цитозольных ферментов в ликворе, а затем в крови, и считать ее объективным маркером повреждения ГЭБ при клещевых нейроинфекциях.

Возможно, что различие степени проницаемости ГЭБ при ИКБ, КЭ и МИ зависит не столько от выраженности деструктивных изменений, сколько от соотношения повреждения между эндотелиально-базальной и астроглиальной частями барьера, которые существенно отличаются как по структуре, так и функционально. По-видимому, соотношение в масштабах поражения эндотелия и глии, формирующих ГЭБ, может влиять на быстроту и качество его восстановления, что клинически проявляется разной продолжительностью реконвалесцентного периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева И.А., Чехонин В.П., Гусев Е.И. и др. Гематоэнцефалический барьер // Журн. неврологии и психиатрии. — 1999. — № 8. — С. 57-62.
2. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера. — М.: Медицина, 1983. — 273 с.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Кловаленко А.В. и др. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии // Журн. неврологии и психиатрии. — 1999. — №2. — С. 65-69.
4. Малашиха Ю.А. Иммунный барьер мозга (иммуноло-

гия и иммунопатология спинномозговой жидкости. — М.: Медицина, 1986. — 106 с.

5. Малашиха Ю.А., Надаершвили З.Г. Мозг как орган иммунитета // Журн. неврологии и психиатрии. — 1999. — №9. — С. 64-69.

6. Одинак М.М., Холин А.В., Литвиненко И.В. и др. Особенности формирования нейродеструктивных процессов и нейропротективная терапия при заболеваниях нервной системы // Журн. неврологии и психиатрии. — 2001. — №11. — С. 64-68.

7. Чехонин В.П. Моноклональные антитела к нейронспецифическим белкам. — М.: Медицина, 2007. — 344 с.
8. Catharina Nygren de Bousard. S100 in mild traumatic brain injury // *Brain Injury*. — 2004. — Vol.18, №7. — P. 671-683.
9. Changping Y., Williams J. Detection of protein biomarkers using high-throughput ELISA following focal ischemic brain injuries in rats // *Brain Injury*. — 2008. — Vol. 22, №10. — P. 123-732.
10. DeVries H.E., Blom-Roosemalen M.C., Oosten M.V., et al. The influence of cytokines on the integrity of the blood-brain barrier in vitro // *J. Neuroimmunol.* — 2003. — № 64. — P. 37-43.
11. Downen M., Amaral T.D., Hua L.L., et al. Neuronal death in cytokine-activated primary human brain cell culture: role of tumor necrosis factor-alpha / M. Downen, T.D. Amaral, L.L. Hua et al. // *J. Glia*. — 2003. — Vol.28, №2. — P.114-127.
12. Kepa L., Adamek B., W. Stolarz W. Diagnostic value of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) determination in cerebrospinal fluid (CSF) in the course of neural infections // *Neurol. Neurochir. Pol.* — 1998. — Vol.32, №3. — P. 33-42.
13. Lamers K.J. Protein S100, NSE, myelin basic protein (MBP), and glial fibrillary acid protein in CSF and blood of neurological patients // *Brain Res.Bull.* — 2003. — Vol.15, №7. — P. 261-264.
14. Meynaar I.A., Straten H.M. Serum NSE predict out-come in post-anoxic coma // *Intensive Care Med.* — 2003. — Vol. 29, №9. — P. 189-195.
15. Shevach E., Weiner H., Tuohy V. New aspects of morphofunctional microglial structure / E. Shevach, H. Weiner, V. Tuohy // *J. Neuroimmunol.* — 1999. — Vol.90, №1.- P. 5-6.
16. Salter N., Knowels R.G. Inflammatory mediator stimulation of astrocytes and meningeal fibroblasts induces neuronal degeneration via the nitridergic pathway // *J. Neurochem.* — 1999. — Vol. 64. — P. 266-276.
17. Sojka P. Occurens of post-traumatic stress-related symptoms at follow-up and serum levels of 100B and NSE in acute phase // *Brain Inj.* — 2006. — Vol.20, №6. — P. 613-620.
18. Xiao B.G., Bai X.F., Zhang G.X., et al. Shift from anti- to proinflammatory cytokine profiles in microglia through LPS- or IFN-gamma-mediated pathway // *Neuroreport.* — 1996. — Vol.12, № 7 (12). — P. 1893-1898

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания,1, ИГМУ, кафедра микробиологии, e-mail: vizlobin@mail.ru
Злобин Владимир Игоревич — заведующий кафедрой, акад. РАМН, д.м.н., проф.
Конькова-Райдман Алена Борисовна — ассистент, к.м.н.

© ДОБРЮЛОВ М.Ю., АРТЕМОВА Н.Э., САЙФУТДИНОВ Р.И., БУГРОВА О.В. — 2011
УДК: 616.5-002.525.2:616.441-002

ПОРАЖЕНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Максим Юрьевич Добролюбов¹, Наталья Эдуардовна Артемова²,
Рустам Ильхамович Сайфутдинов², Ольга Викторовна Бугрова²

(¹Оренбургская областная клиническая больница, гл. врач — к.м.н. А.М. Чевычалов, эндокринологическое отделение, зав. — В.А. Елпатова; ²Оренбургская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. В.М. Боев, кафедра факультетской терапии и эндокринологии, зав. — д.м.н., проф. Р.И. Сайфутдинов)

Резюме. У 105 больных системной красной волчанкой (СКВ) на основании комплексного клиничко-лабораторного обследования оценили поражение щитовидной железы (ЩЖ), его варианты, функциональное состояние органа для определения прогностической значимости тиреоидной патологии при СКВ. Тиреоидное поражение констатировано у 33 (31,4%), наиболее часто — аутоиммунный тиреоидит. Показано, что поражение ЩЖ при СКВ, в частности АИТ с исходом в гипотиреоз, является фактором риска атеросклероза вследствие возникновения эндотелиальной дисфункции, ремоделирования сосудистой артериальной стенки, утолщения ее интимо-медиального слоя и формирования атеросклеротических бляшек.

Ключевые слова: системная красная волчанка, поражение щитовидной железы, прогноз.

THYROID LESION AND ITS PROGNOSTIC VALUE AT THE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

M.U. Dobrolubov¹, N.E. Artemova², R.I. Saifutdinov², O.V. Bugrova²
(¹Orenburg Clinical Regional Hospital; ²Orenburg State Medical Academy)

Summary. In 105 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) on the basis of complex clinic and laboratory investigation have estimated a thyroid lesion, its variants, functional condition for an estimation of the prognostic importance of a thyroid pathology at SLE. The thyroid lesion is ascertained at 33 (31,4 %), are the most frequent — an autoimmune thyroiditis. It is shown that thyroid lesion at SLE, in particular autoimmune thyroiditis with an outcome in a hypothyroidism, is risk factor of an atherosclerosis owing to occurrence of endothelial dysfunction, vascular arterial wall remodelling, a thickening of its intimo-medial layer and formation of atherosclerotic plaques.

Key words: systemic lupus erythematosus, thyroid lesion, prognosis.

Вовлечение в иммунный процесс щитовидной железы (ЩЖ) при системной красной волчанке (СКВ) встречается нередко, обусловлено поражением её различными антителами, не специфичными по отношению к железе, но часто выявляемыми при СКВ, — антикардиолипидными, к гладкой мускулатуре и ДНК. Результатом выраженной агрессивности аутоиммунного процесса является также снижение тиреоидной функции [3, 4], констатируемое в среднем у 3,9-23% больных СКВ. Исследования, посвященные тиреоидной патологии и функции ЩЖ при СКВ, часто оценивают лишь некоторые стороны этого вопроса, больше касающиеся структурно-морфологических изменений самой ЩЖ, без учета полноты клиничко-лабораторной и иммуноло-

гической активности СКВ. Поражение ЩЖ у больных СКВ редко диагностируется и учитывается в клиничко-практике. Между тем, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, в том числе и их субклинические формы, могут быть факторами риска развития ИБС не только в связи с липидными нарушениями и влиянием на АД, но и в связи с коагуляционными и микроциркуляторными изменениями [7]. Учитывая значительное увеличение риска сердечно-сосудистой летальности при СКВ, особенно у пациентов молодого и среднего возраста по данным проспективных наблюдений [9, 10], изучение этого вопроса представляется особенно актуальным.

Целью работы явилось уточнение особенностей поражения, функционального состояния щитовидной

железы (ЩЖ) в зависимости от клинического течения СКВ для оценки прогностической значимости тиреоидной патологии.

Материалы и методы

Обследовано 105 больных с достоверной СКВ. Диагноз СКВ верифицировали на основании диагностических критериев Американской ассоциации ревматологов (1982). Оценка клинической активности проводилась согласно критериям В.А. Насоновой (1972) и в баллах по SLEDAI-K2. Использовался индекс повреждения SLICC/ACR DAMAGE INDEX. Все больные выразили добровольное информированное согласие на участие в исследовании в письменной форме.

Среди обследованных 98 (93,3%) женщин в среднем возрасте $37,3 \pm 13,1$ лет и давностью болезни $8,4 \pm 6,9$ года, II степенью активности и хроническим течением — 59 (56,2%). Средняя степень активности по индексу SLEDAI-K2 была $10,8 \pm 6,8$, индекс повреждения SLICC/ACR — $1,9 \pm 1,7$. У всех обследованных больных выявлены характерные для СКВ, системные проявления болезни.

Помимо общепринятого обследования всем больным иммуноферментным методом проводилось определение антител к тиреоглобулину (ТГ) и тиреоидной пероксидазе (ТПО), гормонов ЩЖ (Т3 и Т4), тиреотропного гормона (ТТГ); оценивали уровень С3 и С4 компонентов комплемента и Ig A, M, G турбодиметрически при длине волны 340 нм на аппарате Кобас Интегра.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ осуществляли путем дуплексного сканирования с использованием импульсно-волнового доплеровского режима и в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК). Оценивали эхографические размеры ЩЖ: раздельно для правой и левой долей — поперечный (ширину) и продольный (длину) размеры, толщину, объем, толщину перешейка, объем всей железы, максимальную и минимальную скорости кровотока и индексы сосудистого сопротивления.

Для оценки прогностической значимости поражения ЩЖ у больных СКВ было проведено исследование функции эндотелия, ультразвуковое определение толщины интимо-медиадного (ТИМ) сегмента общей сонной артерии. Оценивали эндотелийзависимую (ЭЗВД) и эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД) с нитроглицерином с помощью высокочастотных линейных датчиков 7-12 МГц ультразвукового сканера «Aplio XG» («Toshiba», Япония) на области правой плечевой артерии (ПА).

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимые с группой больных по возрасту и полу.

Полученные материалы были подвергнуты статистической обработке в программе Statistica 6.0 (фирмы StatSoft Inc.). Использовался Z-критерий, коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 105 обследованных больных с СКВ какие-либо изменения ЩЖ выявлены у трети 33 (31,4%), $p = 0,0001$, что было статистически значимо выше популяционного уровня по Оренбургской области на 2011 год (2%). Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) был у 19 (57,6% среди всей тиреоидной патологии и 18,1% по отношению к СКВ); у 5 (15,2%) — узловой зоб — 1-ой (у 4) и 2 — ей (у 1) степени; в единичных случаях — диффузный 1 (3,0%) и смешанный зоб — 2 (6,1%).

Таким образом, доминирующей патологией ЩЖ при СКВ ожидаемо оказался АИТ. Частота его в нашем исследовании (18,1%) была несколько выше, чем в других популяциях: в частности, у корейских пациентов с СКВ тиреоидит Хашимото был у 9,5% [11]; по данным E. Viro с соавт., распространенность тиреоидита Хашимото

при СКВ оказалась в 90 раз выше, чем среди населения в целом [8].

С функциональной точки зрения у больных СКВ с тиреоидной патологией отмечалась преимущественно сниженная (57,6%) и, реже, нормальная функция ЩЖ (42,4%). Гипотиреоз был чаще субклинический (8 — 24,2%) и легкой степени (6 — 18,2%), реже — средней степени тяжести (5 — 15,2%). Снижение функции ЩЖ отмечалось исключительно у больных с АИТ. Еще в 6 (18,2%) случаях, когда не удалось выявить какую-либо патологию ЩЖ, также был верифицирован гипотиреоз — легкий (у 2) и субклинический (у 4). Снижение тиреоидной функции может быть обусловлено стойкой высокой активностью процесса при СКВ, многолетним приемом глюкокортикостероидных гормонов и базисных препаратов [4].

У больных с тиреоидной патологией возраст оказался более значительным ($33,1 \pm 12,0$ и $27,5 \pm 1,8$ — без тиреоидной патологии, $p < 0,05$), за счет преобладания женщин в возрасте более 45 лет: 51,3% против 31,8% ($p < 0,05$). Давность болезни, течение и степени активности были сопоставимы. Индекс повреждения SLICC/ACR в группе с поражением ЩЖ был значимо выше, чем у больных без патологии органа — $2,5 \pm 1,7$ и $1,6 \pm 1,5$ ($p = 0,002$). По количеству больных, позитивных по антителам к денатурированной ДНК, эритроцитам (в пробе Кумбса), наличию криоглобулинемии и гипокомплементемии компонентов комплемента С3 и С4, группа пациентов с поражением ЩЖ значимо превышала таковую без патологии органа. Количественная оценка обнаружила отчетливую тенденцию к росту уровня ЦИК, Ig M и снижению компонента комплемента С4 у больных с поражением ЩЖ. В этой группе преобладали поражение суставов (79,5% и 49,9%, $p = 0,05$), легких (63,7% и 51,4%, $p > 0,05$, соответственно), серозных оболочек (39,4%, 3,0% и 3,0%, 0% — соответственно, $p < 0,05$), лихорадка (23,1 против 15,1%, $p > 0,05$), полинейропатия (36,4% и 23,6%, $p > 0,05$, соответственно), LE-клеточный феномен (45,4% и 30,5%, $p < 0,05$), лейкопения и тромбоцитопения (21,2% и 5,5% — $p < 0,05$, соответственно), тромбоз (12,8% и 4,5%, $p > 0,05$, соответственно), очевидно вследствие более частого наличия антифосфолипидного синдрома (АФС) (36,4% и 23,6%, $p > 0,05$).

Пациенты с АИТ имели статистически значимо более высокую степень активности, уровень фибриногена и СРБ (отличающийся от подгрупп с другими вариантами тиреоидной патологии со степенью, близкой к достоверности). Ожидаемо степень активности по SLEDAI K2 была также выше в подгруппе АИТ, чаще отмечался ДВС-синдром и АФС. По мнению большинства исследователей, аутоиммунное поражение ЩЖ в ряде случаев манифестирует вследствие появления антител к антигенам щитовидной железы [12], что подразумевает значительную активность иммуно-воспалительного процесса при СКВ [6].

Среднее содержание **триодтиронина (Т3), свободного тироксина (Т4) и ТТГ** в целом по группе больных СКВ имело тенденцию к повышению. У пациентов с тиреоидной патологией уровни Т3 и ТТГ были статистически значимо выше, что свидетельствовало о нарушении тиреоидной функции, уровень Т4 не отличался от контроля. Содержание тиреоидных гормонов и ТТГ у больных, не имевших поражения ЩЖ, было сопоставимо по уровню со средним значением параметров у больных СКВ в целом по группе. У больных с АИТ уровни Т3 и ТТГ были выше контроля, последний — статистически значимо, Т4 — сопоставим с контролем. При наличии узлового, диффузного и смешанного зоба отмечалось значимое повышение Т3; Т4 также был повышен (статистически значимо — у больных диффузным и смешанным зобом), уровень ТТГ имел тенденцию к снижению, отражая тенденцию к гиперфункции ЩЖ. У пациентов с гипотиреозом отмечалось закономерное повышение ТТГ.

Каких-либо закономерных изменений в отношении тиреоидных гормонов и ТТГ в зависимости от степени

активности, течения и давности СКВ мы не обнаружили. Очевидно, изменения гормонов могли быть в большей степени связаны не с клиническими характеристиками болезни, а с фактом присутствия в той или иной группе пациентов с тиреоидным поражением.

Значения **анти tireоидных антител** (к ТГ и ТПО) в целом по группе СКВ были выше контроля (6-7 — кратно антитела к ТГ и более — $57,5 \pm 186,9$ Ед/мл, чем 10-кратно — антитела к ТПО — $85,0 \pm 229,1$ мЕд/мл). Статистически значимый рост при сравнении с контролем антитела к ТГ и антитела к ТПО был в группе тиреоидной патологии. У пациентов с СКВ, не имевших изменений ЩЖ, также имелось увеличение антител к ТГ (двукратно) и антител к ТПО (семикратно). Антитела к ТГ были повышены у 12 (16,7%), к ТПО чаще — у 22 (30,5%), в связи с чем суммарное повышение антител к ТПО оказалось выше, чем антител к ТГ. Одновременный рост антител двух генераций был у 8 (11,1%) из 72 больных СКВ, не имевших патологию ЩЖ.

Пациенты с повышенным уровнем анти tireоидных антител имели статистически значимо более низкую давность СКВ; чаще имелось острое (достоверное) и подострое (недостоверно), статистически значимо реже — хроническое течение СКВ. Степень активности болезни была выше. С увеличением степени активности наблюдалось отчетливое увеличение и содержания антител, как к ТГ, так и к ТПО. Особенно значительное (более, чем 10-кратное) увеличение отмечено при III-ей, а антитела к ТПО — уже и при II-ой степени активности. Это подтверждалось взаимосвязью антител к ТГ с СРБ ($r=0,28$; $p=0,04$). Вероятно, взаимосвязь высокой воспалительной активности СКВ могла быть обусловлена и более значительной иммунологической активностью болезни [5, 6]: больные с повышенным уровнем антител к ТГ и ТПО статистически значимо чаще имели гипокомплементемии по С3 компоненту, значимо более низкое содержание С4 компонента комплемента, более высокий уровень антител к b2 ГП, фактора Виллебранда, имелась тенденция к более частой встречаемости (в 1,5 раза) антител к ДНК, к кардиолипину и IgM, криоглобулинемии и гипокомплементемии по С4 компоненту.

Клинико-лабораторные и иммунологические особенности СКВ без явной тиреоидной патологии, но с наличием повышенного титра анти tireоидных антител, корреляция уровня антител к ТПО с ТТГ ($r=0,34$; $p=0,01$), очевидно, позволяют обсуждать возможность дальнейшего возникновения аутоиммунного поражения ЩЖ. Статистически значимая гипокомплементемия прежде всего по С4 компоненту комплемента подразумевает активацию комплемента по классическому пути, не исключается также и альтернативный путь в связи с более частым низким уровнем и С3 компонента комплемента, что в любом случае запускает активную иммунную реакцию. Можно согласиться с мнением ряда авторов, что обнаружение высокого уровня антител к ткани ЩЖ у больных СКВ может помочь в раннем выявлении патологии щитовидной железы [12, 13].

Оценка **ультразвуковой картины ЩЖ** показала, что у больных СКВ без тиреоидной патологии имелась тенденция к увеличению продольных и поперечных размеров ЩЖ. При наличии различных изменений ЩЖ описанное увеличение линейных и объемных параметров органа было достоверным, что сопровождалось снижением максимальной и минимальной скоростей кровотока без изменения сосудистого сопротивления, при АИТ — снижением эхогенности паренхимы органа.

Оценка дисфункции эндотелия (ДЭ) проведена у 72 больных СКВ, не имевших патологии ЩЖ ($n=51$ — 1 группа) и с патологией ЩЖ ($n=21$ — 2 группа). Группы были составлены по признаку сопоставимости по возрасту, давности и активности заболевания, средней дозе принимаемых глюкокортикоидов и цитостатиков, отягощенной наследственности по кардиоваскулярной патологии, отсутствия кардиоваскулярных событий в анамнезе, традиционным факторам риска атеросклероза,

исключая недостоверно более выраженные нарушения липидного обмена в группе больных без тиреоидной патологии.

Учитывая данные литературы о значимости параметров активности, прежде всего содержания СРБ, а также уровня фибриногена, как факторов риска атеросклероза [5], мы оценили эти показатели, а также фактор Виллебранда (ФВ), как маркер ДЭ, в соответствующих группах больных. Маркер эндотелиальной поврежденности и его дисфункции — фактор Виллебранда был во всех трех группах статистически значимо повышен в связи с поражением сосудистой стенки, свойственной СКВ, но более всего — в подгруппе больных гипотиреозом ($n=11$). Вероятнее всего, это было связано со значительной активностью СКВ у больных АИТ и гипотиреозом. В группах с поражением ЩЖ и гипотиреозом был также статистически значимо увеличен уровень СРБ — показателя воспаления и предиктора риска сосудистых осложнений [5]. Концентрация СРБ и фибриногена также была максимальной в группе с гипотиреозом.

ДЭ была диагностирована у 48 (67%) обследованных больных СКВ. Не выявлено статистически значимой зависимости нарастания степени ДЭ от возраста, давности и активности процесса. В первой группе ДЭ была у 36 (71%), во 2-й группе — у 12 (57%) и подгруппе с гипотиреозом — у 7 (63%).

Признаки **эндотелийзависимой эндотелиальной дисфункции** констатированы во всех трех группах больных СКВ. Исходно меньший диаметр плечевой артерии наблюдался в группе с гипотиреозом, который отличался достоверно и от группы без поражения щитовидной железы. Достоверно в этих двух группах отличались и вазодилатация по диаметру плечевой артерии через 1 и 5 минут после окклюзии манжетой, она была значимо меньше у больных гипотиреозом, что свидетельствует о ремоделировании сосудистой стенки, препятствующем нормальной динамике просвета сосуда в условиях гиперемии. Прирост максимальной систолической скорости через 1 минуту в группе гипотиреоза был наименьшим, через 5 минут после окклюзии наблюдалось парадоксальное уменьшение систолической скорости, свидетельствующее о более значительных функциональных нарушениях эндотелия с истощением вазодилаторных механизмов. Индекс-маркер систолической гиперемии также был статистически значимо ниже в группе с гипотиреозом по сравнению только с группой без тиреоидной патологии.

Аналогичная наиболее неблагоприятная динамика диаметра просвета плечевой артерии в группе гипотиреоза прослеживалась на фоне определения **эндотелийнезависимой вазодилатации (нитроглицерин-зависимой вазодилатации)**. Наблюдалось статистически значимое снижение процента прироста диаметра сосуда на 1 минуте после приема нитроглицерина. Индекс реактивности также был минимальным в группе с поражением ЩЖ и гипотиреозом, максимальным в группе без тиреоидной патологии. При сопоставлении данных прироста систолической скорости (V_s) через 1 мин после дачи нитроглицерина (НГ) к исходной выявлена наиболее неблагоприятная динамика в группе тиреоидной патологии и гипотиреоза, поскольку прирост оказался достоверно ниже контроля, тогда как в группе СКВ без тиреоидной патологии был меньше контроля. Скорость через 5 мин после пробы с НГ в группе без тиреоидной патологии несколько снизилась, но статистически значимо не отличалась от контроля, самые выраженные изменения сохранялись в группе больных с гипотиреозом, где также были ниже исходной и скорости через 1 мин после НГ.

Для однородности подсчета изменения пиковой систолической скорости на 1 минуте после окклюзии, нами предложен индекс систолической гиперемии (ИСГ), который является отношением: $ИСГ = V_s \% / ЭЗВД \%$, где $V_s \%$ — отношение пиковой систолической скорости в ПА после окклюзии на 60 с к исходной пиковой систолической скорости, ЭЗВД % — отношение диаметра ПА после окклюзии на 60 с к исходному диаметру ПА.

Значения данного индекса снижались от 1-й группы больных к 3-й и в группе с гипотиреозом были самыми низкими. Отмечалась обратная взаимосвязь индекса систолической гиперемии и ТИМ ($r=-0,35$, $p<0,05$).

Для усреднения показателей максимальной конечной диастолической скорости кровотока нами предложен подсчет индекса диастолической гиперемии (ИДГ) по формуле: $ИДГ = Vd \% / ЭЗВД \%$, где $Vd \%$ — отношение максимальной конечной диастолической скорости кровотока в ПА после окклюзии на 60 с к исходной максимальной конечной диастолической скорости, $ЭЗВД \%$ — отношение диаметра ПА после окклюзии на 60 с к исходному диаметру ПА.

Самый низкий показатель ИДГ был в группе с тиреоидной патологией, а самый высокий в группе с гипотиреозом. Индекс диастолической гиперемии прямо коррелировал с уровнем общего холестерина ($r=0,35$, $p<0,05$), фактором Виллебранда ($r=0,27$, $p<0,05$), СРБ ($r=0,34$, $p<0,05$).

Таким образом, процент прироста при ЭЗВД на 1 минуте в группе с гипотиреозом мало отличался от группы без тиреоидной патологии, тогда как прирост при ЭНВД на 1 минуте здесь был выше, что может свидетельствовать о преобладании в патогенезе ДЭ у больных СКВ с гипотиреозом факторов, повреждающих сам эндотелий. Эти данные подтверждаются тем, что в группе тиреоидной патологии параметры липидного спектра были изменены меньше, однако у этих больных был также достоверно более значителен фактор Виллебранда, с одной стороны — маркер дисфункции эндотелия, с другой — признак более тяжелого поражения сосудистой стенки в условиях системного васкулита вследствие более значительной клинической и иммунологической активности СКВ. Интересно, что большая степень прямой связи ДЭ при СКВ отмечалась с ФВ и СРБ ($r=0,13$ и $r=0,22$), чем с уровнем ОХС ($r=0,01$), хотя указанные связи и не были статистически значимыми.

Предположение о более значительных морфологических изменениях сосудистой стенки при гипотиреозе, сделанном на основании данных ЭЗВД и ЭНВД, подтвердилось при оценке ТИМ **сонных артерий**. Была обнаружена неровность внутреннего контура сосудов за счет неравномерного утолщения комплекса интима-медиа, подобное явление имело у абсолютного большинства (75%) с гипотиреозом, у 55% и у 45% больных при наличии и отсутствии тиреоидной патологии соответственно. У 50% больных с гипотиреозом отмечалось очаговое нарушение дифференцировки сосудистой стенки на слое вследствие её ремоделирования [2]. Аналогичные явления у больных 2 группы был в 35%, а в 1 группе — в 25% случаев. В связи с этим ТИМ оказалась наиболее высокой у больных с гипотиреозом — $0,65 \pm 0,2$ см. В группах

без тиреоидной патологии и с поражением ЩЖ ТИМ была меньше и составила $0,61 \pm 0,1$ см. Кроме неровности ТИМ сонных артерий в виде ее утолщения и ремоделирования сосудистой стенки, отмечалось также наличие атеросклеротических бляшек. В группе без тиреоидной патологии они были обнаружены у двух больных (4%): у одной — в виде стенозирования просвета до 50% в диаметре в устьях внутренних сонных артерий (ВСА) с обеих сторон, у другой — стенозирование просвета до 40% в наружных сонных артериях с обеих сторон. ТИМ сонных артерий обеих больных составила 0,9 см. У 1 больной с патологией ЩЖ (5%) и гипотиреозом (9%) выявлена гемодинамически незначимая бляшка (25%) в просвете ВСА справа, в просвете левой ВСА бляшек не обнаружено, имелось утолщение стенок сосудов (ТИМ — 0,9 см). По данным корреляционного анализа поражение ЩЖ прямо статистически значимо коррелировало с УЗ-признаками атеросклероза в виде наличия бляшек в сосудах, качественных изменений артериальных сосудов ($r=0,26$, $p<0,05$). Хотя непосредственной взаимосвязи ТИМ и тиреоидной патологии при СКВ не было, отмечалась обратная взаимосвязь индекса систолической гиперемии и ТИМ ($r=-0,35$, $p<0,05$). Индекс диастолической гиперемии прямо коррелировал с уровнем общего холестерина ($r=0,35$, $p<0,05$), фактором Виллебранда ($r=0,27$, $p<0,05$), СРБ ($r=0,34$, $p<0,05$). Интересно, что ТИМ не имело достоверной корреляции с дисфункцией эндотелия, более того, направленность этой взаимосвязи была отрицательной, как и с индексом повреждения СКВ — SLICC/ACR, что еще раз подчеркивает, что значимость в развитии атеросклероза при СКВ принадлежит не столько давности болезни, сколько параметрам активности болезни, в частности, — фактору Виллебранда и СРБ ($r=0,34$, $p<0,05$), а также липидным изменениям, нарушения которых закономерны у больных тиреоидной патологией и гипотиреозом [1].

Таким образом, патология щитовидной железы выявляется у трети (31,4%) больных системной красной волчанкой (СКВ), при этом превалирует аутоиммунный тиреоидит (18,1%). У больных СКВ без тиреоидной патологии, имеющих повышенный титр антитиреоидных антител к тиреоглобулину и к тиреопероксидазе, отмечается достоверно более тяжелое течение СКВ и более значительная клинико-лабораторная активность болезни, низкое содержание С4 компонента комплемента, высокий уровень фактора Виллебранда. Поражение ЩЖ у больных СКВ, в частности АИТ с исходом в гипотиреоз, является фактором риска атеросклероза вследствие развития эндотелиальной дисфункции, ремоделирования сосудистой артериальной стенки, утолщения ее интимо-медиаляльного слоя и формирования атеросклеротических бляшек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1072 с.
2. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Некоторые методологические аспекты комплексного ультразвукового исследования щитовидной железы (методическое пособие). — М., 2007. — 54 с.
3. Митьковская Н.П. Функциональное состояние щитовидной железы у больных ревматоидным артритом и волчанкой в процессе проведения криоплазмафереза с плазмосорбцией // Актуальные вопросы современной медицины: Материалы юбил. науч. конф. — Минск, 2001. — Ч.2. — с. 9-11.
4. Митьковская Н.П., Досин Ю.М., Борис А.М. Функциональное состояние щитовидной железы и глюкокортикоидная активность коры надпочечников у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой в процессе проведения криоплазмафереза с плазмосорбцией // Бел. мед. журнал. — 2003. — №3. — С. 55-59.
5. Ревматология: Клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с.
6. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани: Рук-во для врачей. — М.: Медицина, 2004. — 640 с.
7. Шрейбер В. Патофизиология желез внутренней секреции. — Прага, 1987. — 493 с.
8. Biro E., Szekanecz Z., Czirjak L., et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. // Clin. Rheumatol. — 2006. — Vol. 25. — P. 240-245.
9. Bjornadal L., Yin L., Granath F., et al. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95. // J Rheumatol. — 2004. — Vol. 31. — P. 713-719.
10. Cook R.J., Gladman D.D., Pericak D., Urowitz V.B. Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. // J. Rheumatol. — 2000. — V. 8. — P. 1892-1895.
11. Park D.J., Ono C.S. and Lee S.H.: Thyroid disorders in Korean SLE patients. // Scand. J. Rheumatol. — 1995. — Vol. 24 (1). — P. 13-17.
12. Vianna J.E., Hago H.J., A Sherson R.A., et al. A prospective evaluation of antithyroid antibody prevalence in 100 SLE patients. // J. Rheumatol. — 1991. — Vol. 18. — P. 193.
13. Zakeri Z., Sandooghi M. Thyroid Disorder in Systemic Lupus Erythematosus Patients in Southeast Iran. // Shiraz E-Medical Journal. — 2010. — Vol. 11(1). — [medline].

Информация об авторах: Добролюбов Максим Юрьевич — эндокринолог,
Артемова Наталья Эдуардовна — к.м.н., ассистент кафедры,
Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой,
Бугрова Ольга Викторовна — д.м.н., профессор, bugrov@pochta.ru

© ОСИПЕНКО М.Ф., СКАЛИНСКАЯ М.И., БИТХАЕВА М.В. — 2011
УДК 616.361+616-018.2-007.17

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ БИЛИАРНОГО ТРАКТА И СИНДРОМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Марина Федоровна Осипенко, Мария Игоревна Скалинская, Мария Вячеславовна Битхаева
(Новосибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.О. Маринкин,
кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н., проф. М.Ф. Осипенко, Центральная научная
исследовательская лаборатория, зав. — проф., д.м.н. М.Г. Пустоветова)

Резюме. Обследовано 177 пациентов с функциональной патологией билиарного тракта, из них 117 пациентов с различной степенью выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), которые включены в основную группу. Пациенты без признаков НДСТ (60 человек) составили группу сравнения. Выявлено, что синдром НДСТ у пациентов с функциональной патологией билиарного тракта ассоциирован с большей выраженностью билиарной боли, гипокINETическим характером дискинезии желчевыводящего тракта, увеличением литогенных свойств желчи.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, функциональная патология билиарного тракта, желчный пузырь, дисфункция сфинктера Одди.

FUNCTIONAL BILIARY DISORDERS AT PATIENTS WITH SYSTEMIC ABNORMALITIES OF CONNECTIVE TISSUE

M.F. Osipenko, M.I. Skalinskaya, M.V. Bithaeva
(Novosibirsk State Medical University)

Summary. From 177 patients with a functional biliary disorders 117 patients had various degrees, which are included in the basic group. Patients without signs of undifferentiated connective tissue's dysplasia (60 persons) have made comparison group. We discovered, that undifferentiated dysplasia of connective tissue at patients with a functional biliary disorders was connected with more considerable pain, and with hypokinetic character of motor disorders of biliary tract, and changes of properties of bile.

Key words: undifferentiated connective tissue dysplasia, functional biliary disorders.

Под недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) понимают нозологически самостоятельный синдром мультифакториальной природы, проявляющийся внешними фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани и клинически значимой дисфункцией одного или нескольких внутренних органов. В основном данный синдром диагностируется на этапе физикального обследования при комплексной оценке фенотипических маркеров. Строгих общепринятых морфологических и генетических критериев данного синдрома нет. Критическое число внешних фенотипических признаков, позволяющее диагностировать наличие НДСТ, по мнению разных авторов, колеблется от трех до шести [3].

Наиболее изучены аспекты влияния НДСТ на течение заболеваний сердечно-сосудистой системы. С 1990 года в классификации сердечно-сосудистых заболеваний Нью-Йоркской Ассоциации сердца (НУНА) введен термин «синдром дисплазии соединительной ткани сердца» [2,7,9,11].

В 2009 г. Комитетом экспертов Всероссийского общества кардиологов разработаны рекомендации по диагностике и лечению наследственных нарушений соединительной ткани, где описаны внешние и висцеральные признаки наследственных нарушений соединительной ткани и ассоциированные с ними нарушения структуры и функции различных органов и систем [8].

Актуальность изучения различных аспектов НДСТ в гастроэнтерологии высока, поскольку и патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и НДСТ часто встречаются в популяции, а органы пищеварения отличаются высокой степенью коллагенизации. Билиарный тракт не является исключением. Тем более, что исследований, посвященных изучению его состояния и функционирования при НДСТ, крайне мало.

Среди заболеваний ЖКТ существенное место занимают функциональные расстройства. Не оказывая влияние на продолжительность жизни, они значительно снижают ее качество. В целом группа функциональных расстройств характеризуется наличием хронических рецидивирующих симптомов, которые нельзя объяснить структурными или биохимическими изменениями. В соответствии с международными критериями (Рим III, 2006) функциональные нарушения билиарной системы подразделяются на дисфункцию сфинктера Одди билиарного типа или панкреатического типа и функциональные расстройства желчного пузыря [14,15,17]. Общими диагностическими критериями данной патологии является наличие билиарной боли, для которой характерна локализация в эпигастральной области или правом верхнем квадранте живота, длительность которой не менее 30 минут, интенсивность ее различна, нарушающая активность пациента. Боль не связана с перистальтикой кишечника, дефекацией и не купируется антацидами.

Учитывая высокую распространенность обоих состояний, а также их малую изученность, сформулирована **цель исследования:** изучить фенотипические признаки и клинические особенности течения функциональной патологии билиарного тракта у больных с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Материалы и методы

Работа соответствовала критериям одномоментного сравнительного когортного исследования. Методом сплошной выборки в исследование включено 177 пациентов с функциональной патологией билиарного тракта в возрасте от 16 до 55 лет, (средний возраст 28,7±10,60

лет). Функциональная патология билиарного тракта констатировалась после детального обследования ЖКТ и исключения органических заболеваний.

Для оценки болевого синдрома использовалась шкала Likert, по которой боли оценивались в баллах от 1 до 3х. Для оценки моторики билиарного тракта использовались функциональное ультразвуковое исследование с «жирным завтраком», минутированное дуоденальное зондирование. Проводилось изучение биохимического состава желчи с оценкой концентрации и дебита основных компонентов [5,7,12].

НДСТ верифицировали, основываясь на выявлении стигм дизэмбриогенеза, изменений строения опорно-двигательного аппарата, кожи, внутренних органов (добавочные хорды, пролапс митрального клапана, деформации грудной клетки и др.) в комплексе с морфофункциональными особенностями (избыточная растяжимость кожи, гипермобильность суставов, «диспластическое сердце», и др.) [6,10,11,13]. Диагноз НДСТ устанавливали при выявлении у пациента более шести фенотипических стигм дизэмбриогенеза [3].

У 117 пациентов (из 177, включенных в исследование с функциональной патологией билиарного тракта) выявлен синдром НДСТ, что составляет 66,1%. Эти пациенты и составили основную группу исследования. Пациенты с функциональными расстройствами билиарного тракта, число фенотипических стигм у которых было менее 6 (60 человек), составили группу сравнения.

Больные с НДСТ подразделялись на 2 группы в зависимости от числа стигм дизэмбриогенеза:

1. Умеренная степень выраженности НДСТ (число фенотипических стигм дизэмбриогенеза 7-9).

2. Выраженные фенотипические проявления НДСТ (число стигм дизэмбриогенеза 10 и более).

Статистическая обработка проводилась с применением пакетов программы SPSS 9.0. Использовались критерии Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни. Коэффициент корреляции Спирмана считали значимым при $p < 0,05$. Отношение шансов (ОР) (определяется как отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе) с доверительными интервалами рассчитывали по таблицам сопряженности с использованием унивариантного логистического регрессионного анализа. Доверительные интервалы, приводимые в работе, строились на доверительной вероятности $p = 95\%$.

Работа одобрена локальным этическим комитетом при Новосибирском государственном медицинском университете. Информированное согласие на участие в исследовании у пациентов получено.

Результаты и обсуждение

У больных с функциональными расстройствами билиарного тракта при наличии НДСТ преобладал астенический тип конституции (по М.В. Чернолуцкому) (ОР=5,4; 95% CI 2,81-10,44; $p = 0,0135$). В структуре висцеральных проявлений НДСТ в 80% отмечены тпозы почек, в 70% — деформация желчного пузыря, в 30% — поясничная дистопия почек, в 60% — пролапс митрального клапана, в 60% — добавочные хорды левого желудочка, в 20% — удвоение чашечно-лоханочной системы почек.

В группе пациентов с дисфункцией желчевыводящих путей с наличием НДСТ статистически значимо был выше шанс наличия гипермобильности суставов (ОР=7,4; 95% CI 3,17-17,56; $p < 0,01$), кифосколиотической осанки (ОР=4,7; 95% CI 2,4-9,1; $p < 0,01$), тонкой просвечивающей кожи (ОР=5,15; 95% CI 2,55-10,44; $p < 0,01$), арахнодактилии (ОР=6,1; 95% CI 3,1-12,4; $p < 0,01$), высокого неба (ОР=4,22; 95% CI 2,1-8,6; $p < 0,01$), плоскостопия (ОР=5,0; 95% CI 2,41-10,38; $p < 0,01$), ассиметричного расположения лопаток (ОР=7,9; 95% CI 3,7-16,7; $p < 0,01$). Отмечено, что у пациентов с билиарным типом дисфункции сфинктера Одди статистически значимо чаще

встречаются кифосколиотическая осанка ($p < 0,01$); деформация позвоночника ($p < 0,01$); тонкая, просвечивающая кожа ($p < 0,01$). У пациентов с панкреатическим типом дисфункции сфинктера Одди значимо чаще выявлялись килевидная грудная клетка ($p < 0,01$), вентральные грыжи ($p < 0,01$); высокое небо ($p < 0,01$).

Шанс иметь более интенсивный болевой синдром у пациентов с функциональной патологией билиарного тракта выше при наличии НДСТ почти в 7 раз (ОР=6,9; 95% CI 2,3-20,82; $p < 0,0001$). Также выявлено, что по мере усиления выраженности НДСТ возрастает выраженность болевого синдрома. Шансы на интенсивный болевой синдром возрастают по мере усиления выраженности НДСТ: при умеренной НДСТ почти в 2 раза (ОР=1,93; 95% CI 1,14-2,12; $p = 0,019$), при выраженной НДСТ в 4 раза (ОР=4,3; 95% CI 1,9-9,4; $p = 0,00001$).

У пациентов с функциональной патологией билиарного тракта при наличии синдрома НДСТ в 6,84 раза выше шансы иметь синдром диареи (ОР=6,84; 95% CI 2,15-23,7; $p = 0,0001$). Частота синдрома диареи увеличивается при мере нарастания числа фенотипических признаков НДСТ до 60% при выраженных ее проявлениях ($p < 0,05$). Так, у пациентов с умеренной выраженностью НДСТ шансы на синдром диареи в целом возрастает в 4 раза (ОР=4,12; 95% CI 1,19-14,3; $p = 0,019$), а в группе с выраженными признаками НДСТ шанс на симптом диареи возрастает более чем в 13 раз (ОР=13,3; 95% CI 4,14-42,3; $p = 0,000001$).

Учитывая синдромы абдоминальных болей и нарушения пассажа по кишечнику при отсутствии признаков органических или паразитарных заболеваний ЖКТ, можно предполагать наличие сопутствующей патологии кишечника — синдрома раздраженного кишечника наряду с имеющимися функциональными расстройствами билиарного тракта. То есть, у больных с НДСТ частота «синдрома перекреста» между функциональными заболеваниями кишечника и билиарного тракта возрастает. Частота подобного перекреста по данным наших предыдущих исследований составляет 49% среди пациентов с синдромом раздраженного кишечника (В.И. Бут-Гусаим и соавт. (2008)) [1,16].

По результатам исследований ведущих специалистов в области функциональной патологии ЖКТ D.P. McKee и E.M. Quigley высказывалось предположение о большей вероятности синдрома раздраженного кишечника при билиарной патологии (ОР=2,2; 95% CI 1,1-4,6; $p = 0,03$) [16,17].

Выявлено, что у лиц с наличием синдрома НДСТ высокие шансы гипомоторной дискинезии желчного пузыря (ОР=13,2; 95% CI 5,25-33,2; $p < 0,00001$). При выраженных проявлениях НДСТ вероятность нарушений моторики желчного пузыря еще выше (ОР=20,8; 95% CI 7,3-58,9; $p = 0,000000009$). При наличии НДСТ увеличивается шанс наличия изолированной дисфункции желчного пузыря (ОР 1,5; 95% CI 1,1-1,9; $p = 0,01$) и сочетанных нарушений желчевыводящих путей (гипертонуса сфинктера Одди и дисфункции желчного пузыря) (ОР=6,3; 95% CI 2,7-14,8; $p = 0,0012$). Частота комбинированных нарушений билиарного тракта возрастает по мере увеличения степени выраженности НДСТ.

У пациентов с НДСТ выявлены изменения в биохимическом составе желчи, свидетельствующие о повышении литогенных свойств. Статистически значимо чаще снижен холатахолестериновый коэффициент (ХХК) желчи и в группе с умеренной выраженностью НДСТ (61,5% против 11,7% в группе без НДСТ, $p = 0,000004$), и в группе с выраженными проявлениями НДСТ (соответственно 71,2% против 13%, $p = 0,00000001$). У пациентов с НДСТ выше шансы и на повышение концентрации холестерина в пузырной желчи (ОР=1,6; 95% CI 2,39-3,85; $p < 0,000001$).

При оценке моторной функции желчевыводящих путей с помощью расчета дебита основных компонентов желчи выявлена склонность к гипокинетическим формам моторных нарушений у пациентов с НДСТ.

Так, у лиц с дисплазией статистически значимо ниже показатели суммарного дебита билирубина ($p=0,04$), суммарного дебита желчи ($p=0,008$), имеется тенденция к снижению напряжения истечения пузырной желчи ($p=0,049$).

Таким образом, в ходе исследования у 66,1% пациентов с функциональной патологией билиарного тракта выявлен синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Наличие синдрома НДСТ ассоциировано с увеличением интенсивности абдоминального болевого синдрома у больных с функциональной патологией билиарного тракта. Выявлена положительная взаимосвязь между интенсивностью боли и выраженностью синдрома НДСТ. При наличии синдрома НДСТ у пациентов с функциональной патологией би-

лиарного тракта выше частота синдрома диареи при отсутствии органической патологии кишечника, что позволяет предполагать синдром «перекреста функциональной патологии»: сочетание дисфункции билиарного тракта и синдрома раздраженного кишечника. При НДСТ отмечены высокие шансы возникновения гипокINETического типа нарушений моторики желчевыводящих путей и сочетание нарушений моторики желчного пузыря по гипотоническому типу с дисфункцией сфинктера Одди. Синдром НДСТ у больных с функциональной патологией билиарного тракта ассоциирован с увеличением литогенных свойств желчи. Установлено, что синдром НДСТ оказывает влияние на течение функциональной патологии билиарного тракта, и это необходимо учитывать в практической деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бут-Гусаим В.И. Состояние билиарного тракта у больных с синдромом раздраженного кишечника: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2008. — 27 с.
2. Вальцова Е.Д. Особенности течения патологии органов пищеварения у больных с синдромом пролапса митрального клапана: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — 34 с.
3. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение, диспансеризация). — СПб., 2000. — 315 с.
4. Максимов В.А., Далидович К.К., Чернышев А.Л., Мельников В.Л. Диагностические тесты при заболеваниях органов пищеварения. — М., 2005. — 228 с.
5. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Бунтин С.Е. и др. Билиарная недостаточность. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2003. — № 1. — С. 142.
6. Маев И.В., Казюлин А.Н., Вальцова Е.Д. Особенности течения заболеваний органов пищеварения у больных с первичным пролапсом митрального клапана. // Клиническая медицина. — 2000. — №1. — С. 22-26.
7. Минушкин О.Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта. Патофизиология, диагностика и лечебные подходы (методические рекомендации). — М., 2002. — 13с.
8. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани. Российские национальные рекомендации. — М., 2009. — 66 с.
9. Нечаева Г.И., Лялюкова Е.А., Мекина Н.Н. Патология органов пищеварения у пациентов с дисплазией соединительной ткани // Казанский медицинский журнал. — 2007. — Т. 88, №5. — С.76-81.
10. Осипенко М.Ф. Клинико-патогенетическая характеристика аномалий ободочной кишки у взрослых: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 2001. — 29с.
11. Осипенко М.Ф., Макарова Т.А., Прокофьев С.В. Клинико-статистический анализ дисплазий желудочно-кишечного тракта. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1997. — №5, прил. №4. — С. 296-298.
12. Чернышев А.Л. Нарушения желчеобразовательной и желчевыводительной функции печени при заболеваниях органов пищеварения. — Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 1993. — 49с.
13. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Оценка комплекса внешних фенотипических признаков для выявления малых аномалий сердца // Клиническая медицина. — 2004. — №7. — С. 30-33.
14. Behar J., Corazziari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S. Functional Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders// Gastroenterology. — 2006. — №130. -P.1498-1509.
15. Corazziari E., Shaffer E.A., Hogan W.J., et al. Functional Disorders of the Biliary Tract and the Pancreas // Rome II. The Functional Gastrointestinal Disorders. Diagnosis, Pathophysiology and Treatment, Second Edition. — 1999. — 759p.
16. McKee D.P., Quigley E.M. Intestinal motility in irritable bowel syndrome: is IBS a motility disorder? Part 2. Motility of the small bowel, esophagus, stomach, and gall-bladder// Dig. Dis. Sci. — 1993. — Vol. 38. — P. 1773-1782.
17. Talley N.J. Functional gastrointestinal disorders in 2007 and Rome III: something new, something borrowed, something objective// Rev. Gastroenterological Disorders. — 2007. — Vol. 7. — P. 97-105.

Информация об авторах: 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52., НГМУ, каб. 204.
Осипенко Марина Федоровна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой,
Скалинская Мария Игоревна — ассистент, e-mail: mskalinskaya@yahoo.com

© ХАЛИМАН Е.А., ВИНОГРАДОВ В.Г., ЛАПШИН В.Л., ИВЛЕВ Б.В. — 2011
УДК 616.728.2-001.5-089.84:617.582-001.6

ИССЛЕДОВАНИЕ ЖЕСТКОСТИ СТЕРЖНЕВЫХ АППАРАТОВ ВНЕШНЕЙ ФИКСАЦИИ НА ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Евгений Александрович Халиман¹, Валентин Георгиевич Виноградов²,
Владимир Леонардович Лапшин³, Борис Викторович Ивлев¹

(¹Городская клиническая больница №3 г. Иркутска, гл. врач — А.И.Кузнецов; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии с курсом нейрохирургии, зав. — д.м.н., проф. В.Г. Виноградов; ³Иркутский государственный технический университет, ректор — д.т.н., проф. И.М. Головных, кафедра сопротивления материалов и строительной механики, зав. — д.т.н., проф. В.Л. Лапшин)

Резюме. Представлены результаты численного эксперимента с серией моделей стержневого аппарата внешней фиксации. Выявлены варианты установки стержней, обеспечивающие наибольшую жесткость фиксации костных отломков.

Ключевые слова: чрескостный остеосинтез, стержневой аппарат, метод конечных элементов.

STUDY OF PIN-TYPE EXTERNAL FIXATION APPARATUS STIFFNESS BASED ON A MATHEMATICAL MODEL

E.A.Haliman¹, V.G.Vinogradov², V.L.Lapshin³, B.V.Ivlev¹

(¹Municipal Hospital №3, Irkutsk; ²Irkutsk State Medical University; ³Irkutsk State Technical University)

Summary. The results of digital experimental study of series of pin-type external fixation device models have been represented. The variants of pin insertion providing the greatest stiffness of bone fragments fixation have been revealed.

Key words: external fixation, pin apparatus, finite elements method.

Для диафизарных переломов длинных костей в настоящее время наиболее перспективной и малотравматичной разновидностью внешней фиксации считается использование стержневых аппаратов. Предложен широкий спектр методик и аппаратов внешней фиксации, преимущественно различающихся формой и конструкцией внешней опоры, но недостаточно детально исследовано влияние расположения и количества стержней на важнейшее качество аппарата — стабильность фиксации, при этом практические рекомендации приводятся достаточно противоречивые [2, 4, 10, 11]. Также существует большое разнообразие методик исследования механических свойств аппаратов, что затрудняет сравнение результатов разных исследователей [1, 2, 5, 6, 11].

Целью исследования явилось определение оптимального пространственного расположения стержней аппарата внешней фиксации, обеспечивающего минимальное смещение костного отломка в месте перелома в результате силового воздействия.

Материалы и методы

С помощью программного комплекса MSC. Nastran, расчетная часть которого базируется на методе конечных элементов (МКЭ) [7], были выполнены исследования жесткости подсистем, предназначенных для фиксации костных отломков. Костный отломок моделировался трубчатым стержнем с наружным диаметром $D=20$ мм, внутренним диаметром $d=14$ мм и длиной 125 мм. Модуль Юнга для материала кости принимался $E_k=21000$ МПа, для стали $E_c=190000$ МПа. Стальные стержни имели диаметр 5 мм, длину 70 мм. Стальные спицы имели диаметр 2 мм, длину 140 мм. Принятые допущения: закрепление стержней в костном отломке и соединение стержней на внешней раме принималось абсолютно жестким, предел прочности не задавался, что не противоречит цели исследования и позволяет упростить модель; закрепление спиц принималось жестким по всем направлениям, кроме осевого (вдоль оси

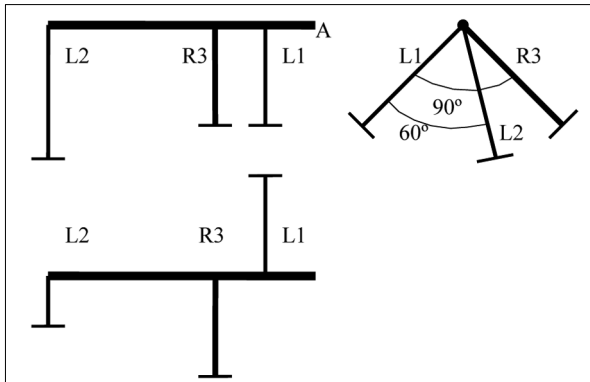


Рис. 1. (модель 60-90-1)

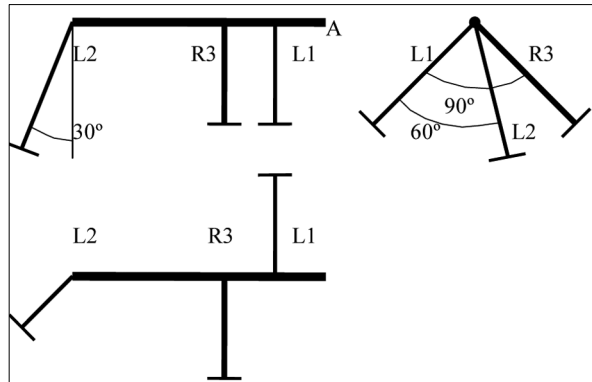


Рис. 2. (модель 60-90-2)

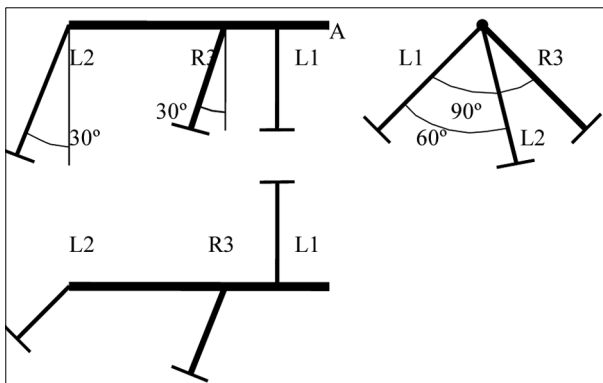


Рис. 3. (модель 60-90-3)

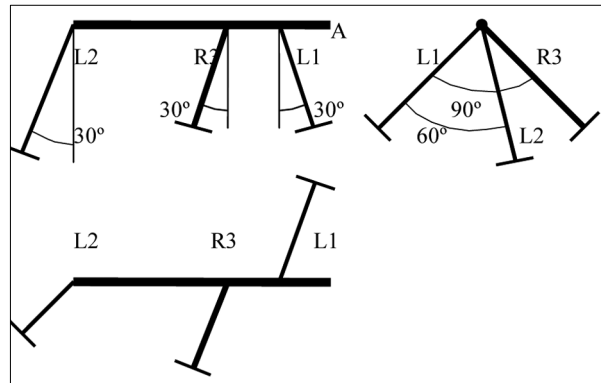


Рис. 4. (модель 60-90-4)

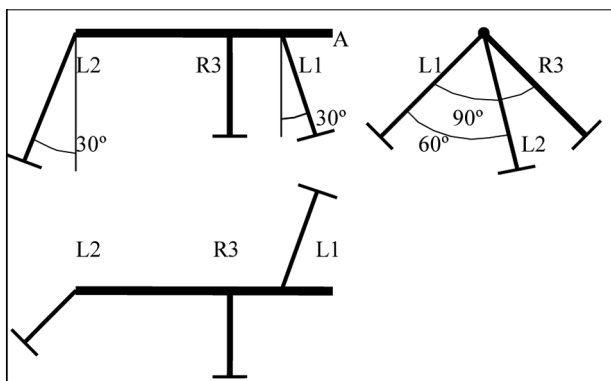
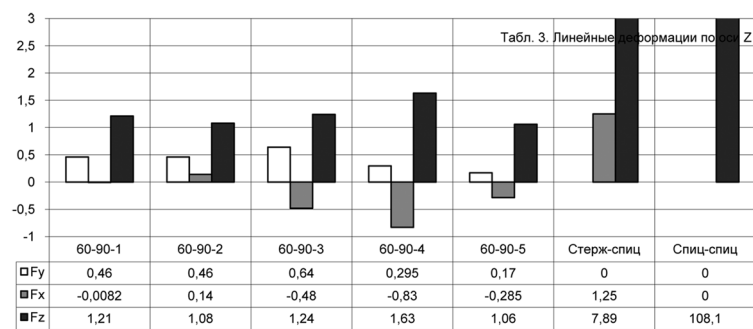
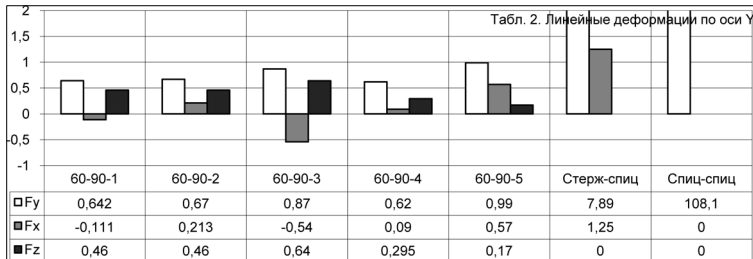
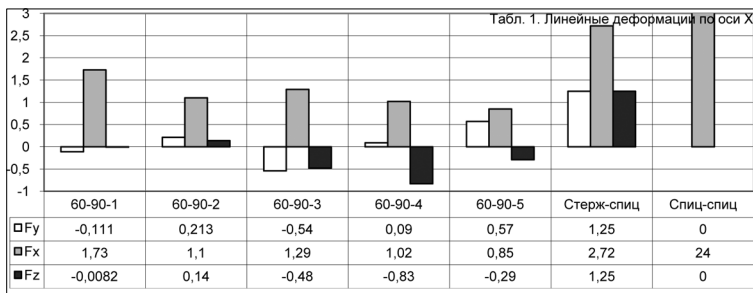


Рис. 5. (модель 60-90-5)

спицы), на концы спиц была приложена нагрузка 1200 Н. В качестве условной нагрузки рассматривались три силовых фактора, действующих в пространственной системе координат YXZ (ось X направлена по продольной оси костного отломка): усилия $F_y=1000$ Н, $F_x=1000$ Н, $F_z=1000$ Н. В ходе исследования рассматривались линейные смещения центра тяжести сечения костного отломка в месте перелома по осям Y, X, Z отдельно под воздействием от каждого силового фактора. Нагрузка прикладывалась в месте перелома.

Предварительно исследовались варианты компоновки подсистемы аппарата внешней фиксации, состоящей из трех стержней, введенных перпендикулярно к оси отломка, при этом два из трех стержней расположены в одной плоскости [3]. В первом варианте в одной плоскости находятся первый и третий от места перелома



стержни проведены в одной плоскости. Во втором варианте в одной плоскости установлены второй и третий от места перелома стержни.

Оба рассмотренных варианта проведения стержней показывают сопоставимые величины расчетных деформаций (несколько меньше в варианте 2). Наилучшее расположение второго стержня во всех рассмотренных вариантах — ближе к месту перелома, рекомендуемые значения угла между плоскостями проведения стержней — 60-90°, следовательно, необходимо обеспечить перекрестное введение 2 стержней возле места перелома и достаточно одного стержня на противоположном конце костного «рычага» (вблизи метаэпифиза) [8].

В следующей части эксперимента были исследованы варианты компоновки подсистемы аппарата внешней фиксации, состоящие из трех стержней, при этом стержни введены трех разных плоскостях, развернутых относительно оси отломка.

В построенных моделях средний стержень (R3) находится от первого стержня (L1) на ¼ расстояния между крайними стержнями. Плоскость среднего стержня (R3) развернута вокруг оси отломка на 90° от плоскости ближнего к месту перелома (проксимального) стержня (L1), плоскость дальнего от места перелома (дистального) стержня (L2) — на 60° от плоскости стержня L1. Точка «А» — место перелома.

Рассмотрены следующие варианты наклона стержней в плоскости отломка:

1. Модель «60-90-1» (рис. 1). Все стержни проведены перпендикулярно к оси отломка.

2. Модель «60-90-2» (рис. 2) Дистальный стержень (L2) отклонен на 30° от места перелома, R3 и L1 перпендикулярно.

3. Модель «60-90-3» (рис. 3) Дистальный (L2) и средний (R3) стержни отклонены на 30° от места перелома, L1 перпендикулярно.

4. Модель «60-90-4» (рис. 4) Дистальный (L2) и средний (R3) стержни отклонены на 30° от места перелома, L1 отклонен на 30° к месту перелома.

5. Модель «60-90-5» (рис. 5) Дистальный (L2) стержень отклонен на 30° от места перелома, средний (R3) перпендикулярно, L1 отклонен на 30° к месту перелома.

Для сравнения рассмотрены модели смешанной спице-стержневой подсистемы (две перекрещенные под прямым углом спицы дистально и один стержень проксимально, стержень проведен в плоскости XY) и стандартной спицевой подсистемы (по две перекрещенные под прямым углом спицы дистально и проксимально).

Результаты и обсуждение

Полученные расчетные линейные деформации (в мм) при приложении нагрузки на место перелома (точка А) сведены в таблицы с диаграммами.

Линейные смещения по оси X (табл. 1). Воздействие силы по оси X вызывает в рассматриваемых стержневых компоновках смещения от 0,85 до 1,73 мм, наименьшие смещения происходят в компоновках 60-90-5 и 60-90-4. Воздействие сил по осям Y и Z вызывает незначимые (< 1 мм) смещения во всех вариантах компоновки и могут не учитываться. Спице-стержневая модель допускает подвижность до 2,7 мм, спицевая — до 24 мм.

Линейные смещения по оси Y (табл. 2). Воздействие сил по всем направлениям в любом случае вызывает смещения по оси Y менее 1 мм. При этом наименьшая подвижность возникает в компоновках 60-90-4, 60-90-1, 60-90-2. Спице-стержневая модель допускает подвижность до 7,89 мм, спицевая — более 100 мм.

Линейные смещения по оси Z (табл. 3). Воздействие силы по оси Y вызывает смещения по оси Z от 0,2 до 0,6 мм; силы по оси X — от 0,01 до 0,8 мм; силы по оси Z — от 1,1 до 1,6 мм. При этом наименьшие смещения отмечены в вариантах компоновки 60-90-2 и 60-90-5. Спице-стержневая модель допускает подвижность до 7,89 мм, спицевая — более 100 мм.

Анализ результатов расчета деформаций трехплоскостных трехстержневых подсистем при различных вариантах компоновки позволяет сделать заключение, что все компоновочные схемы рассматриваемой стержневой подсистемы обеспечивают высокую жёсткость, допуская смещения в месте перелома менее 2 мм. При этом из рассматриваемых схем с наклоном стержней наиболее стабильными являются варианты 60-90-2 и 60-90-5. Если брать во внимание смещения только в плоскости поперечного сечения отломка, то есть без учёта осевых смещений, то наиболее предпочтительным является вариант 60-90-2 [9].

В спицевой и смешанной спице-стержневой подсистемах выявлены значительные деформации, по сравнению с рассмотренными стержневыми подсистемами (до 7,89 мм и 108,1 мм соответственно), что подтверждает литературные данные о меньшей жёсткости спицевой фиксации.

Учитывая сопоставимые результаты рассмотренных стержневых моделей, хирург может выбирать схему установки чрескостных стержней, исходя из местных анатомических условий, состояния тканей, удобства для проведения операции и т.п. В случае невозможности использования стержневой компоновки (например, при наличии короткого отломка), допустимо применение комбинированного варианта (2 перекрестные спицы возле места перелома и стержень на максимально возможном удалении от спиц), но следует учитывать его низкую устойчивость к усилиям, перпендикулярным плоскости проведения стержня.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабаш А.П., Барабаш И.В., Барабаш Ю.А. Способ определения жесткости фиксации костных отломков при лечении больных в условиях чрескостного остеосинтеза // Гений ортопедии. — 2000. — № 3. — С. 89-93.
2. Бейдик О.В. Пути оптимизации лечения больных с травмами и деформациями конечностей методом наружного чрескостного остеосинтеза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Саратов, 1999. — 48 с.
3. Виноградов В.Г., Лапшин В.Л., Ивлев Б.В., Халиман Е.А., Яценко В.П. Исследование жесткости аппаратов внешней фиксации с перпендикулярным проведением стержней в двух плоскостях на основе математической модели // Современные методы лечения больных с травмами и их осложнениями: мат. Всерос. конф. — Курган: РНЦ «ВТО», 2006. — С. 98-99.
4. Городниченко А.И. Чрескостный остеосинтез переломов длинных костей стержневыми и спице-стержневыми аппаратами оригинальной конструкции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000. — 63 с.
5. Грицанов А.И. Сравнительная оценка устройств, обеспечивающих оптимальную степень напряжения спиц и стабильность фиксации отломков при оскольчатых переломах костей // Состояние и перспективы развития военной травматологии и ортопедии: тр. Военно-медицинской академии. — СПб.: МОРСАР АВ, 1999. — Т. 248. — С. 332-338.
6. Ирьянов Ю.М., Петровская Н.В., Горбач Е.Н., Силантьева Т.А. Заживление переломов при чрескостном остеосинтезе в условиях сверхстабильной фиксации костных отломков // Новые направления в клинической медицине: мат. Всерос. конф. — Ленинск-Кузнецкий: ГНКЦОЗШ, 2000. — С. 141-142.
7. Пыхалов А.А., Кудрявцев А.А. Математические модели в инженерных приложениях: учеб. пособие. — Иркутск: Изд-во ИрГТУ, 2008. — 184 с.
8. Способ лечения перелома длинной кости: пат. 2281708 Рос. Федерация: МПК А61В17/56 / Виноградов В.Г., Лапшин В.Л., Зедгенидзе И.В., Ивлев Б.В., Халиман Е.А.; заявители и патентообладатели Виноградов В.Г., Лапшин В.Л., Зедгенидзе И.В., Ивлев Б.В., Халиман Е.А. — № 2004123897; заявл. 04.08.04, опубл. 20.08.06, Бюл. № 23. — 1 с.
9. Способ лечения перелома длинных костей: пат. 2290115 Рос. Федерация: МПК А61В17/56 / Виноградов В.Г., Лапшин В.Л., Зедгенидзе И.В., Ивлев Б.В., Халиман Е.А.; заявитель и патентообладатель Виноградов В.Г., Лапшин В.Л., Зедгенидзе И.В., Ивлев Б.В., Халиман Е.А. — № 2004123884; заявл. 04.08.04, опубл. 27.12.06, Бюл. № 36. — 1 с.
10. Соломин Л.Н., Евсеева С.А., Пусева М.Э. Сравнительная оценка жесткости остеосинтеза локтевой кости различными типами чрескостных аппаратов // Гений ортопедии. — 1999. — № 3. — С. 41-44.
11. Yilmaz E., Belhan O., Karakurt L., Arslan N., et al. Mechanical performance of hybrid Ilizarov external fixator in comparison with Ilizarov circular external fixator // Clin. Biomech. — Bristol, Avon, 2003. — Vol. 18 (6). — P. 518-522.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ,

кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ с курсом нейрохирургии ИГМУ, e-mail: drx@pisem.net

Халиман Евгений Александрович — врач-травматолог; Виноградов Валентин Георгиевич — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Лапшин Владимир Леонардович — заведующий кафедрой, д.т.н., профессор; Ивлев Борис Викторович — врач-травматолог

© ЕФРЕМОВ И.А., КОЖЕМЯКО В.В. — 2011
УДК 575.113.2

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭКСПЕРТИЗЫ СПОРНОГО РОДСТВА ПО ПОЛИМОРФНЫМ МАРКЕРАМ ХРОМОСОМЫ X ЧЕЛОВЕКА: ОСОБЕННОСТИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ И РАСЧЕТОВ ИНДЕКСА ОТЦОВСТВА

Илья Алексеевич Ефремов¹, Валерий Борисович Кожемяко²

(¹Институт биохимической физики имени Н.М. Эммануэля РАН, Москва, директор — чл.-корр. РАН

С.Д. Варфоломеев, лаборатория постгеномных молекулярно-генетических исследований, зав. — д.б.н., проф. В.В. Носиков, ²Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН, Владивосток, директор — акад. РАН В.А. Стоник, лаборатория морской биохимии, зав. — к.б.н. В.А. Рассказов)

Резюме. Использование полиморфных микросателлитных локусов на X-хромосоме человека в молекулярно-генетическом исследовании с целью установления родства в некоторых случаях является ключевым этапом в экспертизах по уголовным и гражданским делам. Для корректной численной оценки результатов экспертного исследования необходима разработка и обоснование соответствующих формул расчета. В данной работе впервые предлагается алгоритм расчета индекса отцовства на основе отношений правдоподобия и популяционных частот аллелей STR-локусов X-хромосомы человека.

Ключевые слова: идентификация личности, X-хромосома, расчет индекса отцовства, отношения правдоподобия, полисомия.

MOLECULAR GENETIC EXPERTISES OF DISPUTED KINSHIP USING HUMAN X CHROMOSOME POLIMORPHIC MARKERS: FEATURES OF INTERPRETATION OF RESULTS AND CALCULATIONS OF PATERNITY INDEX

I.A. Efremov¹, V.B. Kozhemyako²

(¹Institute of Biochemical Physics RAS, Moscow, ²Institute of Bioorganic Chemistry, Far East Branch RAS, Vladivostok)

Summary. The using of polymorphic microsatellite loci on human X chromosome in some cases is a key step to establish the relationship in expert examination of criminal and civil affairs. For the correct numerical evaluation of the results of expert testing is necessary to develop the appropriate calculation formulas. In this study we propose an algorithm for calculation of the paternity index on the basis of similarity ratios and population frequencies of human X chromosome STR-loci alleles.

Key words: personal identification, X chromosome, paternity index, similarity ratios, polysomia.

Полиморфные микросателлитные локусы, расположенные на хромосоме X человека, за последние годы все чаще стали использоваться для решения экспертных задач, связанных с идентификацией личности и установлением спорного родства [25, 26, 27]. К сегодняшнему дню разработан, валидирован и успешно используется

ряд коммерческих наборов для одновременного исследования методом амплификации и последующего капиллярного электрофореза нескольких полиморфных X-маркеров, содержащих короткие tandemные повторы [19, 23, 28]. Например, набор *Mentype® Argus X-8 PCR amplification kit* (Biotype AG, Дрезден, Германия) включает

восемь STR-локусов: DXS10135, DXS8378, DXS10074, DXS7132, HPRTB, DXS10101, DXS10134 и DXS7423.

Поскольку у мужчин в норме присутствует только одна хромосома X, то все локализованные на этой хромосоме маркеры находятся в *гемизиготном* состоянии, то есть у мужчин имеется лишь по одному аллелю в каждом таком локусе. Это является принципиальным различием X- и аутомомных маркеров. Соответственно, интерпретация результатов молекулярно-генетических экспертиз спорного отцовства, выполненных по локусам хромосомы X, требует обоснования соответствующих корректных формул расчетов индекса отцовства (PI).

При исследовании случаев спорного отцовства результаты молекулярно-генетических экспертиз в большинстве случаев не вызывают сомнений (то есть логически неопровержимы) лишь в случаях исключения отцовства обследованного мужчины по нескольким независимым локусам. Во всех же случаях *не исключения* отцовства неизбежно сохраняется возможность *случайного* совпадения выявленных генетических признаков между ребенком (детьми) и предполагаемым отцом. Как следствие, значимость любого выполненного не исключающего исследования необходимо оценивать численно, с использованием средств теории вероятностей и математической статистики.

Стандартной экспертной практикой *de facto* практически во всем мире сейчас является расчет таких величин, как индекс и вероятность отцовства с использованием метода *отношений правдоподобия* (ОП) [16, 22]. Более того, к настоящему времени алгоритмы, использующие ОП в экспертизах установления самых разных степеней родства, проработаны и описаны достаточно подробно, в основном в англоязычной литературе [9, 14, 15, 20]. К сожалению, в российской судебно-медицинской экспертной практике численная оценка значимости выполненных исследований, основанная на расчете ОП, до сих пор не нашла широкого применения и используется лишь в отдельных экспертных учреждениях [5].

Цель работы: на основе метода ОП подробно проанализировать все возможные комбинации генотипов по X-маркеру для трех и двух обследуемых лиц в экспертизах спорного отцовства и обосновать соответствующие формулы расчетов индекса отцовства. Также обсуждаются некоторые особенности и возможные затруднения, связанные с интерпретацией результатов такого рода экспертно-генетических исследований.

Материалы и методы

В иностранной литературе стандартно используются следующие обозначения и термины: PI — Paternity Index (индекс отцовства), CPI — Combined Paternity Index (комбинированный индекс отцовства), W — Wahrscheinlichkeit или PP — Probability of Paternity (вероятность отцовства), LR — Likelihood Ratio (отношение правдоподобия). Эти же обозначения будут использоваться и в настоящей работе.

При расчетах индекса отцовства следует иметь в виду, что популяционная частота гемизиготного по аллелю A мужчины равна собственно популяционной частоте этого аллеля $p(a)$. Тогда как популяционная частота гомозиготных AA и гетерозиготных AB женщин равна $p(a)^2$ и $2p(a)p(b)$ соответственно (как для аутомомных локусов).

Наиболее часто в экспертизах спорного родства обследуются три (предполагаемый отец, ребенок и мать) или два человека (предполагаемый отец и ребенок). Если по всем локусам у обследованного мужчины обнаруживается полный набор аллелей, унаследованных ребенком от истинного отца (имеет место *не исключение* отцовства, *событие C*), то в рамках подхода ОП результаты экспертизы интерпретируются следующим образом. Рассматриваются две *альтернативные* гипотезы:

— F — обследованный мужчина является истинным, то есть биологическим отцом ребенка;

— F_1 — обследованный мужчина на самом деле не является отцом ребенка.

Наблюдаемое событие C можно интерпретировать как в рамках гипотезы F , так и гипотезы F_1 .

ОП для гипотез F и F_1 рассчитываются отдельно для каждого локуса по общей формуле:

$$PI = LR = ,$$

где P — условные вероятности события C , знак | означает *при условии* [14,16].

Таким образом, индекс отцовства PI является отношением двух вероятностей одного и того же события C (выявлены определенные комбинации генотипов у обследованных лиц) при выборе альтернативных гипотез F или F_1 . Произведение нескольких PI для всех исследованных *независимых* локусов дает комбинированный индекс отцовства CPI.

В рамках *альтернативных* гипотез F и F_1 в явной или скрытой форме обычно делается ряд весьма существенных допущений. В частности, под F_1 понимается следующее: истинным отцом ребенка является некий *случайный* мужчина (не являющийся родственником обследуемого мужчины). Также результаты исследования обычно интерпретируются, полагая *бесспорность материнства*. Эти же допущения использованы и в настоящей работе, а также дополнительно полагается: полная невозможность мутаций, в экспертизе исследуется только один предполагаемый отец и один ребенок, референтная популяция рассматривается как не подразделенная.

Индекс отцовства PI для каждой конкретной комбинации выявленных генотипов рассчитывается как дробь. Для этого отдельно рассчитываются числитель этой дроби $P(C|F)$ и отдельно знаменатель $P(C|F_1)$. Как это делается для каждой комбинации генотипов — будет показано в разделе результаты и обсуждение.

Результаты и обсуждение

В самом начале необходимо отметить, что поскольку ребенок мужского пола наследует от отца не X, а Y хромосому, то исследование маркеров хромосомы X в экспертизах спорного отцовства *абсолютно неинформативно при детях-мальчиках*, поскольку все такие маркеры будут унаследованы ребенком от матери. И напротив, гемизиготный биологический отец всегда с вероятностью 100% передает свой единственный аллель по каждому из маркеров дочери (при условии отсутствия мутаций). Здесь уместно отметить, что исследование маркеров хромосомы X при детях любого пола эффективно для разрешения вопросов *спорного материнства*, однако это не являлось темой настоящей работы.

В экспертизах спорного отцовства в отношении детей-девочек исследование X-маркеров в целом оказывается более информативным по сравнению с аутомомными локусами с таким же уровнем полиморфизма. Причина этого в том, что для гемизиготных маркеров выявление совпадающего с ребенком аллеля у *случайного* мужчины менее вероятно, чем для аутомомных локусов, по которым мужчины являются носителями *двух* аллелей.

Теперь покажем, как рассчитывается индекс отцовства PI для каждой конкретной комбинации выявленных генотипов на основе отношений правдоподобия.

Комбинация 1.

Предположим, для трех обследованных лиц были выявлены генотипы, представленные во втором столбце таблицы 1.

В начале определим числитель $P(C|F)$. Проще всего это сделать по *решеткам Пюннетта*, которые приведены в последних столбцах таблиц 1-5. Ячейки с наблюдаемым генотипом ребенка в решетках Пюннетта здесь и далее выделены затенением. Легко видеть, что значение числителя для комбинации 1 равно единице (возможен

Таблица 1

Обследованные лица	Генотипы	Решетка Пюнетта						
Мать	AA	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>A</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>AA</td> <td>AA</td> </tr> </table>		A	A	A	AA	AA
	A		A					
A	AA		AA					
Предполагаемый отец	A							
Ребенок (девочка)	AA							

единственный генотип ребенка для такой пары родителей). Также понятно, что для всех остальных комбинаций генотипов числитель $P(C|F)$ может быть равен только 1 или 0,5, в зависимости от числа возможных генотипов.

Значение $P(C|F)$ можно определить и без решетки Пюнетта. В комбинации 1 как мать, так и отец с вероятностью 1 (100%) передают ребенку аллель A. Таким образом, $P(C|F)=1*1=1$. Иными словами, вероятность рождения у таких родителей дочери с генотипом AA равна 1 (100%).

Знаменатель $P(C|F_1)$ рассчитывается следующим образом. От матери ребенок по-прежнему с вероятностью 100% получает аллель A. Тогда второй аллель A он должен унаследовать от "случайного" отца. Популяционная частота такого мужчины равна $p(a)$, и с вероятностью 100% он передаст ребенку этот аллель. Вероятность рождения ребенка с заданным генотипом AA в этом случае составит $P(C|F_1)=1*1*p(a) = p(a)$.

Окончательно имеем: $PI=1/p(a)$.

Комбинация 2.

Таблица 2

Обследованные лица	Генотипы	Решетка Пюнетта						
Мать	AB	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>A</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>AA</td> <td>AB</td> </tr> </table>		A	B	A	AA	AB
	A		B					
A	AA		AB					
Предполагаемый отец	A							
Ребенок (девочка)	AA							

Числитель. С вероятностью 100% отец передает ребенку аллель A. Мать передает ребенку аллель A с вероятностью только 50%. Числитель $P(C|F)=1*0,5=0,5$.

Знаменатель. От матери ребенок с вероятностью 50% получает аллель A. Второй аллель A ребенок должен унаследовать от "случайного" отца. Популяционная частота такого мужчины равна $p(a)$, и с вероятностью 100% он передаст ребенку этот аллель. Вероятность рождения ребенка с заданным генотипом AA в этом случае составит $P(C|F_1)=0,5*1*p(a) = 0,5*p(a)$.

Окончательно имеем: $PI=0,5/[0,5*p(a)] = 1/p(a)$.

Комбинация 3.

Таблица 3

Обследованные лица	Генотипы	Решетка Пюнетта						
Мать	AA	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>A</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>AB</td> <td>AB</td> </tr> </table>		A	A	B	AB	AB
	A		A					
B	AB		AB					
Предполагаемый отец	B							
Ребенок (девочка)	AB							

Числитель. С вероятностью 100% мать передает ребенку аллель A. С такой же вероятностью отец передает ребенку аллель B. $P(C|F)=1*1=1$.

Знаменатель. От матери ребенок с вероятностью 100% получает аллель A. Тогда аллель B он должен унаследовать от "случайного" отца. Популяционная частота такого мужчины равна $p(b)$, и с вероятностью 100% он передаст ребенку этот аллель. Вероятность рождения ребенка с заданным генотипом AB составит $P(C|F_1)=1*1*p(b) = p(b)$.

Окончательно имеем: $PI=1/p(b)$.

Числитель. С вероятностью 100% отец передает ребенку аллель A. С вероятностью 50% мать передает ребенку аллель B. $P(C|F)=1*0,5=0,5$.

Знаменатель. Поскольку мать и ребенок являются одинаковыми гетерозиготами, то расчет несколько

Комбинация 4.

Таблица 4

Обследованные лица	Генотипы	Решетка Пюнетта						
Мать	AB	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>A</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>AA</td> <td>AB</td> </tr> </table>		A	B	A	AA	AB
	A		B					
A	AA		AB					
Предполагаемый отец	A							
Ребенок (девочка)	AB							

усложняется. От матери в этом случае ребенок может унаследовать как аллель A, так и аллель B. Вероятность каждого из этих вариантов равна 50%. Если от матери передается аллель A, то аллель B ребенок должен унаследовать от "случайного" отца. Популяционная частота такого мужчины равна $p(b)$, и с вероятностью 100% он передаст ребенку этот аллель. Вероятность рождения ребенка с генотипом AB в этом случае составит $0,5*1*p(b)=0,5*p(b)$. Если же от матери передается аллель B, то от "случайного" отца ребенок должен унаследовать аллель A. В этом случае имеем $0,5*1*p(a) = 0,5*p(a)$. Суммарно, вероятность рождения ребенка с заданным генотипом AB составит $P(C|F_1)=0,5*p(b)+0,5*p(a)$.

Окончательно имеем: $PI=0,5/[0,5*p(a)+0,5*p(b)] = 1/[p(a) + p(b)]$.

Комбинация 5.

Таблица 5

Обследованные лица	Генотипы	Решетка Пюнетта						
Мать	AB	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>A</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>AC</td> <td>BC</td> </tr> </table>		A	B	C	AC	BC
	A		B					
C	AC		BC					
Предполагаемый отец	C							
Ребенок (девочка)	AC							

Числитель. С вероятностью 100% отец передает ребенку аллель C. С вероятностью 50% мать передает ребенку аллель A. $P(C|F)=1*0,5=0,5$.

Знаменатель. От матери ребенок с вероятностью 50% получает аллель A. Тогда аллель C он должен унаследовать от "случайного" отца. Популяционная частота такого мужчины равна $p(c)$, и с вероятностью 100% он передаст ребенку этот аллель. Вероятность рождения ребенка с заданным генотипом AC в этом случае составит $P(C|F_1)=0,5*1*p(c)=0,5*p(c)$.

Окончательно имеем: $PI=0,5/[0,5*p(c)] = 1/p(c)$.

Комбинация 6.

Таблица 6

Обследованные лица	Генотипы
Предполагаемый отец	A
Ребенок (девочка)	AA

Числитель. Поскольку генотип матери неизвестен, то использовать решетку Пюнетта для вычисления числителя уже невозможно. Ребенок является гомозиготой AA, значит по одному аллелю A он должен унаследовать от каждого из родителей. Отец с вероятностью 100% передает ребенку этот аллель.

Мать может быть гомозиготой AA. В этом случае она с вероятностью 100% передает ребенку этот аллель. Популяционная частота такой матери равна $p(a)^2$. Вероятность рождения ребенка с генотипом AA у таких родителей составит $1*1*p(a)^2 = p(a)^2$.

Мать может быть гетерозиготой AB. В этом случае она с вероятностью 50% передает ребенку аллель A. Популяционная частота такой матери равна $2p(a)p(b)$. Вероятность рождения ребенка с генотипом AA в этом случае составит $1*0,5*2*p(a)*p(b) = p(a)*p(b)$.

Суммарно, числитель $P(C|F) = p(a)^2 + p(a)*p(b) = p(a)*[p(a)+p(b)]$.

Знаменатель. Независимо от того, является мать гомо- или гетерозиготой по аллелю A, второй аллель A ребенок должен получить от "случайного" отца. Популяционная частота такого мужчины равна $p(a)$, и с вероятностью 100% он передаст ребенку этот аллель.

Если мать является гомозиготой AA, имеем: $1*p(a)*1*p(a)^2 = p(a)^3$.

Если мать является гетерозиготой АВ, имеем: $1 \cdot p(a) \cdot 0,5 \cdot 2 \cdot p(a) \cdot p(b) = p(a)^2 \cdot p(b)$.

Суммарно, знаменатель $P(C|F_1) = p(a)^3 + p(a)^2 \cdot p(b) = p(a)^2 \cdot [p(a) + p(b)]$.

Окончательно имеем: $PI = p(a) \cdot [p(a) + p(b)] / \{p(a)^2 \cdot [p(a) + p(b)]\} = 1/p(a)$.

Отношения правдоподобия для этой комбинации можно рассчитать проще, используя несколько другой подход.

Числитель. Вероятность выявления в популяции гемизиготного по аллелю А отца составляет $p(a)$. С вероятностью 100% он передает этот аллель ребенку. Второй аллель А ребенок получает от матери с неизвестным генотипом с вероятностью $p(a)$. $P(C|F) = 1 \cdot p(a) \cdot p(a) = p(a)^2$.

Знаменатель. Вероятность выявления в популяции ребенка с генотипом АА составляет $p(a)^2$. Вероятность выявления в популяции гемизиготного по аллелю А "случайного" мужчины составляет $p(a)$. Знаменатель $P(C|F_1) = p(a)^2 \cdot p(a) = p(a)^3$.

Окончательно $PI = p(a)^2 / p(a)^3 = 1/p(a)$.

Комбинация 7.

Таблица 7

Обследованные лица	Генотипы
Предполагаемый отец	А
Ребенок (девочка)	АВ

Числитель. Вероятность выявления в популяции гемизиготного по аллелю А отца составляет $p(a)$. С вероятностью 100% он передает этот аллель ребенку. Второй аллель В ребенок получает от матери с неизвестным генотипом с вероятностью $p(b)$. $P(C|F) = 1 \cdot p(a) \cdot p(b) = p(a) \cdot p(b)$.

Знаменатель. Вероятность выявления в популяции ребенка с генотипом АВ составляет $2p(a)p(b)$. Вероятность выявления в популяции гемизиготного по аллелю А "случайного" мужчины составляет $p(a)$. Знаменатель $P(C|F_1) = 2 \cdot p(a) \cdot p(b) \cdot p(a) = 2 \cdot p(a)^2 \cdot p(b)$.

Окончательно имеем: $PI = p(a) \cdot p(b) / [2 \cdot p(a)^2 \cdot p(b)] = 1/[2 \cdot p(a)]$.

Все остальные возможные комбинации генотипов обследуемых лиц являются исключаящими отцовство ($PI=0$) в рамках допущений, оговоренных выше для гипотез F и F_1 .

Окончательно, в таблице 8 приведены все возможные комбинации генотипов и соответствующие им формулы расчетов индекса отцовства.

В рамках более проработанной модели, допускающей мутации аллелей и учитывающей подразделенность популяции, формулы расчетов PI усложняются, при этом уже никакая комбинация генотипов обследованных лиц не является исключаящей отцовство [7]. Под мутацией аллелей для STR-маркеров в этом случае подразумевается, что аллель с n повторами мутирует в аллель с $m \neq n$ повторами. Можно ожидать, что частота таких мутаций для STR-маркеров хромосомы X существенно не отличается от частоты мутаций для аутосомных STR-маркеров, однако к настоящему времени литературные данные о частоте мутаций в STR-локусах хромосомы X немногочисленны [8,17, 25,26,27,28].

При расчетах комбинированного индекса отцовства следует иметь в виду, что все X-маркеры локализованы на одной хромосоме. Расположенные близко друг к другу локусы сцеплены между собой, и поэтому получаемые для них значения PI при расчете CPI нельзя просто перемножать. Для сцепленных локусов при расчетах CPI следует оперировать не частотами отдельных аллелей по каждому маркеру, а частотой гаплотипа, то есть набора аллелей, локализованных на одной из парных хромосом по ряду маркеров. Формулы

расчетов индекса отцовства при использовании гаплотипов вместо отдельных аллелей остаются такими же. Если анализ гаплотипов для сцепленных локусов по каким-либо причинам невозможен или затруднителен, то для расчетов CPI следует использовать **только одно** значение PI (для одного маркера) из каждой группы сцепления. Поясним это принципиальное правило на примере.

Предположим, что по сцепленным локусам *HPRTB* и *DXS10101* для трех обследованных лиц были установлены генотипы и рассчитаны соответствующие значения PI , представленные в таблице 9. Для расчета PI были использованы соответствующие частоты аллелей для жителей Германии из работы [8].

Без анализа гаплотипов в этой группе сцепления при расчете комбинированного индекса отцовства формально следует использовать только одно (наибольшее) значение PI , в нашем случае **6,56**.

Анализ гаплотипов оказывается гораздо более информативным. От матери дочь наследует хромосому X с гаплотипом 12(*HPRTB*)-29.2(*DXS10101*). Соответственно, вторую хромосому X с гаплотипом 12(*HPRTB*)-30.2(*DXS10101*) ребенок должен получить от биологического отца. У обследованного мужчины выявлен именно такой гаплотип. Частота этого гаплотипа для тех же жителей Германии в работе [Becker] оценена как 0,0437. Индекс отцовства по гаплотипу *HPRTB-DXS10101* будет рассчитан как:

$$PI = 1/p(12-30.2) = 1/0,0437 = 22,88$$

Характерно, что в этом примере даже некорректное перемножение значений PI для двух локусов дает меньшее значение $CPI = 2,83 \cdot 6,56 = 18,56$.

К сожалению, к расчетам PI по частотам гаплотипов следует подходить с большой осторожностью. Обусловлено это тем, что корректная оценка эталонных частот гаплотипов в популяции требует анализа гораздо больших выборок, чем при оценке эталонных частот аллелей. Так, в работе [8] для населения Германии при обследовании 717 человек было выявлено 9 и 19 аллелей в локусах *HPRTB* и *DXS10101* соответственно. Число возможных гаплотипов по двум маркерам в этом случае будет составлять $9 \cdot 19 = 171$. И лишь 85 из них было выявлено (среди 666 человек). Ясно, что при исследовании выборки размером 600-700 человек оценка популяционных частот гаплотипов оказывается весьма приближительной, в то время как оценка популяционных частот аллелей для каждого из маркеров в отдельности достаточно достоверна. Однако для сцепленных локусов частота гаплотипов не может быть определена, исходя из частот аллелей.

Из таблицы 8 видно, что при расчетах PI во всех случаях учитывается только частота аллеля (гаплотипа), унаследованного ребенком от отца. Из представленных в работе [8] результатов для восьми маркеров следует, что частоты аллелей по всем локусам в разной степени отличаются для мужчин и женщин, составляющих единую популяцию. В этом контексте при расчетах PI более корректным следует признать использование эталонных частот аллелей, установленных именно для соответствующей популяции мужчин.

В настоящее время для более чем тридцати STR-маркеров хромосомы X, используемых в практических приложениях по установлению спорного родства, принято выделять четыре группы сцепления [8,25,26,27,28]. Каждая такая группа является независимой от других

Таблица 9

Пример расчета индекса отцовства для двух сцепленных маркеров *HPRTB* и *DXS10101*.

Локус	Генотип матери	Генотип дочери	Генотип предполагаемого отца	Расчет PI
<i>HPRTB</i>	12/12	12/12	12	$1/p(12) = 1/0,3535 = 2,83$
<i>DXS10101</i>	28.2/29.2	29.2/30.2	30.2	$1/p(30.2) = 1/0,1524 = 6,56$

групп, и значения PI (CPI), определяемые для разных групп сцепления, абсолютно корректно могут быть перемножены между собой. И напротив, предполагается, что внутри каждой группы все маркеры сцеплены между собой (значения PI перемножать нельзя).

В первую группу сцепления входят следующие маркеры: $DXS6795$, $DXS6807$, $DXS8378$, $DXS9895$, $DXS9902$, $DXS10135$, $DXS10148$, $Amel-X$ (хромосомная локализация $Xp22-21$). Вторая группа сцепления наиболее многочисленная: $DXS101$, $DXS981$, $DXS6789$, $DXS6797$, $DXS6800$, $DXS6801$, $DXS6803$, $DXS6809$, $DXS7130$, $DXS7132$, $DXS7133$, $DXS7424$, $DXS9898$, $DXS9905$, $DXS10074$, $DXS10075$, $DXS10079$, ARA , $GATA165B12$, $GATA172D05$ (хромосомная локализация $Xq11-24$). Третья группа включает всего два маркера: $HPRTB$ и $DXS10101$ (хромосомная локализация $Xq25-26$). В последнюю четвертую группу входят маркеры $DXS7423$, $DXS8377$, $DXS9908$, $DXS10011$, $DXS10134$, $DXS10146$, $DXS10147$ (хромосомная локализация $Xq27-28$). Здесь уместно отметить, что в коммерческий набор *Mentype Argus X-8* (*Biotype AG*, Дрезден, Германия) входят по два локуса из каждой группы сцепления.

Касаясь возможных затруднений, связанных с интерпретацией результатов экспертных исследований по X -маркерам, уместно кратко (и не претендуя на полноту изложения) охарактеризовать важные аномалии, связанные с хромосомой X . Причиной большинства таких хромосомных нарушений является нерасхождение половых хромосом в процессе мейоза у одного из родителей ребенка. У женщин при этом образуются гаметы XX и 0 (последняя вообще не содержит половых хромосом), у мужчин — гаметы XY и 0 . Последующее слияние нормальных или мутантных мужских и женских гамет может приводить к различному набору половых хромосом.

Синдром Клайнфельтера (*Klinefelter syndrome*) характеризуется полисомией по половым хромосомам. Частота этой патологии в мужской популяции высокая — около 0,2% (1:500) [4]. Люди, страдающие этим заболеванием, имеют лишние половые хромосомы: не менее двух хромосом X и не менее одной хромосомы Y , наиболее частый кариотип — $47,XXY$ (у 80% больных). В контексте экспертиз спорного отцовства важно отметить, что этот синдром остается нераспознаваемым на протяжении всей жизни примерно у половины больных [2,6]. Фенотипически это мужчины высокого роста, худощавого (астенического) сложения, с длинными руками и ногами, широким тазом и узкими плечами. У них слабо выражены вторичные половые признаки, нарушен сперматогенез, больные часто характеризуются низким уровнем умственного развития, немотивированными поступками.

Наиболее распространёнными хромосомными аномалиями у женщин являются *синдром полисомии X* и *синдром Шерешевского-Тернера*.

Частота трисомии по хромосоме X (кариотип $47,XXX$) в женской популяции составляет 0,1% (1:1000) [3]. Чрезвычайно редко встречаются тетра- и пентасомии $48,XXXX$, $48,XXXY$, $49,XXXXX$, $49,XXXXY$, $49,XXXXY$. Синдром полисомии X характеризуется значительным фенотипическим полиморфизмом. С увеличением числа дополнительных хромосом X нарастает степень отклонения от нормы. Это женщины преимущественно с мужеподобным телосложением, у них могут быть недоразвиты первичные и вторичные половые признаки, однако детородная функция для таких женщин не исключена. Часто отмечается умеренная степень умственной отсталости.

Синдром Шерешевского-Тернера (*Ullrich-Turner syndrome*) характеризуется полным или частичным отсутствием одной хромосомы X и встречается в женской популяции с частотой около 1:2500 [12]. Фенотипически это женщины низкого роста (как правило, не более 150 см), с деформацией локтевых суставов и с крыловидными кожными складками на боковых поверхностях

короткой шеи (“лицо сфинкса”). Характерны нарушения овогенеза и вторичных половых признаков, половой инфантилизм. В большинстве случаев бесплодны. Цитогенетика синдрома разнообразна: лишь у половины пациенток обнаруживается истинная моносомия во всех клетках (кариотип $45X$). В 25% случаев наблюдаются различные аномалии одной из хромосом X (делеции короткого или длинного плеча, кольцевые хромосомы, изохромосомы). В остальных случаях выявляются различные варианты мозаицизма, в виде двух или более клеточных линий, одна из которых имеет кариотип $45X$, а другие — кариотипы $46XX$ или $46XY$.

Нарушения митоза на ранних стадиях эмбрионального развития также могут приводить к *клеточному мозаицизму* по половым хромосомам. При такой патологии содержание хромосомы X в разных клетках одного человека может быть разным: XX/XXX , XY/XXY , $X0/XXX$, $X0/XXY$ и др. Степень клинических проявлений возрастает с увеличением количества мозаичных клеток.

В целом, численные аномалии половых хромосом (X и Y) связаны с менее тяжелыми формами генетических болезней по сравнению с такими же аномалиями для аутосом. Вероятнее всего, это и является причиной относительно высокой частоты таких аномалий в человеческой популяции (около 1:500 или 0,2%) [1]. Исходя из этой оценки, можно ожидать, что в среднем в одной из 160-170 экспертиз спорного отцовства как минимум один из троих обследуемых будет аномален по числу половых хромосом.

В этом аспекте интерпретировать результаты молекулярно-генетических экспертиз спорного родства по маркерам хромосомы X следует с особой осторожностью. Доказанное наличие численных аномалий хромосомы X хотя бы у одного из обследуемых лиц влечет за собой *невозможность применения* описанных алгоритмов расчета индекса отцовства.

Например, указанием на возможный синдром Клайнфельтера будет являться выявление у лиц мужского пола двух и более аллелей в одном или нескольких полиморфных маркерах хромосомы X . Для женщин выявление трех и более аллелей в отдельных локусах указывает на полисомию. Напротив, гомозиготность по нескольким маркерам у женщин может свидетельствовать о моносомии.

Дополнительные затруднения при интерпретации результатов молекулярно-генетических экспертиз спорного родства (как отцовства, так и материнства) могут возникнуть в случаях, когда пол обследуемого ребенка неизвестен. При этом следует иметь в виду, что нормальный гемизиготный мужской генотип A экспериментально (по электрофоретическим профилям) не отличим от нормального гомозиготного женского генотипа AA . В таких случаях обязательно следует предвзительно установить пол ребенка (например, по локусу амелогенина), чтобы убедиться в целесообразности исследования X -маркеров вообще, а также использовать соответствующие полу ребенка корректные алгоритмы расчетов (в случаях спорного материнства).

Индикатором численных аномалий по половым хромосомам может являться существенный дисбаланс в уровне детекции сигнала между пол-специфичными фрагментами в локусе амелогенина. Однако и для этого маркера следует учитывать возможность относительно редких артефактных результатов [10, 24].

Помимо описанных выше патологий, связанных с численными аномалиями половых хромосом, причиной широкого ряда наследственных заболеваний являются мутации в разных генах хромосомы X . Например, *синдром тестикулярной феминизации* (*андрогеновая нечувствительность*, *androgen insensitivity syndrome*) обусловлен мутациями в гене андрогенового рецептора (ARA , $OMIM:313700$, хромосомная локализация $Xq11-12$). Такие больные имеют нормальный мужской кариотип $46XY$, но характеризуются женским фенотипом.

Примечательно, что высокополиморфный три-

нуклеотидный микросателлитный маркер *HumARA*, локализованный в экзоне 1 этого гена, некоторое время назад использовался в практических приложениях по идентификации личности и установлению родства [13]. Однако выявление чрезмерно удлиненных аллелей в этом локусе позволяет в достаточно определенной степени судить о риске ряда наследственных заболеваний [11, 21]. Именно из-за того, что микросателлит *HumARA* находится в кодирующей области и не является генетически нейтральным маркером, в настоящее время его использование для рутинных приложений по установлению родства не рекомендуется.

Аналогичные этические соображения могут быть отнесены и к ряду других полиморфных локусов хромосомы X. К настоящему времени в мире не существует единого стандарта по использованию определенных X-маркеров в экспертизах спорного родства. В целом, интерпретация и численная оценка результатов по этим локусам зачастую может оказаться более сложной задачей, чем для аутосомных маркеров.

Во всех затруднительных случаях при экспертном исследовании маркеров хромосомы X целесообразным видится уточнение анамнеза и характерных фенотипических признаков обследуемых лиц, проведение дополнительного цитогенетического анализа и привлечение для консультаций специалистов в области медицинской генетики. С другой стороны, информация о хромосомных

Формулы расчетов индекса отцовства для маркеров, локализованных на хромосоме X человека для всех возможных комбинаций генотипов обследуемых лиц

№	Генотип матери	Генотип дочери	Генотип предполагаемого отца	Формула расчета PI
1	AA	AA	A	1/p(a)
2	AB	AA	A	1/p(a)
3	AA	AB	B	1/p(b)
4	AB	AB	A	1/[p(a)+p(b)]
5	AB	AC	C	1/p(c)
6	неизвестен	AA	A	1/p(a)
7	неизвестен	AB	A	1/2p(a)
8	AA	AA	B	отцовство исключается
9	AA	AB	C	отцовство исключается
10	AB	AA	C	отцовство исключается
11	AB	AB	C	отцовство исключается
12	AB	AC	D	отцовство исключается
13	неизвестен	AA	B	отцовство исключается
14	неизвестен	AB	C	отцовство исключается

нарушениях и синдромах, впервые диагностированных в рамках экспертиз спорного родства по X-маркерам, должна являться исключительно конфиденциальной. Результаты о достоверно выявленном хромосомном нарушении и связанном с ним заболеванием не следует сообщать обследуемому лицу. Исключение составляют только случаи, когда такого рода информация явным образом запрошена именно этим человеком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Хромосомные синдромы и аномалии. Классификация и номенклатура. — Ростов-на-Дону: РостГМУ, 1999. — 192 с.
2. Гусакова Д.А., Мсхалая Г.Ж., Титова Ю.А., Калинин С.Ю. Опыт применения Небидо у пациента с синдромом Клайнфельтера. // Ожирение и метаболизм — 2007. — №2. — С. 32-34.
3. Давиденкова Е.Ф., Либман И.С. Клиническая генетика. — Л.: Медицина, 1975. — 432 с.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 432 с.
5. Ефремов И.А., Сергеев Ю.А. Программа для расчета индекса и вероятности отцовства (материнства) при исследованиях ДНК — Pindex: Paternity Index. // Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2009610058 от 11.01.2009 г., по заявке №2008615246, дата поступления 13.11.2008.
6. Abramsky L., Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,XXY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counseling. // Prenat Diagn. — 1997. — № 17 (4). — P. 363-368.
7. Ayres K.L., Powley W.M. Calculating the exclusion probability and paternity index for X-chromosomal loci in the presence of substructure. // Forensic Sci. Int. — 2005. — Vol. 149 (2-3). — P. 201-203.
8. Becker D., Rödiger H., Augustin C. et al. Population genetic evaluation of eight X-chromosomal short tandem repeat loci using Mentyne Argus X-8 PCR amplification kit. // Forensic Sci. Int. Genet. — 2008. — Vol. 2 (1). — P. 69-74.
9. Brenner C. Symbolic kinship program. // Genetics. — 1997. — Vol. 145. — P.535-542. (Published erratum appears in Genetics 147 (1997) following 398.)
10. Cadenas A.M., Regueiro M., Gayden T., et al. Male amelogenin dropouts: phylogenetic context, origins and implications. // Forensic Sci. Int. — 2007. — Vol. 166 (2-3). — P. 155-163.
11. Caskey C. T., Pizzuti A., Fu Y.-H., Fenwick R.G. Jr., Nelson D.L. Triplet repeat mutations in human disease. // Science — 1992. — Vol. 256. — P. 784-789.
12. Clement-Jones M., Schiller S., Rao E., et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. // Hum. Mol. Genet. — 2000. — Vol. 9 (5). — P. 695-702.
13. Desmarais D., Zhong Y., Chakraborty R., et al. Development of a highly polymorphic STR marker for identity testing purposes at the human androgen receptor gene (HUMARA). // J. Forensic Sci. — 1998. — Vol. 43 (5). — P. 1046-1049.
14. Forensic DNA evidence interpretation. / Ed. by J. Buckleton, C.M. Triggs, S.J. Walsh. — CRC Press, Boca Raton, London, New York, Washington, D.C., 2005.
15. Fung W.K. User-friendly programs for easy calculations in paternity testing and kinship determinations. // Forensic Science International. — 2003. — Vol. 136. — P. 22-34.
16. Gjertson D.W., Brenner C.H., Baur M.P., et al. ISFG: Recommendations on biostatistics in paternity testing. // Forensic Sci. Int. Genet. — 2007. — Vol. 1 (3-4). — P. 223-231.
17. Hering S., Augustin C., Edelmann J., et al. DXS10079, DXS10074 and DXS10075 are STRs located within a 280-kb region of Xq12 and provide stable haplotypes useful for complex kinship cases. // Int. J. Legal Med. — 2006. — Vol. 120. — P. 337-345.
18. Hering S., Brundirs N., Kuhlisch E., et al. DXS10011: studies on structure, allele distribution in three populations and genetic linkage to further q-telomeric chromosome X markers. // Int. J. Legal Med. — 2004. — Vol. 118. — P. 313-319.
19. Jędrzejczyk M., Jacewicz R., Berent J. Polymorphism of X-chromosome STR loci: DXS8378, DXS7132, HPRTB, DXS7423 in a population of central Poland. // Problems of Forensic Sciences — 2008. — Vol. LXXIII. — P. 65-69.
20. Krawczak M. Kinship testing with X-chromosomal markers: mathematical and statistical issues. // Forensic Sci. Int. Genet. — 2007. — Vol. 1 (2). — P. 111-114.
21. La Spada A.R., Wilson E.M., Lubahn D.B., et al. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. // Nature — 1991. — Vol. 352. — P. 77-79.
22. Morling N., Allen R.W., Carracedo A., et al. Paternity Testing Commission of the International Society of Forensic Genetics: recommendations on genetic investigations in paternity cases. // Forensic Science International — 2002. — Vol. 129. — P. 148-157.
23. Robino C., Giolitti A., Torre C. Development of two multiplex PCR systems for the analysis of 12 X-chromosomal STR loci in a northwestern Italian population sample. // Int. J. Legal Med. — 2006. — Vol. 120. — P. 315-318.
24. Stapleton P.M., Lai D., Millar C.D., et al. Discovery of three related females who type XY at the amelogenin locus. // Forensic Science International: Genetics Supplement Series — 2008. — Vol. 1. — P. 577-579.
25. Szibor R. X-chromosomal markers: Past, present and future. // Forensic Science International Genetics. — 2007. — Vol. 1 (2). — P. 93-99.

26. Szibor R., Hering S., Edelmann J. A new web site compiling forensic chromosome X research is now online. // *Int. J. Legal Med.* — 2006. — Vol. 120 (4). — P. 252-254.

27. Szibor R., Krawczak M., Hering S., et al. Use of X-linked

markers for forensic purposes // *Int. J. Legal Med.* — 2003. — Vol. 117. — P. 67-74.

28. Tillmar A.O., Mostad P., Egeland T., et al. Analysis of linkage and linkage disequilibrium for eight X-STR markers. // *Forensic Sci. Int. Genet.* — 2008. — Vol. 3 (1). — P. 37-41.

Информация об авторах: 690022 Владивосток, пр. 100-летия Владивостока, 159; e-mail: kozhemyako@gmail.com
Ефремов Илья Алексеевич — старший научный сотрудник, к.б.н., e-mail: info@tapotili.ru
Кожемьяко Валерий Борисович — старший научный сотрудник, к.б.н., доцент

© ПАНЧЕНКО А.С., ЮКИНА М.А., ГАЙМОЛЕНКО И.Н., ТИХОНЕНКО О.А. — 2011
УДК 616-053.31, 616.24

СОСТОЯНИЕ НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ

*Александра Сергеевна Панченко, Марина Александровна Юкина,
Инесса Никандровна Гаймоленко, Ольга Александровна Тихоненко*

(¹Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра пропедевтики детских болезней, зав. — к.м.н., доц. А.С. Панченко, кафедра госпитальной педиатрии, зав. — д.м.н., проф. И.Н. Гаймоленко; ²Краевая клиническая больница, гл. врач — к.м.н. И.Д. Лиханов)

Резюме. Обследовано 65 новорожденных детей с клиникой тяжелой дыхательной недостаточности, требующей респираторной поддержки в раннем неонатальном периоде. В конденсате выдыхаемого воздуха у новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких определяли концентрацию стабильных метаболитов оксида азота. В результате анализа полученных данных отмечено, что продукция оксида азота не зависит от срока гестации, характера легочной патологии, особенностей терапии.

Ключевые слова: новорожденный, метаболиты оксида азота, конденсат выдыхаемого воздуха, дыхательная недостаточность.

NITRIC OXIDE SYSTEM STATE IN NEWBORNS

A.S. Panchenko, M. A. Yukina, I.N. Gaymolenco, O.A. Tikhonenko
(¹Chita State Medical Academy;)

Summary. The study involved 65 infants with severe respiratory insufficiency and respiratory support was necessary in such cases. The aim of this study is to investigate concentration of stable NO metabolites of nitric oxide and nitrates in exhaled breathe condensate in neonates. The authors has shown that NO production do not depend on the age of gestation, respiratory pathology and features of treatment.

Key words: newborn, NO metabolites, exhaled breathe condensate, respiratory insufficiency.

Во всём мире неуклонно растёт число преждевременных родов. Факторов риска рождения недоношенного ребенка достаточно много, это и высокая соматическая, эндокринная, иммунологическая, генетическая патологии среди беременных. Не маловажную роль играет и влияние экологических, профессиональных, социальных и других воздействий на состояние здоровья женщин. Недоношенный ребенок требует пристального внимания врача, применение современных технологий и методов выхаживания, а так же достаточного материального обеспечения родовспомогательных учреждений. Одновременное повышение качества помощи новорожденным, улучшение оснащения оборудованием родовспомогательных и детских отделений, внедрение новых технологий реанимационно-интенсивной помощи создает предпосылки для выхаживания даже глубоко недоношенных детей [9]. Нельзя забывать о том, что кажущийся небольшой процент недоношенных детей формирует основную часть структуры перинатальной смертности. Респираторные нарушения занимают ведущее место в структуре перинатальной патологии новорожденных и, особенно, недоношенных детей. При этом дыхательные нарушения, возникшие в раннем неонатальном периоде, являются наиболее частой причиной не только смерти, но и хронических заболеваний легких [7]. Оценка характера течения воспалительного процесса в тканях легкого и бронхов и вызывающих его причин является актуальной задачей детской пульмонологии. Для этого используют преимущественно инвазивные методы: бронхографию, бронхоскопию с исследованием бронхоальвеолярного лаважа, бронхобиопсию [10,11]. Но не все из этих методов применимы в педиатрии, особенно в неонатологической практике. В

современных условиях усовершенствовать диагностику активности течения бронхолегочного процесса позволяют некоторые биохимические маркеры. Особый интерес представляют исследования, свидетельствующие о важной роли оксида азота (NO) в патогенезе воспалительного и иммунного процессов в легочной ткани. Биологическая роль NO в организме человека определяется его медиаторными функциями в разнообразных физиологических и патофизиологических процессах в большинстве систем: регулирует тонус гладких мышц сосудов и бронхов, оказывает антитромботическое действие, регулирует воспаление и иммунную защиту. В легких NO синтезируется в клетках эндотелия артерий и вен, эпителиоцитах, макрофагах, нейтрофилах [1,6]. Оксид азота определяют непосредственно при анализе воздушной смеси, выдыхаемой испытуемым. Процедура измерения NO в выдыхаемом воздухе является неинвазивной и безопасной, но применение ее у детей младше 6 лет затруднительно. Об уровне NO также можно судить, измеряя концентрацию его метаболитов в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Конденсат выдыхаемого воздуха — это жидкость, полученная в результате конденсации паров выдыхаемой воды и диспергированных в ней частиц с поверхности респираторного тракта. У пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), влага из выдыхаемого воздуха оседает на стенках дыхательного контура и собирается во влагоборник. Таким образом, процедура забора КВВ у этой группы больных является простой и неинвазивной. В современной научной литературе множество статей посвящено исследованию содержания NO в различных биологических жидкостях. Так, было отмечено, что концентрация NO и его метаболитов значительно повы-

Содержание метаболитов оксида азота в зависимости от срока гестации (M±SD)

Показатели (ммоль/л)	Дети со сроком гестации более 36 недель (n=10)	Дети со сроком гестации менее 36 недель (n=55)	Здоровые дети 4-6 лет (n=17)	P*
	1	2	3	
NO ₂	8,7±0,8	8,1±0,3	0,6±0,3	P ₁₋₂ =0,44 P ₁₋₃ =0,001 P ₂₋₃ =0,001
NO ₃	1,9±0,7	3,5±0,4	2,8±0,9	P ₁₋₂ =0,079 P ₁₋₃ =0,488 P ₂₋₃ =0,41
NO _x	10,6±0,7	11,6±0,5	3,5±0,9	P ₁₋₂ =0,406 P ₁₋₃ =0,001 P ₂₋₃ =0,001

* — уровень статистической значимости различий по критерию Стьюдента между группами.

шается в выдыхаемом воздухе и сыворотке крови при воспалительном процессе в легких, при аллергических заболеваниях (поллинозе, бронхиальной астме). Также встречается ряд исследований о влиянии продукции оксида азота на состояние сердечно-сосудистой системы. При этом большинство работ посвящено взрослым пациентам и очень мало — детям. Работ по исследованию содержания NO и его метаболитов у новорожденных практически не встречается.

Цель: оценить состояние нитроксидергической системы у новорожденных детей.

Таблица 2
Содержание метаболитов оксида азота в зависимости от способа родоразрешения (M±SD)

Показатели (ммоль/л)	Оперативные роды (n=50)	Самостоятельные роды (n=15)	P*
NO ₂	7,9±2,3	9,2±2,7	0,065
NO ₃	3,4±2,8	2,8±2,3	0,467
NO _x	11,3±3,4	12±3,8	0,501

* — уровень статистической значимости различий по критерию Стьюдента между группами.

Материалы и методы

Обследовано 65 новорожденных детей обоего пола (29 мальчиков (45%) и 36 девочек (55%) рожденных на сроке гестации 27-39 недель (32±0,35), с массой от 970 г до 3770 г (1860±75). В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциацией, World Medical Association Declaration of Helsinki (1964). Из них на доношенном сроке гестации рождены 10 (15%) детей, недоношенных — 55 (85%) детей. По массе тела пациенты распределились следующим образом: менее 1000 г — 1 (2%), от 1000 г до 1500

Таблица 3
Содержание метаболитов оксида азота в зависимости от характера легочной патологии (M±SD)

Показатели (ммоль/л)	РДС (n=37)	Врожденная пневмония (n=23)	Аспирационный синдром (n=5)	P*
	1	2	3	
NO ₂	8,2±2,4	8,1±2,7	8,1±2,3	P ₁₋₂ =0,868 P ₁₋₃ =1,000 P ₂₋₃ =0,923
NO ₃	3,6±2,7	3,3±2,7	1,1±1,5	P ₁₋₂ =0,732 P ₁₋₃ =0,096 P ₂₋₃ =0,058
NO _x	11,7±3,8	11,5±3,1	9,3±2,1	P ₁₋₂ =0,743 P ₁₋₃ =1,000 P ₂₋₃ =0,165

* — уровень статистической значимости различий по критерию Стьюдента между группами.

г — 23 (35%), от 1500 г до 2500 г — 31 (48%), более 2500 г — 10 детей (15%). Все дети имели тяжелую дыхательную недостаточность, требующую респираторной поддержки в режиме заместительной ИВЛ в связи с течением респираторного дистресс-синдрома (РДС), внутриутробной пневмонии, аспирационного синдрома. Пробы КВВ забирали из влагосборника дыхательного контура аппарата ИВЛ и хранили до исследования в замороженном состоянии.

Из исследования исключались новорожденные с пороками развития лёгких, сердца, желудочно-кишечного тракта, дети с гемолитической болезнью новорожденного, дети от матерей с сахарным диабетом.

Обследование каждого новорожденного включало общеклинические методы (анализы крови и мочи, исследование КОС, ЭКГ, ЭхоКГ с доплерографией, НСГ, рентгенография грудной клетки), исследование стабильных метаболитов оксида азота (нитритов NO₂, нитратов NO₃ и их суммарное значение NO_x) в конденсате выдыхаемого воздуха. Сбор КВВ осуществляли на 1-2 сутки жизни. Метаболиты NO в пробах определяли спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса, с восстановлением нитратов до нитритов по методике Е.А. Запрудновой. Всем детям проводилась стандартная посиндромная терапия. Из них 44 ребенка дополнительно получали препарат сурфактанта (Куросурф) эндотрахеально в дозе 200 мг/кг (2,5 мл/кг).

Статистическая обработка производилась с помощью пакета программ Microsoft Excel и Biostat методами вариационной статистики, с расчетом статистической значимости различий по критерию Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез p=0,05.

Результаты и обсуждение

При оценке анамнеза пациентов было выявлено, что все дети родились от женщин с осложненным течением беременности. Наиболее часто встречались фетоплацентарная недостаточность — 65 (100%) наблюдений, гестоз — 23 (35%), гипоксия плода — 56 (87%). Из соматических заболеваний преобладали патология почек (45% — 29 случаев), артериальная гипертензия (26% — 17 случаев) и анемия (18% — 12 случаев). Путем операции кесарева сечения рождены 77% детей.

В процессе исследования оценивали содержание метаболитов оксида азота в КВВ у детей и определяли характер изменений показателей в зависимости от срока гестации, характера легочной патологии, способа родоразрешения, наличия легочной гипертензии и особенностей терапии.

По этическим причинам не представлялось возможным собрать КВВ у здоровых новорожденных детей. Поэтому в качестве группы сравнения были обследованы 17 здоровых детей 4-6 лет.

Содержание метаболитов оксида азота в КВВ как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных было значительно выше, в сравнении со здоровыми детьми старшего возраста (таблица 1). Обращает на себя внимание и различное соотношение уровня нитритов и нитратов. Так отмечено, что у новорожденных в КВВ преобладает фракция нитритов (соотношение NO₂ / NO₃ 3:1), а у детей 4-6 лет преобладают нитраты (соотношение NO₂ / NO₃ 1:4,4). Согласно литературным данным гипернитритемия коррелирует с уровнем эндогенной интоксикации и тяжестью респираторного дистресс-синдрома. При незначительных респираторных нарушениях оксиду азота принадлежит стабилизирующая роль, поскольку он является ингибитором свертывания, регулирует сосудистый тонус и проницаемость. Выраженная эндогенная гипернитритемия является признаком

Таблица 4

Содержание метаболитов оксида азота в зависимости от наличия стойкой легочной гипертензии (M±SD)

Показатели (ммоль/л)	Пациенты без легочной гипертензией (n=52)	Пациенты с легочной гипертензией, (n=13)	p*
NO ₂	7,8±2,2	8,9±2,8	0,123
NO ₃	3,3±2,7	2,4±1,9	0,273
NO _x	11,1±3,2	11,4±3,1	0,777

* — уровень статистической значимости различий по критерию Стьюдента между группами.

усиленного свободнорадикального окисления [4,5].

Проведенные исследования показали, что содержание метаболитов оксида азота не зависит от способа родоразрешения и не имеет статистической разницы, между младенцами, рожденными через естественные родовые пути или путем операции Кесарево сечение (табл. 2). При анализе респираторной патологии у новорожденных детей в 37 случаях (57%) отмечался РДС, у 23 детей (35%) клинико-рентгенологические признаки врожденной пневмонии, у 5 младенцев (8%) аспирационный синдром. В результате оценки показателей метаболита азота у детей с различной бронхо-легочной

Таблица 5

Содержание метаболитов оксида азота в зависимости от особенностей терапии

Показатели (ммоль/л)	Пациенты, получавшие экзогенный сурфактант (n=44)	Пациенты, не получавшие экзогенный сурфактант (n=21)	p*
NO ₂	7,9±2,3	8,6±2,5	0,241
NO ₃	2,9±2,2	3,63±2,9	0,176
NO _x	10,8±3,5	12,3±2,96	0,104

* — уровень статистической значимости различий по критерию Стьюдента между группами.

патологией не отмечено статистической значимости определяемых показателей от характера легочной патологии (табл. 3).

В результате обследования новорожденным проводился клиничко — инструментальный мониторинг, включая ЭхоКГ исследование с доплерографией, с обязательным определением уровня среднего давления в легочной артерии по методу Kitabatake. При анализе полученных результатов, отмечено, что у 13 пациентов (205) среднее давление в легочной артерии было повышенным и составляло в среднем 44,9±1,99 мм рт. ст. Однако, достоверной разницы уровня метаболитов оксида азота у детей с легочной гипертензией и без нее установлено не было (табл. 4).

Новорожденные, родившиеся недоношенными с клиникой респираторного дистресс — синдрома нуждались в введении экзогенного сурфактанта в 44 случаях (67%). Однако при сравнении уровня метаболитов оксида азота не выявлено зависимости этих показателей от применения в комплексе лечения экзогенного сурфактанта (табл. 5).

Тот факт, что у детей первых дней жизни отмечались высокие уровни метаболитов оксида азота вне зависимости от характера бронхолегочной патологии, может свидетельствовать о неспецифичности локальной гиперпродукции NO у новорожденных.

Известно, что эндогенная продукция NO увеличивается под действием провоспалительных цитокинов (γ-интерферона, фактора некроза опухолей α), а также при системной гипоксемии. Эти факторы, несомненно, присутствуют у новорожденных с тяжелой дыхательной недостаточностью как инфекционного, так и неинфекционного генеза. Важно отметить, что синтез больших количеств NO и других активных соединений азота, обеспечивающих цитотоксические и бактериостатические свойства макрофагов, способствует ограничению распространения инфекции в легких.

Таким образом, у доношенных и у недоношенных новорожденных с легочной патологией в респираторном тракте отмечается повышенная продукция метаболитов NO, преимущественно за счет фракции нитритов, в сравнении со здоровыми детьми более старшего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Конденсат выдыхаемого воздуха в диагностике и оценке эффективности лечения болезней органов дыхания // Пульмонология. — 2006. — №4. — С.12-20.
2. Андреева А.А., Евсюкова И.И., Опарина Т.И., Арутюнян А.В. Продукция окиси азота и состояние центральной гемодинамики у новорожденных, здоровых и перенесших гипоксию // Педиатрия. — 2004. — №1. — С.18-22.
3. Климанов И.А., Соодаева С.К., Лисица А.В., Чучалин А.Г. Изменения метаболизма оксида азота при поллинозе и бронхиальной астме // Пульмонология. — 2006. — №4. — С. 30-32.
4. Кузьменко Г.Н., Чемоданов В.В., Назаров С.Б. Некоторые механизмы формирования эндогенной интоксикации у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2009. — №2. — С. 18-24.
5. Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б., Чемоданов В.В. Отдельные механизмы развития гемостазиологических нарушений у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом // Вестник новых медицинских технологий. — 2009. — Т. XVI, №3. — С. 7-11.
6. Сорокина Т.Е., Смирнов И.Е., Исаева Р.Б. Оксид азота при хронической бронхолегочной патологии у детей // Российский педиатрический журнал. — 2007. — №5. — С. 51-54.
7. Уфимцева Л.А., Аронскинд Е.В. Здоровье детей, перенесших искусственную вентиляцию легких в периоде новорожденности // Российский педиатрический журнал. — 2003. — №6. — С.13-15.
8. Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Клиническое значение определения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе при заболеваниях легких у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2005. — №6. — С. 16-21.
9. Чумакова О.В., Байбарина Е.Н., Цимлякова Л.М. и др. Организационные аспекты выхаживания детей с экстремальной массой тела // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2008. — №5. — С. 4-9.
10. Gibson P.G., Henry R.L., Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate // Eur Respir J. — 2000. — №16. — P. 1008-1015.
11. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Clinical aspects of exhaled nitric oxide // Eur Respir J. — 2000. — №16. — P. 781-792.

Информация об авторах: 672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, ЧГМА, тел. (3022) 354324, факс 323058; e-mail: sashawomen@mail.ru
Панченко Александра Сергеевна — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой,
Юкина Марина Александровна — аспирант,
Гаймоленко Инесса Никандровна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой,
Тихоненко Ольга Александровна — к.м.н., доцент.

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИОКСИДОНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ПОДРОСТКОВ

Шухрат Худайбердиевич Зиядуллаев, Назира Мусаевна Хаитова, Нематилла Равшанович Аралов
(Самаркандский государственный медицинский институт, Узбекистан, ректор — д.м.н., проф. А.М. Шамсиев, кафедра терапии по подготовке врачей общей практики, зав. — д.м.н., проф. Н.М. Хаитова)

Резюме. Бронхиальной астме принадлежит одно из первых мест в ряду аллергических болезней у детей и подростков. С учетом современных иммунологических концепций, а также поиска эффективных подходов к лечению бронхиальной астмы у подростков изучена клинико-иммунологическая эффективность препарата полиоксидоний. Обследовано 30 подростков и юношей, страдающих бронхиальной астмой в возрасте от 12 до 19 лет. Верификация диагноза БА проводилась согласно международной классификации ВОЗ (МКБ-10) и в соответствии с диагностическими критериями (GINA, 2007г.). Проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, а также исследование вентиляционной функции легких на аппарате "SPIROSIFT SP-5000" с автоматической обработкой параметров (FUKUDA DENSHI, Япония). Определение иммунофенотипа лимфоцитов проведено с помощью моноклональных антител, а параметров гуморального иммунитета уровень Ig классов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Эффектом проведения иммунотерапии полиоксидонием на фоне базисной терапии бронхиальной астмы явилось: улучшение функции внешнего дыхания; нормализация гемограммы; восстановление параметров иммунологической реактивности; наступление клинической ремиссии заболевания. Таким образом, дифференцированный подход с включением эффективного и безопасного иммуномодулирующего препарата в комплексную терапию больных бронхиальной астмой, приводит к существенным позитивным сдвигам клинико-иммунологических параметров, что дает основание рекомендовать его использование в клинической практике.

Ключевые слова: иммунный статус, бронхиальная астма, подростки, полиоксидоний.

APPLICATION OF POLIOXIDONIUM IN BRONCHIAL ASTHMA IN ADOLESCENTS

Sh.Kh. Ziyadullaev, N.M. Khaitova, N.R. Aralov
(Samarkand State Medical Institute, Uzbekistan)

Summary. Asthma belongs to one of the first places in a number of allergic diseases in children and adolescents. Subject to the modern immunologic concepts as well as search of the effective approaches to the treatment of asthma in adolescents the clinical and immunological efficacy of polyoxidonium has been studied. 30 adolescents and young adults, suffering from bronchial asthma at the age of 12 to 19 years have been studied. The verification of the diagnosis of asthma was conducted according to the international classification of WHO (X revision, ICD-10) and in accordance with the diagnostic criteria (GINA, 2007). The complex clinical and laboratory examination and a study of lung ventilation function have been conducted on the unit "SPIROSIFT SP-5000 with automatic processing the parameters (FUKUDA DENSHI, Japan). The determination of lymphocyte immunophenotype has been performed using monoclonal antibodies and parameters of humoral immunity level of Ig classes A, M, G have been performed by the radial immunodiffusion method on Mancini. The effect of immunotherapy with polyoxidonium against basic treatment of bronchial asthma was: improvement of respiratory function, normalization of the hemogram, the restoration of the parameters of immunological reactivity, the clinical remission of the disease. Therefore, a differentiated approach to the inclusion of effective and safe immunomodulating drug in the complex treatment of patients with bronchial asthma lead to significant positive changes in clinical and immunological parameters, that gives grounds to recommend its use in clinical practice.

Key words: immune status, asthma, adolescents, polyoxidonium.

Неопровержимые доказательства роста частоты бронхиальной астмы (БА) во всем мире [2,7], развитие ранней инвалидизации, высокий показатель смертности характеризуют БА как глобальную медико-социальную проблему, и требует всесторонних изысканий в плане исследования механизмов патогенеза, особенностей клинического течения в различные возрастные периоды, совершенствования методов лечения и профилактики.

Во многих работах [1,3,5] достоверно показано, что участие иммунологических механизмов в патогенезе подавляющего большинства случаев БА является реальным и неоспоримым фактом. Именно поэтому целенаправленному исследованию состояния иммунокомпетентной системы при БА придается первостепенное значение. В подростковом возрасте завершается формирование всех морфологических и функциональных структур организма: под влиянием половых гормонов происходит нейроэндокринная перестройка, меняется тонус вегетативной нервной системы, наблюдаются также значительные изменения в иммунном статусе, окончательно реализуется индивидуальная, генетически детерминированная программа развития организма. Учитывая физиологические отклонения, происходящие в подростковом возрасте, весьма важным представляется, вопрос обсуждения целесообразности назначения иммуномодулирующей терапии. В литературе послед-

них лет [4,8-10] приведены данные о высокой эффективности у детей и подростков с разной тяжестью течения БА иммуномодуляторов нового поколения в частности полиоксидония.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось оценить клинико-иммунологическую эффективность использования препарата полиоксидоний в комплексном лечении больных БА в подростковом возрасте.

Материалы и методы

Обследовано 30 подростков и юношей, страдающих БА в возрасте от 12 до 19 лет получавших стационарное лечение в отделении аллергологии и пульмонологии Самаркандского городского медицинского объединения. Родители всех обследованных лиц подросткового возраста проинформированы о сущности данного лечения и дали свое письменное согласие на участие в программе, аналогичное согласие дали и все участники исследования. Верификация диагноза БА проводилась согласно международной классификации ВОЗ (МКБ-10) и в соответствии с диагностическими критериями (GINA, 2007г.). Проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, а также исследование вентиляционной функции легких на аппарате "SPIROSIFT SP-5000" с автоматической обработкой параметров

Показатели ИС больных БА подростков в динамике комплексного лечения с полиоксидонием

Показатели ИС	Контрольная группа n=15	Исходные значения n=30	Базисная терапия+ полиоксидоний n=30	t	p
CD3 ⁺ %	45,4±0,57	36,9±0,59	44,2±0,7	8.4	0,01
CD4 ⁺ %	24,4±0,3	19,6±0,3	27,6±0,3	18.8	0,01
CD8 ⁺ %	21,0±0,36	17,2±0,32	23,1±0,4	11.5	0,01
CD16 ⁺ %	17,1±0,34	16,0±0,39	17±0,6	1.3	нд
CD19 ⁺ %	21,9±0,3	18,4±0,30	21,6±0,9	3.3	0,01
CD23 ⁺ %	21,9±0,36	18,6±0,54	20,4±0,8	1.8	нд
CD95 ⁺ %	20,3±0,34	17,3±0,43	23,2±0,5	8.9	0,01
IgA мг%	125,4±3,38	115,1±2,72	120,6±3,9	1.1	нд
IgM мг%	122,9±2,28	117,6±1,15	121,8±3,6	1.1	нд
IgG мг%	935,7±24,43	1021,7±46,6	1041,0±30,2	0.3	нд

(FUKUDA DENSHI, Япония). Определение иммунофенотипа лимфоцитов проведено с помощью моноклональных антител, а параметров гуморального иммунитета уровень Ig классов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц. Соответственно поставленной цели нами изучена эффективность и безопасность использования иммуномодулирующего препарата полиоксидоний в комплексе базисного лечения больных бронхиальной астмой в подростковом возрасте.

Полученные данные подвергли статистической обработке по программам, разработанным в пакете Excel с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (m), относительных величин (частота, %), критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p) [6].

Результаты и обсуждение

У подростков с бронхиальной астмой проведено комплексное исследование клиничко-лабораторных показателей, функции внешнего дыхания, параметров клеточного и гуморального звеньев иммунитета, в динамике лечения заболевания.

При поступлении у наблюдаемых юношей и подростков с бронхиальной астмой констатировались пониженные, показатели ОФВ₁, ПСВ, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, МОС₂₅₋₇₅ при нормальных значениях показателей ФЖЕЛ, что соответствует обструктивным нарушениям вентиляционной функции легких. Комплексное лечение с использованием полиоксидония проявлялось нормализацией всех ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПСВ, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, МОС₂₅₋₇₅ показателей функции внешнего дыхания до уровня нормы. Средние значения показателей функции внешнего дыхания в динамике комплексного лечения представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели ФВД в динамике комплексного лечения БА у подростков

Показатели ФВД, %	Исходные значения	Базисная терапия+ полиоксидоний	t	p
FVC	75,2±1,7	90,6±3,7	3,7	0,01
FEV1	71,5±2,7	91,8±5,1	3,5	0,01
PEF	47,9±1,8	67,2±3,2	5,2	0,01
FEF _{25%}	40,1±1,8	59,4±3,6	4,7	0,01
FEF _{50%}	61,7±2,8	81,7±5,7	3,1	0,01
FEF _{75%}	133,9±6,24	144,0±5,9	1,1	нд
FEF _{25-75%}	63,4±2,85	75,6±6,7	3,7	0,01

Обнаружено, что в исследуемой популяции больных БА подросткового возраста происходят выраженные

нарушения иммунного статуса, проявляющиеся дефицитом показателей как клеточного CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, так и гуморального звена иммунитета CD19⁺, CD23⁺, CD95⁺-клеток. Полученные нами данные о содержании иммуноглобулинов А, М свидетельствует об отсутствии существенных изменений, кроме Ig G который существенно повышен у больных БА подростков.

Полученные нами данные по результатам комплексного лечения больных подростков с бронхиальной астмой дополнительно полиоксидония указывают на значительно более выраженные изменения со стороны иммунной системы при данной схеме терапевтического лечения. Эффект включения в комплекс полиоксидония проявляется восстановлением параметров циркулирующих в периферической крови Т-лимфоцитов до уровня нормы. В отношении субпопуляции иммунорегуляторных Т-лимфоцитов при использованном способе лечения характерным можно считать достоверное повышение относительного содержания субпопуляций CD4⁺, CD8⁺-клеток. Включение в комплексную терапию полиоксидония отражается тенденцией к повышению уровня Ig классов А, М и G.

Таким образом, у подростков с бронхиальной астмой, получавших комплексное лечение с иммуномодулирующим препаратом — полиоксидоний, отмечалась нормализация большинства клиничко-функциональных показателей и параметров иммунологической реактивности, наступление клинической ремиссии заболевания. Эффективность комплексного лечения полиоксидонием, безопасность и доступность, отсутствие осложнений и побочных реакций при его применении позволяют рекомендовать широкое использование этого метода в комплексе лечебных мероприятий БА у подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астафьева Н.Г. Бронхиальная астма у подростков. // Аллергология. — М., 2005. — №2. — С. 42-46.
2. Дрожжев М.Е. Современные показатели распространенности бронхиальной астмы среди детей. // Пульмонология. — М., 2002. — №1. — С.42-46.
3. Кашиба Э.А., Фомин В.В. Вторичные иммунодефицитные состояния. — Екатеринбург, 1997. — 354с.
4. Кириллов В.И. Клиническая практика и перспективы иммунокорректирующей терапии. // Практикующий врач. — М., 1998. — №12. — С.9-12.
5. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность. — М., 2003. — 260 с.
6. 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.
7. Хаитов Р.М., Богова А.В., Ильина Н.И. Эпидемиология аллергических заболеваний в России. // Иммунология. — М., 1998. — №3. — С.4-9.
8. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Механизм действия и клиническое применение иммуномодуляторов. // Аллергия, астма и клиническая иммунология. — М., 2003. — №8. — С. 43-49.
9. Hadden J.W. Immunostimulants //

Информация об авторах: Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич — к.м.н., ассистент, e-mail: ziyadullayev@mail.ru, Назира Мусаевна Хаитова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой, Нематилла Равшанович Арапов — д.м.н., заведующий кафедрой.

© ГРЕК О.Р., ШАРАПОВ В.И., ТИХОНОВА Е.В., МИШЕНИНА С.В., ШИШКАНОВА А.В., ШАРАПОВ И.В., РАВИЛОВА Ю.Р. — 2011
УДК 616.36-008.9-001.18

ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ НА АНТИОКСИДЛИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ТКАНИ ПЕЧЕНИ У КРЫС С РАЗНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ГИПОКСИИ

Олег Рувимович Грек, Виктор Иванович Шарапов, Евгения Владимировна Тихонова, Светлана Владимировна Мишенина, Алевтина Владимировна Шишканова, Игорь Викторович Шарапов, Юлия Равильевна Равилова (Новосибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.О. Маринкин, кафедра фармакологии, зав. — д.м.н., проф. О.Р. Грек, кафедра биологической химии, зав. — д.м.н., проф. В.И. Шарапов)

Резюме. Эксперименты выполнены в осенне-зимний период на крысах самцах породы Вистар массой 120-180г., которые были разделены на группы высокоустойчивых и низкоустойчивых к гипоксии крыс. В качестве моделей использовали острую гипобарическую гипоксию, тепловую ишемию. Состояние антиоксидительных резервов оценивали по приросту ТБК-активных продуктов, содержанию α-токоферола и восстановлению стабильного свободного радикал α-дифенил-β-пикрилгидразила (ДФПГ). Показано, что ткань печени низкоустойчивых к гипоксии крыс по сравнению с высокоустойчивыми животными обладает меньшими антирадикальными и антиоксидантными резервами. Наиболее четкие различия антиоксидантного статуса у животных с разной устойчивостью к гипоксии наблюдаются в условиях гипоксической и тепловой индукции липидной перекисидации. При адаптации крыс к гипоксии, различия в антиоксидантном статусе у особей разного фенотипа нивелируются.

Ключевые слова: гипобарическая гипоксия, устойчивость к гипоксии, антиоксидительная активность.

EFFECT OF ACUTE HYPOXIA ON THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF HEPATIC TISSUE IN RATS WITH DIFFERENT RESISTANCE TO OXYGEN DEFICIENCY

O.R. Grek, V.I. Sharapov, E.V. Tichonova, S.V. Michenina, A.V. Shishkanova, I.V. Sharapov, Yu.R. Ravilova (Novosibirsk State Medical University)

Summary. Experiments were carried out in the autumn-winter period on rats male Wistar weighing 120-180g., which were divided into groups of highly stable and low resistant to hypoxia in rats. As the models were used the acute hypobaric hypoxia, heat ischemia. The condition of antioxidative reserves has been estimated by the increase of TBA-active products, the content of α-tocopherol and restoration of free radical α-diphenil-β-pikrilgidrazil. The experiments on rats have shown that the liver tissue of rats low resistant to hypoxia, compared with tissue of high resistant animals has lesser antiradical and antioxidant reserve. The most distinct differences in antioxidant status in animals with different resistance to hypoxia were observed in conditions of hypoxic and thermal induction of lipid peroxidation. In adaptation of the rats to hypoxia, differences in the antioxidant status of the individuals of different phenotype smooth over.

Key words: the hypobaric hypoxia, resistant to hypoxia, antioxidant status.

Окислительный стресс, возникающий при различных патологических состояниях, является одной из причин повреждения липидного компонента мембранных структур, что сопровождается нарушением функции широкого круга мембраносвязанных ферментов [5,7].

Гипобарическая гипоксия способствует развитию оксидативного стресса, однако у животных с различной исходной устойчивостью к гипоксии интенсивность процессов липоперекисидации протекают неодинаково [4,8]. Однозначного ответа на вопрос о причинах разной резистентности тканей к окислительной деструкции у низкоустойчивых (НУ) и высокоустойчивых (ВУ) к гипоксии животных в литературе нет.

Цель работы: изучить процессы липоперекисидации, а также состояние антирадикальных и антиоксидантных резервов ткани печени у крыс разного фенотипа по устойчивости к гипоксии.

Материалы и методы

Протокол эксперимента и содержание животных были составлены в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказа МЗ

РФ №267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». Работа выполнена на 120 крысах-самцах породы Вистар массой 120-180 г. Все эксперименты проведены в осенне-зимний период. Исходную толерантность крыс к гипобарической гипоксии определяли согласно рекомендациям В.А. Березовского [2].

Острая гипобарическая гипоксия создавалась в вен-

Таблица 1

Содержание МДА и антиоксидительный резерв в микросомальной фракции печени у ВУ и НУ крыс до и после гипобарической гипоксии (M±m; n=6)

Показатель	Низкоустойчивые крысы		Высокоустойчивые крысы		P<0,05
	Контроль	Индукция ПОЛ	Контроль	Индукция ПОЛ	
	1	2	3	4	
МДА	30,7 ±1,7	55,6 ±2,3	25,0 ±2,0	46,4 ±2,1	P _{1-2,3;2-4}
ДФПГ	19,4 ±1,2	7,1 ±1,4	25,9 ±1,6	15,7 ±1,2	P _{1-2,3;2-4}
токоферол	5,74±0,63	2,74 ±0,4	6,7 ±0,5	4,32 ±0,3	P _{1-2;2-4}
Гипобарическая гипоксия					
МДА	37,6 ±1,8	86,7 ±2,4	32,5 ±1,5	58,6 ±2,3	P _{1-2,3;2-4}
ДФПГ	15,1 ±1,2	2,1 ±0,7	21,7 ±0,9	8,8 ±1,2	P _{1-2,3;2-4}
Токоферол	3,58±0,41	0,8 ±0,06	5,02 ±0,4	2,57 ±0,3	P _{1-2;2-4}

Примечание. МДА в мкмольях на 1 мг белка микросом; ДФПГ — мкмольях гидрохинона на 1 г белка; α-токоферол — мкг/мг белка. Индукция ПОЛ достигалась инкубацией ткани при 37°С в течение 15 минут.

Таблица 2
 Антиокислительная активность микросомальных мембран печени у интактных и адаптированных к гипоксии крыс ($M \pm m$; $n=5$)

Показатель	Белок	Низкоустойчивые к гипоксии крысы			
		Контроль	Гипоксия	Адаптация	Адаптация + гипоксия
МДА	2 мг	30,7 ± 1,7	37,6 ± 1,8*	27,2 ± 2,3	33,6 ± 1,0**
	4 мг	24,6 ± 1,8	32,7 ± 1,5*	20,8 ± 1,9	27,4 ± 0,8**
$I_{АОА}$	-	1,25 ± 0,03	1,15 ± 0,02*	1,34 ± 0,04	1,23 ± 0,04**
Высокоустойчивые к гипоксии крысы					
МДА	2 мг	25,0 ± 2,0	32,5 ± 1,5*	24,9 ± 1,1	27,4 ± 2,0**
	4 мг	16,8 ± 1,4	24,8 ± 1,5*	17,8 ± 0,8	21,2 ± 2,1**
$I_{АОА}$	-	1,49 ± 0,06	1,31 ± 0,02*	1,41 ± 0,05	1,30 ± 0,04**

Примечание. $I_{АОА}$ — индекс антиокислительного резерва ткани рассчитывали как отношение количества МДА в пробах с разным количеством белка в условных единицах. МДА — в мкмольях на 1 мг белка микросом. * — различия значимы по отношению интактного контроля; ** — различия значимы по отношению контроля адаптированных к гипоксии крыс ($p < 0,05$).

тилируемой барокамере при скорости «подъема» 50 м/с до «высоты» 9000 м без промежуточных площадок с экспозицией на «высоте» 2 часа. Сразу после гипоксического воздействия, животных под легким эфирным наркозом умерщвляли дислокацией шейных позвонков и проводили забор материала для исследования.

Адаптация животных к гипоксии проводилась на протяжении 14 суток в вентилируемой барокамере при разрежении соответствующем «высоте» 6000 м. Концентрацию α -токоферола в ткани печени определяли спектрофлуориметрическим методом на спектрофлуориметре «Hitachi MPF-4» при волне возбуждения 286 нм, свечение 334 нм.

Микросомальную фракцию печени выделяли дифференциальным центрифугированием. Окислительную модификацию липидов микросомальных мембран оценивали по базальной концентрации МДА и его приросту после инкубации ткани при 37°C в течение 15 мин, антиокислительный резерв ткани ($I_{АОА}$) рассчитывали как отношение количества МДА в пробах с разным количеством белка и выражали в относительных единицах, антирадикальную активность изучали по способности липидов ткани восстанавливать стабильный свободный радикал α -дифенил- β -пикрилгидразил (ДФПГ) [1,3].

Полученные результаты обрабатывались методами вариационной статистики. Характер распределения устанавливали при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для описания количественных признаков нормального распределения использовали расчет средних арифметических (M) и их ошибок генеральных совокупностей ($\pm m$). Различия показателей между группами животных определялись по t-критерию Стьюдента и считались значимыми при $p < 0,05$ [6].

Результаты и обсуждение

В ткани печени высокоустойчивых к гипоксии крыс фоновая концентрация МДА на 19% была ниже, чем в оппозитной группе, сниженным показателям МДА у ВУ крыс соответствовал и более мощный антирадикальный резерв, который по содержанию α -токоферола и по способности восстанавливать ДФПГ превышал аналогичные показатели у НУ животных на 16 и 33% соответственно (табл. 1).

Стимуляции тканевых процессов липидной перекисидации, с одной стороны, и емкость механизмов ограничивающих интенсивность неконтролируемых процессов свободно-радикального окисления липидов, с другой, более отчетливо проявляются на моделях индуцированного ПОЛ. При тепловой индукции ПОЛ абсолютные показатели прироста МДА в инкубируемой ткани у НУ крыс на 20% превышали

аналогичные значения ВУ животных [4,5]. Интенсивность накопления МДА в процессе инкубации в микросомах НУ животных на 17% превышала интенсивность прироста МДА в микросомах печени ВУ крыс. Интенсификация процессов ПОЛ при инкубации сопровождалась снижением антирадикальных ресурсов ткани, которая в значительной степени зависела от исходной устойчивости животных к гипоксии. Антиокислительный резерв микросомальной фракции печени низкоустойчивых животных в процессе инкубации по тесту ДФПГ снижался в 2,7 раза, у ВУ в 1,6 раза; концентрация α -токоферола в инкубируемой микросомальной фракции НУ крыс снижалась в 2,1 раза, у ВУ в 1,5 раза.

Остаточный антиокислительный тканевой резерв ВУ крыс (после 15-минутной тепловой инкубации) по тесту ДФПГ превышал остаточный резерв НУ животных на 158%, а по остаточной концентрации α -токоферола на 121% (табл. 1). Высокая антиокислительная обеспеченность тканей печени у высокоустойчивых к гипоксии животных подтверждается и результатами расчета индекса антиокислительной активности ($I_{АОА}$). Как видно (табл. 2) $I_{АОА}$ микросомальной фракции печени ВУ крыс превышал (1,49 ± 0,06 отн. ед.), аналогичный показатель низкоустойчивых животных (1,24 ± 0,03 отн. ед. $p < 0,05$). Острая 2-часовая гипоксия сопровождается некоторым увеличением исходного содержания ТБК-активных продуктов (на 22% и 30%) по сравнению с соответствующими контролями в микросомальной фракции у НУ и ВУ крыс. Несмотря на отсутствие исходных (постгипоксических) существенных различий в содержании МДА в микросомальной фракции печени оппозитных по устойчивости к гипоксии крыс, в условиях тепловой инкубации проявляются четкие различия в индукцибельности ПОЛ в микросомах ВУ и НУ животных (табл. 1).

Тепловая инкубация ткани НУ крыс после предварительной гипоксии приводит к увеличению продукции МДА на 56%, снижению антирадикальной активности (тест с ДФПГ) на 71% и уменьшению концентрации α -токоферола на 69%; у ВУ крыс в инкубируемой ткани микросом прирост МДА составил 26%, а антиокислительные резервы (показатели ДФПГ и α -токоферола) снизились на 19 и 40% соответственно. Поддержание более высоких параметров антиокислительного резерва в ткани печени у ВУ животных после гипобарической гипоксии, подтверждается и

достаточно высокими значениями индекса антиокислительной активности 1,31 ± 0,02 по сравнению с $I_{АОА}$ НУ животных 1,15 ± 0,02 усл. ед., ($p < 0,05$) (табл. 2).

В процессе 2-х недельной гипоксической тренировки существенных изменений в фоновой концентрации ТБК-активных продуктов, а также существенных отличий от уровня МДА в контроле не наблюдалось. При этом расход тканевых антиокислительных ресурсов в процессе тепловой инкубации у адаптированных к

Таблица 3
 Динамика накопления МДА и истощение антирадикальных резервов в микросомальной фракции печени у адаптированных к гипоксии ВУ и НУ крыс ($M \pm m$; $n=6$)

Показатель	Низкоустойчивые крысы		Высокоустойчивые крысы		$P < 0,05$
	Адаптация	Индукция ПОЛ	Адаптация	Индукция ПОЛ	
	1	2	3	4	
МДА	27,2 ± 2,3	45,6 ± 1,8	24,9 ± 1,1	36,6 ± 1,2	$P_{1-2,2-4}$
ДФПГ	18,6 ± 0,3	16,3 ± 0,8	27,1 ± 2,4	21,9 ± 0,9	$P_{1-2,3,2-4}$
Токоферол	6,84 ± 0,54	4,06 ± 0,4	7,32 ± 0,6	5,31 ± 0,4	$P_{1-2,2-4}$

Примечание. МДА в мкмольях на 1 мг белка микросом; ДФПГ — мкмольях гидрохинона на 1 г белка; α -токоферол — мкг/мг белка. Индукция ПОЛ достигала инкубацией ткани при 37°C в течение 15 минут.

гипоксии НУ и ВУ крыс имел существенные различия (табл. 3).

У адаптированных НУ крыс антирадикальная активность (тест ДФПГ) и концентрация токоферола после инкубации превышала контрольные показатели на 129% и 52%, в то же время у адаптированных высокоустойчивых крыс антирадикальная активность и концентрация α -токоферола превышала контрольные значения всего лишь на 39 и 23% соответственно [7-8]. О формировании более мощной антиоксидантной обеспеченности тканей у НУ крыс в процессе гипоксических тренировок свидетельствует и значимое увеличение индекса антиокислительной активности $1,34 \pm 0,02$ усл. ед. по сравнению с $I_{\text{АОА}} 1,25 \pm 0,03$ ($p < 0,05$) у контрольных неадаптированных к гипоксии животных. Острая

гипобарическая гипоксия у адаптированных НУ и ВУ животных сопровождалась снижением антиокислительного индекса, при этом минимальные показатели существенно не отличались друг от друга ($1,23 \pm 0,04$ и $1,30 \pm 0,04$ соответственно).

Таким образом, ткань печени низкоустойчивых к гипоксии крыс по сравнению с фенотипом высокоустойчивых животных обладает меньшими антирадикальными и антиоксидантными возможностями. Наиболее четко различия антиоксидантного статуса у животных с разной устойчивостью к гипоксии наблюдаются в условиях гипоксической и тепловой индукции липидной пероксидации. При адаптации крыс к гипоксии, различия в антиоксидантном статусе у особой разного фенотипа нивелируются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Сорокин Л.В., Тамбовцев Е.П., Торшин В.И. Критерии индивидуальной и популяционной устойчивости к острой гипоксии. // Бюл. экспер. биол. мед. — 1995. — № 9. — С. 239-241.

2. Березовский В.А., Бойко К.А., Клименко К.С. и др. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности. — Киев, 1978. — 215 с.

3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1980. — 256 с.

4. Грек О.Р., Ефремов А.В., Шарапов В.И. Гипобарическая гипоксия и метаболизм ксенобиотиков. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 117 с.

5. Грек О.Р., Шарапов В.И., Грек О.О. Влияние гипоксического стресса на метаболизм ксенобиотиков и активность некоторых изоформ цитохрома

P-450 // Экспер. клин. фарм. — 2001. — №4. — С. 42-44.

6. 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.

7. Хачатурьян М.Л., Гукасов В.М., Комаров П.Г. и др. Показатели перекисного окисления липидов органов крыс с различной устойчивостью к гипоксии // Бюл. экспер. биол. мед. — 1996. — №1. — С. 26-29.

8. Шарапов В.И., Начаров Ю.В., Грек О.Р., Якобсон Г.С. Влияние острой гипоксии на жирнокислотный состав и перекисное окисление липидов микросомальных мембран печени и плазмы крови у крыс с различной резистентностью к недостатку кислорода // Бюл. экспер. биол. мед. — 1993. — № 7. — С. 592-594.

Информация об авторах: 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52 кафедра биологической химии,

тел.: (383) 226-65-41, e-mail: profsharov@yandex.ru,

Грек Олег Рувимович — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор,
Шарапов Виктор Иванович — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор,
Тихонова Евгения Владимировна — старший преподаватель, к.м.н.,
Мишенина Светлана Владимировна — старший преподаватель, к.м.н.,
Шишканова Алевтина Владимировна — старший преподаватель, к.м.н.,
Шарапов Игорь Викторович — преподаватель, к.м.н.,
Равилова Юлия Равильевна — старший преподаватель, к.м.н.

© ГОЛУБ И.Е., ПИНСКИЙ С.Б., СОРОКИНА Л.В., ИВАНКОВА Е.Н. — 2011
УДК 616.441-089.5

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТРЕСС-ОТВЕТ ПРИ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Игорь Ефимович Голуб, Семён Борисович Пинский,
Людмила Викторовна Сорокина, Екатерина Николаевна Иванкова
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. — д.м.н., проф. И.Е. Голуб, кафедра общей хирургии
с курсом урологии, зав. — д.м.н., проф. В.А. Белобородов)

Резюме. В статье представлена оценка метаболического стресс-ответа у 73 пациентов, оперированных по поводу заболеваний щитовидной железы. Выявлено, что при добавлении в схему анестезии кеторолака и цитофлавина улучшаются окислительно-восстановительные процессы, не происходит значимых биохимических изменений, нарушений кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса.

Ключевые слова: анестезия, щитовидная железа, стресс-ответ.

METABOLIC STRESS RESPONSE IN PATIENTS OPERATED ON THYROID GLAND UNDER GENERAL ANESTHESIA

I.E. Golub, S.B. Pinsky, L.V. Sorokina, E.N. Ivankova
(Irkutsk State Medical University)

Summary. An assessment of metabolic stress response in 73 patients operated on thyroid gland is presented in the article. It is revealed that usage of ketorolac and cytoflavin in the anesthesia scheme lead to improvement of redox processes; do not occur significant biochemical changes, disturbances of acid-base status and fluid and electrolyte balance.

Key words: anesthesia, thyroid gland, stress response.

Проблемы хирургического стресса и адекватности анестезии являются весьма актуальными в клинической анестезиологии. Операции на щитовидной железе в силу вы-

раженных эндокринно-метаболических расстройств при её дисфункции могут сопровождаться развитием неотложных состояний в раннем послеоперационном периоде [2, 4].

В настоящее время под хирургическим стресс-ответом понимают совокупность патофизиологических изменений в организме, вызванных метаболическими и воспалительными (иммунными) реакциями, индуцированными операционной травмой [5]. До определенного времени стресс-ответ рассматривался как адаптивная функция организма, направленная на поддержание послеоперационного гомеостаза. Позднее был показан патологический характер развернутого стресс-ответа, в значительной степени влияющего на результаты хирургического лечения [10, 11].

Реакция организма на стресс и травму проявляется дисфункцией лёгочной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной систем, а также нейро-эндокринными и метаболическими нарушениями [3, 6].

Важным признаком хирургического стресса является выраженное повышение уровня глюкозы в крови [7]. В стресс-индуцированной гипергликемии установлена особая роль мозгового вещества надпочечников [16]. Показано, что гипоталамическая норадренергическая активность повышается при стрессе и тесно коррелирует с уровнями глюкозы в крови [14]. Неблагоприятное влияние послеоперационной гипергликемии связано с увеличением вероятности инфицирования раны и замедленным её заживлением.

Общий метаболический эффект гормональных изменений заключается в усилении процессов катаболизма с мобилизацией субстратов энергии, а также задержкой воды и солей. Болевой синдром и операционный стресс во время и после операции могут оказывать значительное влияние на течение свободнорадикальных процессов [1]. В условиях уменьшения доставки кислорода к тканям усиливаются процессы анаэробного гликолиза, следствием чего является увеличение в крови концентрации лактата [8, 9, 12, 13, 15]. Неизбежным следствием метаболического ацидоза являются нарушения водно-электролитного баланса. Понижается общее содержание в тканях организма натрия, калия, кальция. В плазме концентрация названных катионов возрастает.

Цель работы: оценка метаболического стресс-ответа у больных, оперированных на щитовидной железе, при различных вариантах общей анестезии.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 73 пациента, из них оперированы по поводу узлового (многоузлового) эутиреоидного коллоидного зоба — 61 человек (83,6%); узлового (многоузлового) токсического зоба — 8 (11%); диффузного токсического зоба — 4 (5,4%). Объём выполненных операций: тиреоидэктомия — у 17 человек (23,3%), гемитиреоидэктомия — у 35 (47,9%), гемитиреоидэктомия с удалением перешейка — у 10 (13,7%), предельно субтотальная резекция щитовидной железы — у 11 (15,1%). Средняя продолжительность операции составила 40,4±12,0 мин. Риск анестезии оценивали по шкале ASA: I класс — 16 человек (21,9%), II — 48 (65,8%), III — 9 (12,3%).

Все больные подписывали протокол добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

В зависимости от проводимой анестезии больные были разделены на две группы. Предоперационная подготовка в группах определялась индивидуально. Больным с клинически выраженным и гормонально подтверждённым тиреотоксикозом проводили плазмаферез. На ночь перед операцией всем пациентам назначали диазепам 0,15 мг/кг, за 40 мин до операции — диазепам 0,15 мг/кг и тримеперидин 0,3 мг/кг.

В 1 группе на операционном столе проводилась премедикация: фентанил 0,002 мг/кг, мидазолам 5 мг, атропин 0,005-0,008 мг/кг. Индукция — пропофол 2-4 мг/кг. Интубацию проводили на фоне

миоплегии рокурония бромидом 30 мг. Для поддержания анестезии использовали пропофол 2-4 мг/кг/ч, фентанил 5-8 мкг/кг/ч, дроперидол 0,05-0,1 мг/кг.

Больным 2 группы анестезию проводили по схеме 1 группы, добавляя в премедикацию кеторолак 1,0, а во время хирургического вмешательства и вечером после операции — цитофлавин 10,0 (комбинированный препарат, состоящий из инозина, янтарной кислоты, рибофлавина и никотинамида). Всем больным во время операции проводили ИВЛ в режиме принудительной нормовентиляции, контролируемой по объёму, на аппарате "HEYER".

В 1 группе послеоперационное обезболивание осуществлялось стандартными дозировками опиоидов (тримеперидин). Во 2 группе в схему послеоперационного обезболивания, кроме опиоидов, включали кеторолак 1,0 дважды в сутки. Доза вводимого тримеперидина во 2 группе была значимо ниже ($p < 0,05$).

Группы были репрезентативны по полу, возрасту, виду основной и сопутствующей патологии, длительности и объёму оперативного вмешательства, величине кровопотери.

Исследования проводились накануне операции, на травматичном этапе операции, после окончания операции, на первые и третьи сутки после хирургического вмешательства. Во время анестезии и в раннем послеоперационном периоде контролировались биохимические показатели: глюкоза, лактат, показатели кислотно-основного состояния: pH, pCO_2 , BE, SpO_2 , показатели водно-электролитного обмена: K, Na, Ca.

Статистическая обработка осуществлялась при помощи таблиц "Microsoft Excel" и прикладной программы "Statistica 6.0", использовались методы непараметрической статистики: критерий U Манна-Уитни и тест согласованных пар W Уилкоксона. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

До операции биохимические показатели в обеих группах находились в пределах референтных значений (табл.1). На травматичном этапе операции отмечалось статистически значимое повышение концентрации лактата в 1 группе на 61,8% ($p_w = 0,01$), что было выше, чем во 2 группе ($p_u = 0,008$).

После окончания операции выявлен наиболее высокий уровень гликемии в 1 группе: на 28,4% выше, чем до

Таблица 1

Изменения биохимических показателей и показателей КОС

Показатель (референтные значения)	Группа	1 этап	2 этап	3 этап	4 этап	5 этап
Глюкоза, ммоль/л (3,5-5,5)	1	5,56 (4,3; 6,18)	5,98 (5,21; 6,58)	7,14** (6,18; 8,2)	6,33** (5,73; 7,2)	5,74 (4,96; 6,74)
	2	4,96 (4,21; 5,87)	5,06 (4,23; 5,8)	5,45*/** (4,93; 6,3)	5,63 (4,77; 6,6)	5,1 (4,4; 5,8)
Лактат, ммоль/л (0,5-2,2)	1	2,17 (0,8; 2,9)	3,51** (1,9; 4,6)	3,46** (2; 4,5)	3,02** (1,7; 4,8)	2,84 (1,4; 4)
	2	2 (1,5; 2,5)	2,21* (1; 2,8)	1,88* (0,9; 2,8)	1,93* (1; 2,8)	1,75 (1; 2,4)
pH (7,34-7,45)	1	7,38 (7,34; 7,42)	7,31** (7,27; 7,33)	7,34** (7,32; 7,37)	7,397 (7,37; 7,42)	7,386 (7,34; 7,43)
	2	7,38 (7,36; 7,42)	7,39* (7,34; 7,43)	7,37 (7,34; 7,4)	7,38 (7,34; 7,43)	7,4 (7,35; 7,44)
BE ммоль/л (+2,5..-2,5)	1	0,33 (-1,8; 2)	-5,45** (-8,1; -2,7)	-3,34** (-5,9; 0)	-0,14 (-1,9; 1,8)	0,28 (-0,6; 1,9)
	2	0,13 (-1,7; 1,9)	-1,43*/** (-3; 0,1)	-0,43* (-2; 1,1)	-0,14 (-2; 1,8)	0,26 (-1,7; 1,9)
pCO_2 , кПа (4,67-6,0)	1	5,3 (4,9; 5,8)	4,69** (3,9; 4,97)	4,89 (4,3; 5)	5,23 (4,7; 5,7)	5,31 (4,8; 5,7)
	2	5,32 (4,8; 5,8)	5,03* (4,5; 5,7)	5,12 (4,6; 5,7)	5,17 (4,9; 5,5)	5,29 (4,8; 5,6)

Примечание: * — значимость различий ($p_u < 0,05$) между группами, ** — значимость различий ($p_w < 0,05$) по сравнению с исходными значениями.

операции ($p_w < 0,0001$). Во второй группе также отмечено увеличение уровня глюкозы в сыворотке крови (на 9,9% по сравнению с исходными данными), но значения глюкозы были значимо ниже, чем в 1 группе ($p_w = 0,0003$). На данном этапе исследования концентрация лактата оставалась повышенной на 59,4% в 1 группе ($p_w = 0,004$) и не отличалась от дооперационных значений во 2 группе.

На первые сутки послеоперационного периода в 1 группе уровень глюкозы был значимо выше, чем до операции на 13,8% ($p_w = 0,006$). Концентрация лактата также значимо повышалась в 1 группе по сравнению со 2 группой ($p_w = 0,049$) и была значительно выше, чем до операции.

К третьим суткам послеоперационного периода в исследуемых группах значимых различий по сравнению с исходными данными в концентрации глюкозы и лактата выявлено не было ($p_w > 0,05$), но в 1 группе нормализации концентрации глюкозы и лактата не происходило.

Значимых различий перед хирургическим вмешательством в показателях КОС не наблюдалось. В наиболее травматичный момент операции у больных 1 группы развивался компенсированный метаболический ацидоз: показатели pH, BE были ниже, чем до начала операции ($p_w < 0,05$). Нормализация данных показателей не происходила и к концу операции ($p_w < 0,05$). Только к первым суткам послеоперационного периода не наблюдалось сдвигов

КОС. Уровень SpO_2 и pCO_2 оставался стабильным на всех этапах исследования. У пациентов 2 группы сдвигов КОС не отмечено ни на одном этапе исследования.

При изучении концентрации ионов K, Na и Ca отклонений от нормальных значений на первых двух этапах в сравниваемых группах выявлено не было. После операции в 1 группе имелась тенденция к повышению уровня калия: концентрация его была значимо выше, чем до операции ($p_w < 0,05$), но между группами выраженных различий не наблюдалось. В раннем послеоперационном периоде сдвигов водно-электролитного баланса не было.

Таким образом, анестезия на основе фентанила и дроперидола не предупреждает развитие выраженного стресс-ответа на хирургическое вмешательство. Добавление в премедиацию и в послеоперационном периоде кеторолака позволяет воздействовать на большее количество звеньев формирования боли, что даёт дополнительный антиноцицептивный эффект. Применение цитофлавина улучшает окислительно-восстановительные реакции, процессы энергосинтеза в организме пациентов, что сопровождается нормализацией кислотно-основного состояния, улучшается процесс использования тканями глюкозы в аэробном гликолизе, снижается концентрация лактата. Применение предложенного метода анестезии способствует формированию нормэргической реакции организма на хирургический стресс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долина О.А., Галеев Ф.С. Влияние общей анестезии и ее компонентов на свободно-радикальные процессы // Анестезиол. и реаниматол. — 1987. — №5. — С.71-75.
2. Заривчацкий М.Ф., Колеватов А.П., Денисов С.А. Система интра- и периоперационной безопасности в хирургическом лечении заболеваний щитовидной железы (лекция). // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы XVIII Российского симпозиума с межд. участием. — Ижевск, 2009. — С. 82-85.
3. Назаров И.П., Сорсунов С.В. Применение стресс-протекторных и адаптогенных препаратов в хирургии диффузно-токсического зоба. // Сибирское медицинское обозрение. — 2006. — № 3. — С. 24-28.
4. Неймарк М.И., Калинин А.П. Периоперационный период в эндокринной хирургии: Рук-во для врачей. — М.: Медицина, 2003. — 336 с.
5. Овечкин А.М., Карпов И.А., Лосев С.В. Послеоперационное обезболивание в абдоминальной хирургии: новый взгляд на старую проблему. // Анестезиол. и реаниматол. — 2003. — №5. — С.45-50.
6. Осипова Н.А. Антиноцицептивные компоненты общей анестезии и послеоперационной анальгезии // Анестезиол. и реаниматол. — 1998. — №5. — С. 11-15.
7. Bialik R.J., Smythe J.W., Sardelis M., Roberts D.C.S. Adrenal demedullation blocks and brain noradrenaline depletion potentiates the hyperglycemic response to a variety of stressors // Brain Research. — 1989. — Vol. 502. — P. 88-98.
8. Cheifetz I.M., Kern F.H., Schulman S.R., et al. Serum lactates correlate with mortality after operations for complex congenital heart disease. // Ann. Thorac. Surg. — 1997. — Vol. 64. — P. 735-738.
9. Demers P., Elkouri S., Martineau R., et al. Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac operation. // Ann. Thorac. Surg. — 2000. — Vol. 70. — P. 2082-2086.
10. Hopf H., Weitz J. Postoperative pain management // Arch. Surg. — 1994. — Vol. 129. — P. 128-132.
11. Kehlet H., Jensen TS, Woolf CJ. Persistent Postsurgical Pain: Risk Factors and Prevention // Lancet. — 2006. — Vol. 367. — P. 1618-1625.
12. Kruse J.A. Understanding Blood Lactate Analysis. // The Journal for Respiratory Care Practitioners. — 1995. — Vol. 1. — P. 63-69.
13. Ranucci M., De Toffol B., Isgrò G., et al. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. // Crit. Care. — 2006. — Vol. 10. — P. 167.
14. Smythe G.A., Pascoe W.S., Storlien L.H. Hypothalamic noradrenergic and sympatho-adrenal control of glycemia after stress // Am. J. Physiol. — 1989. — Vol. 256. — P. E231-E235.
15. Toffaletti J. Elevations in blood lactate: Overview of use in critical care. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1996. — Vol. 56, Supp. 224. — P. 107-110.
16. Yamada F., Inuoue S., Saitoh T., et al. Glucoregulatory hormones in the immobilization stress-induced increase of plasma glucose in fasted and fed rats // Endocrinology. — 1993. — Vol. 132. — P. 2199-2205.

Информация об авторах: Голуб Игорь Ефимович — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.,
Пинский Семён Борисович — профессор, д.м.н.,
Сорокина Людмила Викторовна — доцент, к.м.н.,
Иванкова Екатерина Николаевна — аспирант,
664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: anikat2000@mail.ru, тел: (3952)703715.

© СОКОЛОВА Н.А. — 2011
УДК 615.099: 616-001.37

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ

Наталья Анатольевна Соколова

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

Резюме. У больных с острым отравлением уксусной кислотой в 1-2 сутки госпитализации регистрируется снижение агрегационной способности кровяных пластинок на фоне тромбоцитопении, наиболее выраженное в группе тяжелых больных с экзотоксическим шоком. Кроме того, выявлены разнонаправленные изменения основных пара-

метров микроциркуляции, которые находились в корреляционных взаимоотношениях с показателями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Ключевые слова: уксусная кислота, агрегация, тромбоциты, микроциркуляция.

PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF CHANGES IN VASCULAR THROMBOCYTE HEMOSTASIS IN DEVELOPMENT OF DISTURBANCE OF MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH ACUTE POISONING WITH ACETIC ACID

N.A. Sokolova
(Chita State Medical Academy)

Summary. In the patients with poisoning with acetic acid during the first two days of hospitalization the hypoaggregation of thrombocytes on the background of thrombocytopenia, most expressed in the group of serious patients with shock has been registered. In addition, the differently directed changes in the main parameters of microcirculation, which were in correlative relations with indicators of vascular thrombocyte hemostasis, have been revealed.

Key words: acetic acid, aggregation, thrombocytes, microcirculation.

Острое отравление уксусной кислотой (ОУК), чаще всего суицидального происхождения представляет важную проблему современной токсикологии [3, 7]. Основная причина летальных исходов больных с ОУК является острая сердечно-сосудистая недостаточность (экзотоксический шок), в основе которой лежит химический ожог верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с массивной плазмонотерей и как следствие гиповолемией, а также гемолиз эритроцитов с развитием метаболического ацидоза и ДВС-синдрома [4, 8]. В результате указанных изменений формируются существенные нарушения микроциркуляции с развитием полиорганной недостаточности [5]. Особая роль в прогрессировании поражений при ОУК принадлежит нарушениям сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Однако в литературе отсутствуют сведения о взаимосвязи нарушений показателей гемостаза и микроциркуляции у больных с ОУК.

Целью настоящего исследования явилось изучение показателей гемостаза и микроциркуляции, а также возможной роли изменений гемостаза в нарушении микроциркуляции при ОУК.

Материалы и методы

Обследовано 64 пациента с ОУК. Все больные находились на лечении в Областном токсикологическом центре г. Читы на базе Городской клинической больницы №1. Возраст пострадавших составил 28,4±8,2 года. Средняя доза принятой 70% уксусной кислоты (УК) варьировала от 30 до 100 мл. Все обследуемые были разделены на 4 группы: контрольную группу составили 16 здоровых лиц; во вторую вошли 25 пациентов с отравлением средней степени тяжести, в третью — 22 с отравлением тяжелой степени без экзотоксического шока (ЭШ) и в четвертую — 15 с тяжелым отравлением, осложненным ЭШ. Больные или их законные представители подписывали форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Исследование микроциркуляторного русла осуществлялось с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) лазерным анализатором капиллярного кровотока ЛАКК-02 производства НИИ «Лазма» (Россия). Определяли показатель микроциркуляции (ПМ); среднеквадратическое отклонение (σ); коэффициент вариации (K_v). Исследования проводилась с соблюдением стандартных условий для методики ЛДФ [2], датчик устанавливался на нижней трети предплечья. Именно данная область бедна артериоло-

венулярными анастомозами, поэтому в большей степени отражает общее состояние микроциркуляции.

Агрегацию Тр исследовали с помощью стандартного турбидометрического метода с использованием двухканального лазерного анализатора агрегации Тр «Биола» (модель LA230). Оценивали степень и скорость спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации Тр. Степень агрегации Тр определялась как максимальное значение среднего размера агрегатов после добавления индуктора и измерялась в относительных единицах (отн. ед). Скорость агрегации Тр определялась как максимальный наклон кривой среднего размера и измерялась в относительных единицах в минуту (отн. ед. в мин). В качестве индуктора агрегации использовали раствор АДФ в концентрации 10 мкг/мл и 2,5 мкг/мл. Подсчет Тр производили с помощью автоматического анализатора Sysmex KX-2N (Japan). Метод изучения феномена лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии предложен Ю.А. Витковским и соавт. в 1999 г. и основан на оценке адгезивного взаимодействия между CD4+лимфоцитами и Тр [1].

Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием пакетов STATISTICA 6.1 для Windows. Так как не все изучаемые показатели подчинялись нормальному закону распределения, применялись непараметрические методы: описательная статистика изучаемых параметров представлена медиа-

Таблица 1

Агрегационная функция тромбоцитов (кривая среднего размера агрегатов) у больных с ОУК в 1-2 сутки заболевания, отн. ед. (Ме (25-й; 75-й перцентили))

	Спонтанная агрегация		АДФ в концентрации 10 мкг/мл		АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл	
	Макс. знач.	Макс. накл.	Макс. знач.	Макс. накл.	Макс. знач.	Макс. накл.
Контроль	1,05 (0,92;1,21)	0,48 (0,42;0,65)	8,27 (7,98;9,05)	27,11 (23,19; 29,15)	9,12 (8,74; 10,69)	27,92 (24,34; 32,61)
Средняя степень	0,86 (0,83;0,98) p=0,043	0,43 (0,39;0,5)	6,25 (5,98;6,76) p<0,001	18,07 (15,44 21,53) p<0,001	6,04 (5,33; 7,35) p<0,001	17,32 (14,34; 20,95) p<0,001
Тяжелая степень без ЭШ	0,79 (0,69; 0,85) p<0,001 p ₁ =0,034	0,21 (0,14;0,29) p<0,001 p ₁ <0,001	2,82 (1,26;3,96) p<0,001 p ₁ <0,001	5,56 (3,47; 7,78) p<0,001 p ₁ <0,001	2,66 (2,15; 4,52) p<0,001 p ₁ <0,001	2,75 (2,37; 4,82) p<0,001 p ₁ <0,001
Тяжелая степень с ЭШ	0,47 (0,32; 0,65) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,26 (0,20; 0,28) p<0,001 p ₁ <0,001	2,61 (1,77;2,94) p<0,001 p ₁ <0,001	2,68 (1,99; 3,18) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	1,56 (1,09; 1,85) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	1,89 (0,96; 2,14) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примечание: p — уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (Критерий Манна-Уитни); p₁ — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой пациентов средней степени тяжести отравления (Критерий Манна-Уитни); p₂ — уровень статистической значимости различий между группами пациентов с тяжелой степенью отравления без ЭШ и тяжелой степенью отравления, осложненной развитием ЭШ (Критерий Манна-Уитни).

Таблица 2

Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у больных с ООУК в 1-2 (%) (Ме (25-й; 75-й перцентили))

Сутки	Контроль	Средняя степень	Тяжелая степень без ЭШ	Тяжелая степень отравления с ЭШ
1-2-е	12,12 (11,74; 14,18)	20,14 (17,96; 22,76) $p < 0,001$	27,20 (25,32; 29,51) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	29,73 (27,11; 30,74) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,042$

Примечание: p — уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (Критерий Манна-Уитни); p_1 — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой пациентов средней степени тяжести отравления (Критерий Манна-Уитни); p_2 — уровень статистической значимости различий между группами пациентов с тяжелой степенью отравления без ЭШ и тяжелой степенью отравления, осложненной развитием ЭШ (Критерий Манна-Уитни).

ной и межквартильным интервалом (25-го и 75-го перцентилей); сравнение независимых выборок с помощью U-критерия Манна-Уитни и Вилкоксона для парных признаков. В работе применяли корреляционный (ранговая корреляция по Спирмену) анализ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как видно из данных, представленных в таблице 1, показатели спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации Тр (степень и скорость агрегации), снижались во всех исследуемых группах. Максимальное снижение степени спонтанной агрегации Тр зарегистрировано у больных с тяжелым отравлением, осложненным ЭШ, достоверно отличаясь от показателей агрегации среднетяжелых пациентов ($p < 0,001$) и контрольной группы ($p < 0,001$). Минимальное значение скорости спонтанной агрегации выявлено у больных с тяжелым отравлением без ЭШ. Данный показатель статистически значимо отличался от агрегации пациентов со средней степенью отравления ($p < 0,001$) и контрольной группы ($p < 0,001$) (табл. 1). При добавлении АДФ в больших и малых дозах (10 мкг/мл и 2,5 мкг/мл) также отмечалось снижение степени и скорости агрегации во всех изучаемых группах больных, достигая своего минимума у пациентов с тяжелым отравлением и ЭШ, статистически значимо отличаясь от показателей контрольной группы ($p < 0,001$).

Таблица 3

Показатели микроциркуляции у больных с ООУК в 1-2 сутки отравления (Ме (25-й; 75-й перцентили))

Показатель	Контроль	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень без ЭШ	Тяжелая степень отравления с ЭШ
ПМ, пф. ед	7,3 (6,7; 7,6)	8,47 (6,91; 10,12) $p = 0,032$	5,68 (4,34; 6,78) $p = 0,029$ $p_1 < 0,001$	3,02 (2,43; 3,69) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,044$
σ , пф. ед	1,1 (0,8; 1,2)	2,83 (1,74; 3,02) $p < 0,001$	0,75 (0,52; 0,91) $p = 0,041$ $p_1 < 0,001$	0,68 (0,44; 0,81) $p < 0,001$ $p_1 = 0,042$
Kv, %	16,1 (11,9; 19,1)	24,97 (20,01; 26,34) $p < 0,001$	10,64 (9,11; 12,37) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	9,59 (7,82; 10,47) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

Примечание: p — уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (Критерий Манна-Уитни); p_1 — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой пациентов средней степени тяжести отравления (Критерий Манна-Уитни); p_2 — уровень статистической значимости различий между группами пациентов с тяжелой степенью отравления без ЭШ и тяжелой степенью отравления, осложненной развитием ЭШ (Критерий Манна-Уитни).

При подсчете количества Тр в периферической крови установлено, что у больных с ООУК тяжелой степени, осложненным ЭШ на 1-2 отравления было значительно уменьшено число кровяных пластинок в периферической крови $59,2 \times 10^9/\text{л}$ (54,7; 63,4). В группе больных с тяжелым отравлением без ЭШ этот показатель составил $64,3 \times 10^9/\text{л}$ (59,1; 68,5), соответственно. У пациентов с отравлением средней степени тяжести — $163,6 \times 10^9/\text{л}$ (155,3; 172,8).

Полученные результаты свидетельствуют о наиболее выраженном угнетении агрегационной функции Тр и снижении их количества в периферической крови у пациентов с тяжелым отравлением УК, осложнившимся развитием ЭШ в 1-2 сутки заболевания. Выявленное нами резкое угнетение агрегационной способности Тр на фоне тромбоцитопении у больных с ООУК свидетельствует о развитии гипокоагуляционной стадии ДВС-синдрома уже в первые сутки заболевания. Вероятнее всего, это связано с крайней непродолжительностью стадии гиперкоагуляции у больных с ООУК и в клинике регистрируется гипокоагуляционная стадия острого ДВС-синдрома с развитием коагулопатии потребления, тромбоцитопатии потребления и снижением агрегационных свойств Тр.

Тест лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии является чрезвычайно объективным методом диагностики нарушений в системе гемостаза. В группе больных с тяжелым отравлением и ЭШ зарегистрировано увеличение количества лимфоцитарно-тромбоцитарных комплексов (ЛТК) в 2,5 раза, у пациентов с тяжелым отравлением без ЭШ в 2,2, а у среднетяжелых — в 1,6 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$) (табл. 2). При этом показатель ЛТА достоверно различался среди групп исследуемых пациентов.

Таким образом, у пациентов с ООУК выявлено увеличение ЛТА, наиболее выраженное в группе с тяжелым отравлением и ЭШ. В настоящее время установлено, что степень лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии зависит от функционального состояния кровяных пластинок [9]. Доказано, что такие индукторы агрегации Тр — коллаген, АДФ и адреналин наиболее выражено повышают степень лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии [6].

Высокий уровень лимфоцитарно-тромбоцитарных комплексов у больных с ООУК в раннем периоде, вероятно, связан с поступлением в кровь большого количества индукторов агрегации (АДФ из разрушенных в результате гемолиза эритроцитов, адреналина, тромбина, фактора активации Тр), продуктов распада тканей, что может соответствовать гиперкоагуляционной стадии ДВС-синдрома. Вследствие чего в первые сутки заболевания мы видим большое количество ЛТА в микроциркуляторном русле. Это может привести к нарушению их прохождения через мелкие сосуды и особенно капилляры и венулы, что в свою очередь еще больше усиливает блокаду микроциркуляторного русла у этой категории больных.

При изучении микроциркуляции установлено, что в 1-2 сутки у пациентов с тяжелым отравлением УК, независимо от наличия ЭШ, показатель микроциркуляции (ПМ) был снижен по сравнению с контролем ($p < 0,001$) (табл. 3). В группе больных с отравлением средней степени тяжести, напротив, данный параметр повышался относительно здоровых лиц ($p = 0,032$). Наименьший показатель микроциркуляции зарегистрирован у пациентов с тяжелым отравлением и ЭШ, который был достоверно ниже такового при тяжелом отравлении без ЭШ ($p_2 = 0,044$). Следует отметить, что различия по данному параметру выявлены у этих групп пациентов и по сравнению с больными средней степени тяжести ($p_1 < 0,001$).

При оценке среднеквадратического отклонения, характеризующего среднюю модуляцию кровотока (σ) выявлено, что наиболее выраженное снижение изучаемого параметра регистрировалось также в группе больных с тяжелым отравлением и ЭШ, отличаясь от такового контроля ($p < 0,001$) и среднетяжелых пациентов ($p_1 = 0,042$).

Таблица 4
Коэффициенты корреляции между агрегационной способностью Тр и показателями микроциркуляции у тяжелых больных

Показатель	Кривая среднего размера агрегатов						ЛТА
	Спонтанная агрегация		АДФ в концентрации 10 мкг/мл		АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл		
	Степень агрегации	Скорость агрегации	Степень агрегации	Скорость агрегации	Степень агрегации	Скорость агрегации	
ПМ	-0,47		-0,78	-0,45	-0,33		-0,61
σ		-0,39				-0,21	
Kv	-0,51			-0,32	-0,26		-0,39

Примечание: указаны только статистически значимые коэффициенты корреляции Пирсона ($p < 0,05$).

При отравлении тяжелой степени без ЭШ показатель среднеквадратического отклонения также был ниже, чем у здоровых лиц ($p = 0,041$) и больных с отравлением средней степени тяжести ($p_1 < 0,001$). В группе со средне-тяжелым отравлением изучаемый параметр был повышен по сравнению с контролем ($p = 0,032$).

При изучении коэффициента вариации (Kv) установлено его уменьшение у пациентов с тяжелым отравлением, независимо от наличия ЭШ, по отношению к здоровым лицам ($p < 0,001$) и среднетяжелым больным ($p < 0,001$). Различия среди тяжелых пациентов с ЭШ и без него не установлены.

Таким образом, у пациентов с ООУК выявлены разнонаправленные изменения показателей микроциркуляторного русла. Так, у больных с отравлением средней степени тяжести отмечено увеличение показателей микроциркуляции, что вероятнее всего связано

с компенсаторными механизмами регуляции. У пациентов с тяжелым отравлением, напротив, выявлено снижение всех составляющих микроциркуляции, особенно, в группе с ЭШ.

При анализе корреляционных взаимоотношений агрегационной способности Тр с показателями микроциркуляции выявлены следующие закономерности (табл. 4). Основным параметром микроциркуляции (ПМ) имел обратную зависимость от маркеров спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации Тр, также как и показатель среднеквадратического отклонения (σ), коэффициент вариации (Kv) и коэффициент микроциркуляции, характеризующий амплитуду колебаний в эндотелиальном диапазоне (Аэ/σ). Уровень ЛТА также находился в отрицательном взаимодействии с ПМ и Kv ($r = -0,61$ и $r = -0,39$).

Таким образом, выявленные разнонаправленные корреляционные взаимодействия указывают на патогенетическое значение изменений гемостаза в формировании нарушений микроциркуляции. Массивный гемолиз эритроцитов, высвобождение индукторов агрегации в результате попадания в кровь фосфолипидных мембран, АДФ, коллагена ведёт к быстрому потреблению и образованию агрегатов Тр, а также увеличению ЛТА, которые в свою очередь вызывают закупорку микроциркуляторного русла и стаз с развитием полиорганной недостаточности у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Витковкий Ю.А., Кузник Б.И., Солтов А.В. Феномен лимфоцитарно-лимфоцитарного розектообразования // Иммунология — 1999. — №4. — С. 35-37.
2. Крупаткин А.И., Сидоров И.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. — М.: Медицина, 2005. — 256 с.
3. Лужников Е.А., Костомарова Г.Н. Острые отравления. — М.: Медицина, 2000. — 434 с.
4. Сергеева Е.П., Демин А.А., Ярошно В.И. Отравления углекислотой. — Новосибирск, М., 2001. — 190 с.
5. Симоненков А.П., Федоров В.Д. О генезе нарушений микроциркуляции при тканевой гипоксии, шоке и диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови. // Анестезиология и реаниматология. — 1998. — №3. — С. 32-35.
6. Солтов А.В. Влияние цитокинов на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2002. — №1 (9). — С. 126-129.
7. Стресс и отравление прижигающими ядами. / Под ред. С.И. Колесникова. — Иркутск: РИО НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, 2009. — 256 с.
8. Шаповалова Н.В., Струк Ю.В., Свиридова Т.Н. и др. Функции печени при лечении тяжелого экзотоксического шока. // Общая реаниматология. — 2005. — №1 (4). — С. 11-14.
9. Solpov A., Shenkman B., Vitkovsky Yu., et al. Savion Platelets enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: Role of platelet aggregation, integrins and non-integrin receptors // Thrombosis and Haemostasis. — 2006. — V. 95. — P. 815-821.

Информация об авторе: Соколова Наталья Анатольевна — доцент кафедры, к.м.н., e-mail: natalasokolova@mail.ru.

© ЩЕГЛАКОВА Г.Ю., ПИСАРЕВСКИЙ Ю.Л., БАБИЧЕВ Ю.И. — 2011
УДК: 616.724: 616.014.2: 616-018: 616-091.8: 116.441-008.64

ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНЯХ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА ПРИ ГИПОФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Галина Юрьевна Щеглакова, Юрий Леонидович Писаревский, Юрий Иванович Бабичев
(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин,
кафедра ортопедической стоматологии, зав. — д.м.н., проф. Ю.Л. Писаревский)

Резюме. Нами проведено морфометрическое исследование 105 гистологических срезов элементов височно-нижнечелюстного сустава крыс (здоровых особей и с экспериментальным гипотиреозом). Установлено, что при гипопункции щитовидной железы в условиях эксперимента у животных нарушаются процессы ремоделирования костной и хрящевой тканей и энхондрального костеобразования в элементах височно-нижнечелюстного сустава.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, гипотиреоз.

THE CHANGES IN TISSUES OF THE TEMPORAL-MANDIBULE JOINT IN HYPOTHYROIDISM

Galina Yurievna Scheglakova, Yuri Leonidovich Pisarevsky, Yuri Ivanovich Babichev
(Chita State Medical Academy)

Summary. The authors have carried out the hystomorphometry research of 150 histological slices of elements of temporal-mandibule joint of rats (healthy ones and with experimental hypothyroidism). It has been established, that in

hypothyroidism under experimental conditions on animals the processes of re-modelling of bone and cartilage tissues and endochondral osteogenesis in the elements of mandibule joint are broken.

Key words: temporal-mandibule joint, hypothyroidism.

Диагностика и лечение остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава продолжает оставаться одной из наиболее сложных проблем в стоматологии. Артrosis височно-нижнечелюстного сустава относятся к числу довольно распространенных заболеваний и составляют 15 % от числа всех заболеваний сустава [1,6].

Возникновение и течение остеоартроза связывается в настоящее время с влиянием целого ряда факторов [5]. Данное влияние обусловлено наличием специфических рецепторов для ряда гормонов в тканях сустава [4,9]. Экспериментальные исследования на животных показали, что в костной ткани височно-нижнечелюстного сустава преобладает экспрессия рецепторов к тиреоидным гормонам [2,10]. Универсальность строения костной ткани крысы и человека основана на однотипности минимальных структурных единиц (пластинок, формирующих остеоны), которые соединены между собой «стержнями», состоящими из протеогликанов [8]. Именно по этому, экспериментальной моделью для изучения изменений в височно-нижнечелюстном суставе при дисгормонозах могут служить лабораторные крысы.

Цель исследования: определить роль гипотиреоза в развитии патологии височно-нижнечелюстного сустава.

Материалы и методы

Нами проведены исследования гистологических препаратов височно-нижнечелюстных сочленений 105 беспородных половозрелых крыс-самцов. Все животные до начала эксперимента были разделены на 3 группы. 1-ю группу составили 35 животных с гипотиреозом на сроке моделирования заболевания 30 дней; во 2-ю группу вошли 35 особей на сроке моделирования патологии 90 дней; контрольная группа была сформирована из 35 здоровых особей. Животные содержались в стандартных условиях вивария, на обычном рационе (приказ Минздрава СССР № 1179 от 10.10.1983 г.; «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» №1045-73 от 06.04.1973 г.). Эксперименты осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Минздрава СССР №742 от 13.11.1984 г.). Модель экспериментального гипотиреоза воспроизводили по методике Л.Г. Чугуновой и соавт. (2001), путем введения через пищевой зонд сечением 4 мм. водно-крахмальной суспензии мерказолила 1 раз в сутки из расчета 10 мг/кг [7].

В процессе эксперимента подопытные становились вялыми, сонными, малоподвижными, их вес существенно увеличился. На спинке в области позвоночника появилась очаговая аллопеция, которая увеличивалась в соответствие с продолжительностью эксперимента.

После эвтаназии животных, проводили декаптацию, сагиттальные распилы голов фиксировали, декальцинировали и изготавливали срезы в трансверсальной плоскости, толщиной 5-10 микрон. Окрашивали срезы гематоксилин-эозином.

Морфометрические исследования проводили с помощью компьютерной системы анализа цветного изображения «Мекос-1». Для исследования были определены следующие структурные элементы: ширина суставной головки, толщина аналога суставного диска, толщина хряща суставной головки мышечкового отростка, диаметр зрелого хондроцита, поперечный размер костной балки, диаметр кровеносного сосуда, толщина сосудистой стенки.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Biostat» (версия 4.03, 1998), по

критерию достоверности Стьюдента. Результаты представлены как $M \pm SD$, где M — выборочное среднее, SD — стандартное отклонение. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [3].

Результаты и обсуждение

При исследовании гистологических препаратов выявлена отличительная особенность в строении височно-нижнечелюстного сустава у крыс, а именно, отсутствие в нем диска. Вместо него между суставными поверхностями располагается продольный пучок плотной волокнистой соединительной ткани равномерной толщины. Известно, что образование плотной волокнистой соединительной ткани стимулируется в зонах, испытывающих усиленные нагрузки и чрезмерное натяжение. Это дает нам основание считать данное анатомическое образование суставным диском.

Установлено, что у здоровых животных поверхность головки мышелка и суставной ямки покрыты гиалиновой хрящевой тканью равномерной толщины. Суставной хрящ не имеет надхрящницы и представлен тремя зонами: поверхностной, промежуточной и базальной. В поверхностной зоне располагаются мелкие, уплощенные, малоспециализированные хондроциты, длинная ось которых направлена вдоль поверхности хряща. В промежуточной зоне округлые, зрелые хондроциты образуют изогенные группы. Количество групп увеличивается по направлению к костной ткани. Базальная зона разделена базофильной линией на два равномерных слоя: некальцинированный и кальцинированный.

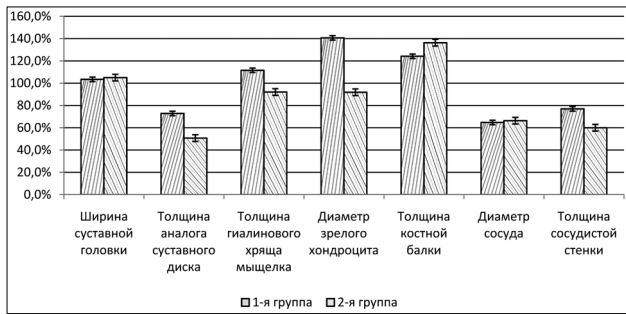
За гиалиновым хрящом располагается костная ткань, образованная костными балками, которые имеют направление по продольной оси мышелка. Между трабекулами имеется большое количество полнокровных сосудов.

При экспериментальном гипотиреозе, на сроке моделирования заболевания 30 дней (1-я группа), отмечается незначительное уплощение и расширение суставной головки в передне-заднем направлении на 3,5% ($p \leq 0,001$). Суставная щель значительно расширена на 127,7% ($p \leq 0,001$), чему, возможно способствовало истончение суставного диска на 27,1% ($p \leq 0,001$), в 23% случаев отмечается его разрыв. Слой гиалинового хряща суставной головки, напротив, утолщен на 11,6% ($p \leq 0,001$) за счет вакуольной дистрофии хондроцитов, расположенных в зоне зрелого хряща. Клетки набухли, превратились в пузырчатые хондроциты, их ядро располагается по периферии и диаметр клеток увеличился на 40,1% ($p \leq 0,001$).

Костные трабекулы головки мышелка существенно утолщены на 24,2% ($p \leq 0,001$), образуя грубопетлистую сеть. Кровеносные сосуды запустевшие, спавшиеся, их диаметр уменьшен на 35,2% ($p \leq 0,01$), также наблюдается истончение их стенок на 23,1% ($p \leq 0,001$). В отдельных участках, в области сосудов, обнаружено отложение пигмента гемосидерина, что по нашему мнению, связано с повышенной проницаемостью сосудистой стенки, и косвенно подтверждает отек тканей.

Динамика изменений морфометрических показателей тканей элементов височно-нижнечелюстного сустава представлена на рис. 1.

Через 90 дней эксперимента (2-я группа) ремоделирование костной ткани мышечкового отростка значительно изменяется. Более очевидны нарушения процессов энхондрального костеобразования. Головка мышечкового отростка нижней челюсти деформирована (уплощена), поверхность ее не ровная. Поперечный размер мышелка увеличен на 3,5% ($p \leq 0,001$), по сравнению с контролем и на 1,5% ($p \leq 0,05$), по сравнению



Примечание. Значения контрольной группы приняты за 100%.

Рис. 1. Динамика изменений показателей костной ткани элементов височно-нижнечелюстного сустава

с 1-ой группой. Толщина суставного диска снижена на 49,2% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем и достоверно снижена по сравнению с 1-й группой. Толщина гиалинового хряща, покрывающего головку сустава, меньше показателей контрольной группы на 7,9% ($p \leq 0,001$) и 1-й группы на 17,4% ($p \leq 0,01$). Возможно, это связано с истончением промежуточной зоны хряща, содержащей зрелые хондроциты, диаметр которых уменьшен на 8,1% ($p \leq 0,01$) при сравнении как с контролем, так и с 1-й группой — на 34,7% ($p \leq 0,001$). Изогенных групп значительно меньше. Зона «монетных столбиков» отсутствует, что является еще одной отличительной осо-

бенностью строения суставного хряща крыс. В базальной зоне хряща кальцинированный слой существенно шире некальцинированного. Четко прослеживается базофильная линия.

Исследуя костную ткань мыщелка, нами установлено, что костные трабекулы расширены на 36,3% ($p \leq 0,05$) по сравнению с данными контрольной и на 9,8% ($p \leq 0,001$) при сравнении с показателями 1-й группы, практически сливаются между собой. Количество и диаметр кровеносных сосудов уменьшен на 33,6% ($p \leq 0,001$) по сравнению с контролем, просвет их, большей частью спавшийся. Толщина сосудистой стенки так же достоверно уменьшена на 49,2% ($p \leq 0,01$) при сравнении с показателями контроля и на 21,9% ($p \leq 0,01$) при сравнении с 1-й группой.

Таким образом, суставной диск представлен пучком плотной волокнистой соединительной ткани и расположен продольно относительно головки мыщелкового отростка височно-нижнечелюстного сустава крысы.

Нарушение процессов энхондрального костеобразования в элементах височно-нижнечелюстного сустава при экспериментальном гипотиреозе, приводит к уменьшению количества сосудистых элементов, утолщению костных балок, которые сливаются между собой, образуя грубопетлистую сеть. Данные изменения сопровождаются деформацией головки мыщелкового отростка, что свидетельствует о возникновении деформирующего остеоартроза сустава.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безруков В.М. Заболевания височно-нижнечелюстного сустава. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 48 с.
2. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Современные представления о действии тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона на костную ткань. // Проблемы эндокринологии. — 2006. — Т.52. № 2. — С. 48-54.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
2. Корнилов Н.В., Аврунин А.С. Адаптационные процессы в органах скелета. — СПб.: МОСАР АВ, 2001. — 269 с.
3. Лобанов С.В., Лопатина Д.В. Клинический опыт применения гиалуроновой кислоты в комплексном лечении больных с деформирующим остеоартрозом суставов // Русский медицинский журнал. — 2010. — №11. — С. 756-758.
4. Мельниченко Г.А., Моргунова Т.Б. Поражение суставов при гипотиреозе // Клиническая геронтология. — 2009. — № 2. — С 55-58.
4. Чугунова Л.Г., Рябков А.Н., Савилов К.В. Способ моделирования гипотиреоза — Рязань: Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, патент Российской Федерации №2165648, 2001.
4. Sauren Y., Mierement R., Groot C. An electron microscopic study on the presence of proteoglycans in the mineralized matrix of rat and human compact lamellar bone // Anat. Rec. — 1992. — Vol.232. № 1. — P. 36-44.
4. Tanaka M., Ejiri S., Kohnol S. Region-specific Bone Mass Changes in Rat Mandibular Condyle Following Ovariectomy. // J. Dent. Res. — 2000. — Vol. 79. № 1. — P. 1901-1913.
5. Williams A.J., Barnard J.C. Thyroid Hormones Regulate Fibroblast Growth Factor Receptor Signaling during Chondrogenesis. // Endocrinology. — 2005. — №12. — P. 5568-5580.

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

Щеглакова Галина Юрьевна — ассистент кафедры;

Писаревский Юрий Леонидович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой;

Бабичев Юрий Иванович — к.м.н., ассистент кафедры.

© ГОРИНА А.С., КОЛЕСНИЧЕНКО Л.С. — 2011

УДК 577.112.3:616.89

АМИНОКИСЛОТЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ И МОЧИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ АСПЕРГЕРА

Анна Сергеевна Горина¹, Лариса Станиславовна Колесниченко²

(¹Sick Children Hospital, Research Institute 555 University Ave., Toronto, ON M5G — M.J. Haddad, President;

²Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра химии, зав. — д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко)

Резюме. В сыворотке крови детей с синдромом Аспергера, независимо от состояния, повышались концентрации аргинина, таурина, глутамата, пролина, цистеина и аспартата и снижалась концентрация метионина. Только в стабильном состоянии повышалось содержание лизина. Только при ухудшении состояния повышались концентрации аспарагина, глутамина и глицина и понижалось содержание серина, β-аланина и тирозина. При ухудшении состояния изменения в концентрации аминокислот были более выражены, чем в стабильном состоянии. Была изменена экскреция аминокислот в мочу. Изменения затрагивали преимущественно аминокислоты, транспортируемые системами X-AG-, β и γ+, а при ухудшении состояния также системы A/ASC. Анализ изменений уровней аминокислот в сыворотке крови позволяет предположить дисбаланс возбуждающих и тормозных нейромедиаторов, а также нарушения белкового питания.

Ключевые слова: синдром Аспергера, ранний детский аутизм, аминокислоты, нейромедиаторы, сыворотка, моча.

SERUM AND URINARY AMINO ACIDS IN CHILDREN WITH ASPERGER SYNDROME

A.S. Gorina¹, L.S. Kolesnichenko²

(1Sick Children Hospital, Research Institute 555 University Ave., Toronto, ON M5G; 2Irkutsk State Medical University)

Summary. In serum of children with Asperger syndrome, independently on their condition, an increase in arginine, taurine, glutamate, proline, cysteine and aspartate and a decrease in methionine was observed. Lysine was elevated only in stable condition. Elevation in asparagine, glutamine and glycine and decrease in serine, β -alanine and tyrosine occurred only in aggravated condition. Changes in amino acids concentrations were more pronounced in aggravated condition than in stable condition. Urinary excretion of amino acids was altered. The changes involved predominantly amino acids transported by X-AG-, β and γ systems and in aggravated condition also by A/ASC systems. Analysis of changes in serum amino acids suggests a disbalance between excitatory and inhibitory neurotransmitters as well as a disturbance in protein nutrition.

Key words: Asperger syndrome, early childhood autism, amino acids, neurotransmitters, serum, urine.

Синдром Аспергера — общее расстройство развития (группа F84.5 по МКБ-10), характеризующееся качественным затруднением социальных взаимодействий (включая отсутствие эмоциональной взаимности), а также ограниченными, повторяющимися и стереотипными моторными движениями и шаблонами поведения, интересов и занятий. В отличие от синдрома Каннера, при синдроме Аспергера отсутствует клинически значимая задержка познавательного развития, развития речи, соответствующих возрасту навыков самообслуживания и адаптивного поведения (исключая социальные взаимодействия).

Встречаемость синдрома Аспергера среди детей школьного возраста оценивается по крайней мере как 0,3-0,4% или около 0,7% с учетом спорных случаев, до 50 % имеющих синдром Аспергера не диагностируются [14]. Синдром Аспергера, как и другие расстройства аутистического спектра, чаще встречается среди лиц мужского пола (75-80% случаев).

Аминокислоты играют важную роль в функционировании организма, как материал для синтеза белков, так и источник разнообразных метаболитов, в том числе нейромедиаторов. Кроме того, многие аминокислоты сами являются нейромедиаторами. Нарушения баланса аминокислот в биологических жидкостях происходят из-за нарушений поступления аминокислот из пищеварительной системы в кровь, метаболизма аминокислот в крови, поступления аминокислот в нервную систему через гематоэнцефалический барьер и метаболизма аминокислот в нервной системе. Результатом могут быть недостаточные или избыточные уровни нейромедиаторов (серотонина, дофамина, норадреналина, ГАМК, глицина, аспартата, глутамата и таурина) и зависящие от этого нейробиологические нарушения.

Связь между аномальным метаболизмом аминокислот и аутистическими расстройствами предполагалась давно

и большинство исследований свидетельствует о наличии таких изменений при аутизме. Однако литературные данные очень противоречивы, и анализ состояний различной степени тяжести как правило не проводится.

Цель настоящей работы — проанализировать связь между профилем аминокислот и тяжестью состояния при синдроме Аспергера у детей. Для этого измерялось содержание аминокислот в сыворотке крови и мочи у детей с синдромом Аспергера в стабильном состоянии и при его ухудшении.

Таблица 1

Изменения в уровне аминокислот в сыворотке крови при синдроме Аспергера, $M \pm m$. Аминокислоты сгруппированы по транспортным системам

Транспортные системы аминокислот	Нейромедиаторная функция	Сыворотка (мкмоль/л) ^a			
		Контроль N=150	Стабильное состояние N=42	Ухудшение состояния N=42	
A/ASC	Аланин	374,88±11,83	363,82±17,56	388,06±19,77	
	Аспарагин	52,08±1,00	54,41±2,82	66,06±3,44***	
	Глутамин	453,36±9,27	492,36±20,52	694,94±29,66***	
	Метионин	24,03±0,56	16,64±1,02***	7,27±0,46***	
	Серин	116,39±2,28	126,63±7,55	70,13±2,46***	
	Треонин	82,39±2,29	92,54±5,87	91,75±3,72	
	Цистеин	ТормНейр	75,49±1,69	83,92±4,41*	117,13±6,34***
	СУММАРНО	1178,62±15,51	1230,32±29,14	1435,33±36,65***	
β	β -аланин	35,12±0,87	32,28±1,77	24,13±1,30***	
	Таурин	ТормНейр	119,62±3,37	138,08±7,23*	362,75±14,12***
	СУММАРНО	154,74±3,48	170,36±7,44*	386,88±14,18***	
Gly	Глицин	ТормНейр	252,79±5,94	281,79±14,04*	306,31±10,11***
L	Валин		257,59±5,17	252,03±10,96	257,19±10,39
	Изолейцин		92,23±2,43	101,76±5,50	93,94±3,50
	Лейцин		187,79±4,22	196,00±10,38	177,31±7,45
	Тирозин	пВозбНейр	80,23±2,18	84,96±3,94	125,81±7,62***
	Триптофан	пВозбНейр	80,07±2,21	77,92±3,80	76,19±3,55
	Фенилаланин	предшТир	68,18±1,52	67,79±3,42	67,13±2,88
	СУММАРНО	766,09±7,9	780,46±17,32	797,56±15,95	
X _{AG} ⁻	Аспартат	ВозбНейр	21,70±0,42	25,13±1,48**	69,00±2,21***
	Глутамат	ВозбНейр	78,22±2,22	90,69±4,71*	114,88±3,47***
	СУММАРНО	99,92±2,26	115,82±4,94**	183,88±4,12***	
γ	Аргинин	предшНО	91,53±2,58	121,67±6,85***	222,25±8,79***
	Гистидин		90,32±3,05	98,46±4,86	97,63±4,69
	Лизин		137,28±3,43	153,85±8,79*	128,25±6,16
	Орнитин		65,65±2,22	68,28±3,30	68,31±4,37
	СУММАРНО		384,78±5,71	442,26±12,6***	516,44±12,5***
Pro	Пролин		147,84±4,77	171,54±10,77*	213,19±10,01***
	ГАМК	пТрмНейр	0,41±0,01	0,40±0,02	0,40±0,01

Примечание: Значимость отличий от контроля: * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$;

*** — $P < 0,001$. ТормНейр — Тормозной нейромедиатор, пВозбНейр — Предшественник возбуждающих нейромедиаторов, предшТир — Предшественник тирозина, ВозбНейр — Возбуждающий нейромедиатор, предшНО — Предшественник NO, пТрмНейр — Преимущественно тормозной нейромедиатор. ^a — Концентрация ГАМК в нмоль/л.

Материалы и методы

Было обследовано 42 ребенка с синдромом Аспергера в возрасте от трех до семи лет из детского областного реабилитационного центра и клиники нервных болезней института педиатрии и репродукции человека ВСНЦ СО РАМН и клиники медицинского факультета университета Генриха Гейне (Дюссельдорф, Германия). Диагноз в исследуемой группе определялся с использованием критериев международной классификации психических заболеваний МКБ-10 для диагностики аутичного расстройства у детей. Ухудшение состояния при синдроме Аспергера определялось как грубые, достаточно стойкие аффективные нарушения настроения, повышенное моторное возбуждение, агрессия, нарушение внимания, способности к обучению и сна, а также аномальные изменения аппетита. Во всех вариантах в периоде ухудшения не происходит продвижения в психическом развитии или темп его крайне замедлен. Группу контроля составили 150 детей. Проводился перекрестный анализ проб крови, отобранных в России и Германии, с применением двойного слепого метода, в целях повышения качества анализов и воспроизводимости результатов исследований. Пробы, отобранные у пациентов в России, отправлялись замороженными при низкой температуре, в Германию и анализировались в клинике медицинского факультета университета Генриха Гейне (Дюссельдорф). Пробы, отобранные у пациентов в Германии, аналогичным образом, отправлялись для анализа в Россию. Исследования проводились в течение 5 лет и были завершены в конце 2002 г. Исследования были проведены с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм, в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол исследований был одобрен на заседаниях комитетов по биоэтике Восточно-Сибирского научного центра РАМН и медицинского факультета университета Генриха Гейне (Дюссельдорф, Германия).

Для исследования содержания аминокислот венозная кровь собиралась утром натощак в две пробирки (для получения сыворотки), моча — в течение суток в стерильные контейнеры из темного стекла. Полученные образцы подвергались стандартной обработке и хранению (при -70°C). Триптофан и его метаболиты разделялись на системе высокопроизводительной жидкостной хроматографии с включением колонок (HPLC-725 CAII; Tosoh Corp, Japan) и измерялись методом селективной флуориметрической детекции с использованием флуорометра Шимадзу RF-10AXL. Использовались реактивы

фирм Beckman и Sigma. Анализ производился согласно Биркрофту с соавторами [2].

Использовались реактивы и контрольные материалы фирм Beckman и Sigma. Данные представлялись как среднее \pm стандартная ошибка. Для сравнения средних применялся критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Сыворотка крови

При исследовании сыворотки крови у детей, находящихся в стабильном состоянии (табл. 1) значительно повышен аргинин (на 33%), в меньшей степени аспарат (на 16%), глутамат (на 16%), пролин (на 16%), таурин (на 15%), лизин (на 12%), цистеин (на 11%), глицин (на 11%), а также понижен метионин (на 31%). В целом повышены суммы аминокислот транспортных систем β (на 10%), X-AG— (на 16%) и у+ (на 15%).

При ухудшении состояния наблюдалось значительное повышение содержания аспартата (на 218%), таурина (на 203%), аргинина (на 143%), цистеина (на 55%), глутамина (на 53%), глутамата (на 47%), пролина (на 44%), глицина (на 21%), аспарагина (на 27%). Содержание метионина было значительно снижено, на 70%. Кроме того, была снижены концентрации серина (на 40%), бета-аланина (на 31%) и тирозина (на 17%). В

Таблица 2

Изменения в уровне аминокислот в моче при синдроме Аспергера, $M \pm m$. Аминокислоты сгруппированы по транспортным системам

Транспортные системы аминокислот	Аминокислота	Нейромедиаторная функция	Моча (мкмоль/л)		
			Контроль	Стабильное состояние	Ухудшение состояния
			N=150	N=42	N=42
A/ASC	Аланин		244,70 \pm 4,36	239,90 \pm 11,33	238,50 \pm 11,53
	Аспарагин		46,53 \pm 1,17	48,18 \pm 2,57	36,81 \pm 2,05***
	Глутамин		716,39 \pm 17,58	720,74 \pm 40,63	718,56 \pm 31,6
	Метионин		29,89 \pm 0,81	33,05 \pm 1,55	16,13 \pm 0,71***
	Серин		149,00 \pm 3,36	143,74 \pm 6,03	123,94 \pm 5,18***
	Треонин		93,36 \pm 2,70	93,74 \pm 3,82	92,38 \pm 3,09
	Цистеин	ТормНейр	144,58 \pm 2,90	141,46 \pm 7,00	145,19 \pm 6,52
СУММАРНО			1424,45\pm18,9	1420,82\pm43,45	1371,50\pm34,86
β	β -аланин		31,01 \pm 1,00	29,64 \pm 1,73	34,63 \pm 1,18
	Таурин	ТормНейр	74,53 \pm 1,86	98,64 \pm 3,36***	99,94 \pm 4,53***
	СУММАРНО		105,53\pm2,11	128,28\pm3,78***	134,56\pm4,68***
Gly	Глицин	ТормНейр	588,18 \pm 12,58	614,59 \pm 26,7	557,06 \pm 30,71
L	Валин		49,79 \pm 1,60	52,72 \pm 2,90	45,94 \pm 1,60
	Изолейцин		42,60 \pm 1,19	43,95 \pm 2,54	39,69 \pm 1,44
	Лейцин		61,93 \pm 1,56	61,49 \pm 3,41	60,38 \pm 3,12
	Тирозин	пВозбНейр	73,65 \pm 1,96	75,46 \pm 2,86	70,75 \pm 4,16
	Триптофан	пВозбНейр	163,03 \pm 4,03	165,87 \pm 5,9	166,55 \pm 6,34
	Фенилаланин	предшТир	31,01 \pm 0,72	28,23 \pm 1,09	29,44 \pm 1,23
	СУММАРНО		422,01\pm5,20	427,72\pm8,40	412,69\pm8,57
X _{AG} -	Аспарат	ВозбНейр	43,31 \pm 1,02	39,08 \pm 2,43	66,06 \pm 3,32***
	Глутамат	ВозбНейр	120,01 \pm 2,64	124,69 \pm 5,16	127,94 \pm 6,45
	СУММАРНО		163,32\pm2,83	163,77\pm5,71	194,00\pm7,26***
у+	Аргинин	предшNO	31,91 \pm 0,61	32,77 \pm 2,00	26,13 \pm 1,04***
	Гистидин		494,43 \pm 11,62	491,82 \pm 22,75	491,44 \pm 22,20
	Лизин		101,31 \pm 2,59	103,15 \pm 5,45	107,25 \pm 6,42
	Орнитин		35,81 \pm 0,82	34,97 \pm 1,38	34,19 \pm 1,72
	СУММАРНО		663,46 \pm 11,95	662,72 \pm 23,52	659 \pm 23,20
	Пролин		33,43 \pm 0,98	35,00 \pm 1,71	42,25 \pm 1,49***

Примечание: Значимость отличий от контроля: * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$;

*** — $p < 0,001$. ТормНейр — Тормозной нейромедиатор, пВозбНейр — Предшественник возбуждающих нейромедиаторов, предшТир — Предшественник тирозина, ВозбНейр — Возбуждающий нейромедиатор, предшNO — Предшественник NO, пТрмНейр — Преимущественно тормозной нейромедиатор.

целом повышены суммы аминокислот транспортных систем A/ASC (на 22%), β (на 150%), X-AG— (на 84%) и у+ (на 34%).

Моча

Анализ мочи у детей в стабильном состоянии (табл. 2) показал значительное повышение таурина (на 32%), что обусловило повышение суммы аминокислот транспортной системы β (на 22%). При ухудшении состояния значительно повышены содержание таурина (на 34%), аспартата (на 53%) и пролина (на 26%). Значительно понижены концентрации аспарагина (на 21%), метионина (на 46%), серина (на 17%) и аргинина (на 18%). В целом были повышены суммы аминокислот по транспортным системам β (на 28%) и X-AG— (на 19%).

Анализ изменений уровня аминокислот в сыворотке и моче у детей с ранним детским аутизмом (синдром Аспергера) показал, что в сыворотке крови, как в стабильном нервно-психическом состоянии, так и при ухудшении состояния происходит повышение концентраций аргинина, таурина, глутамата, аспартата, пролина и цистеина и снижение концентрации метионина, однако в стабильном состоянии только повышение аргинина и понижение метионина превышали по амплитуде 30%. При ухудшении состояния упомянутые изменения, наблюдавшиеся в стабильном состоянии, были значительно более выражены; кроме того, повышались концентрации аспарагина, глутамина и глицина и снижалось содержание серина, β -аланина и тирозина. Наиболее сильно изменялись концентрации аспартата, аргинина, таурина и метионина. Изменения затрагивали преимущественно аминокислоты, транспортируемые системами X-AG-, β и у+, а при ухудшении состояния также системы A/ASC.

Изменения в моче в стабильном состоянии согласуются с изменениями в крови только в отношении повышения концентрации таурина. При ухудшении состояния, изменения в моче отражают часть изменений в крови (повышение аспартата, пролина и таурина и понижение метионина и серина), но в значительно более ослабленном виде. Кроме того, понижается экскреция аспарагина, в противоположность повышению его содержания в крови.

Аминокислоты и продукты их метаболизма могут выполнять роль нейромедиаторов в нервной системе. Так, тирозин — источник L-DOPA, дофамина, норадреналина и адреналина, а триптофан — предшественник серотонина [9]. Глутамат и аспарат являются возбуждающими нейромедиаторами; кроме того, глутамат — источник ГАМК, основного тормозного нейромедиатора в мозге млекопитающих [5]. Глицин и таурин также являются тормозными нейромедиаторами. Одна из серусодержащих аминокислот, цистеин, оказывает тормозящее действие на нервную систему, и его избыток может оказывать успокаивающее действие на детей с аутизмом [6]. С другой стороны, дефицит серусодержащих аминокислот (таких, как метионин и цистеин) может быть признаком хронической дисфункции пищеварения, с последующим дисбактериозом, нарушением

всасывания и обмена серусодержащих аминокислот, а также пониженной устойчивостью к оксидативному стрессу [8, 10].

Аминокислоты транспортируются через гематоэнцефалический барьер из крови в мозг с помощью нескольких транспортных систем. L-система транспортирует большие нейтральные аминокислоты (неполярные и ароматические), A/ASC — система — малые нейтральные аминокислоты (преимущественно полярные), у+ система — положительно заряженные аминокислоты, β система — таурин и β -аланин [12]. Изменение уровня аминокислот в крови способно нарушить баланс аминокислот, конкурирующих за одну и ту же транспортную систему, так как избыток одной аминокислоты может помешать транспорту другой.

Полученные нами результаты согласуются с некоторыми данными [13], в том числе при синдроме Аспергера [1]. Повышение содержания глутамата и таурина особенно выражены при ухудшении состояния, что согласуется с данными о положительной корреляции между их содержанием и тяжестью аутистического расстройства [13]. Повышение глицина находится в соответствии с результатами [4], а повышение аспартата и таурина — с данными [11]. В целом наши результаты подтверждают представление о дисрегуляции возбуждающих и тормозных систем аминокислотной нейротрансмиссии [3]. Понижение концентрации метионина и тирозина сыворотки согласуется с некоторыми данными литературы [8] и может быть объяснено нарушениями белкового питания, которые отмечаются при аутистических расстройствах [7]. В свою очередь, понижение концентрации тирозина при ухудшении состояния может приводить к нарушению синтеза катехоламинов. Упомянутые изменения в профиле аминокислоты сыворотки были особенно выражены при ухудшении состояния, что может частично объяснять аффективные расстройства у детей с синдромом Аспергера: грубые нарушения стабильности настроения, повышенное моторное возбуждение и агрессия, нарушение внимания и способности к обучению, нарушение сна и аномальные изменения аппетита.

Таким образом, у детей с ранним детским аутизмом при синдроме Аспергера обнаружено изменение в сыворотке крови уровней аминокислот, принадлежащих к нескольким транспортным системам (прежде всего A/ASC, X-AG-, beta, у+). При ухудшении состояния изменения, наблюдавшиеся в стабильном состоянии усиливались и обнаруживались изменения в уровне других аминокислот. Результаты могут быть интерпретированы как возможное нарушение баланса аминокислот, имеющих нейромедиаторные функции: аспартата и глутамата — медиаторов возбуждающей нейротрансмиссии, таурина, глицина и цистеина — медиаторов тормозной нейротрансмиссии. Недостаток метионина и тирозина может быть индикатором нарушения белкового питания, а недостаток тирозина, кроме того, — возможным фактором нарушения когнитивных функций при ухудшении состояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aldred S., Moore K.M., Fitzgerald M., Waring R.H. Plasma amino acid levels in children with autism and their families. // *J Autism Dev. Disord.* — 2003. — Vol. 33(1). — P. 93-97.
2. Bearcroft C.P., Farthing M.J.G., Perret D. Determination of 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxyindoleacetic acid and tryptophan in plasma and urine by HPLC with fluorimetric detection. // *Biomed. Chromatogr.* — 1995. — Vol. 9. — P. 23-27.
3. Blaylock R.L., Strunecka A. Immune-glutamatergic dysfunction as a central mechanism of the autism spectrum disorders. // *Curr. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 16(2). — P. 157-170.
4. Castejon O., Marcano De Hidalgo A., Castejon O.J.H.V., et al. [Imbalance of plasma amino acids in patients with autism and subjects with attention deficit/hyperactivity disorder]. Desequilibrio de aminoacidos plasmaticos en pacientes autistas y ensujetos con trastorno de deficit de atencion con hiperactividad. // *Revista De Neurologia.* — 2001. — Vol. 33(5). — P. 401-408.
5. Cohen B.I. GABA-transaminase, the liver and infantile autism. // *Med. Hypotheses.* — 2001. — Vol. 57(6). — P. 673-674.
6. Connors S.L., Crowell D. E. Secretin and autism: the role of cysteine. // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 38(7). — P. 795-796.
7. Evans C., Dunstan R.H., Rothkirch T., et al. Altered amino acid excretion in children with autism. // *Nutr. Neurosci.* — 2008. — Vol. 11(1). — P. 9-17.
8. James S.J., Melnyk S., Jernigan S., et al. Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism. // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* — 2006. — Vol. 5(8). — P. 947-956.
9. Kaluzna-Czaplinska J., Michalska M., Rynkowski J. Determination of tryptophan in urine of autistic and healthy

children by gas chromatography/mass spectrometry. // *Med Sci Monit.* — 2010. — Vol. 16(10). — CR488-492.

10. *Main P.A., Angley M.T., Thomas P., et al.* Folate and methionine metabolism in autism: a systematic review. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2010. — Vol. 91(6). — P. 1598-1620.

11. *Moreno H., Borjas L., Arrieta A., et al.* Clinical heterogeneity of the autistic syndrome: a study of 60 families // *Invest Clin.* — 1992. — Vol. 33(1). — P. 13-31.

12. *Ohtsuki S., Terasaki T.* Contribution of carrier-mediated transport systems to the blood-brain barrier as a supporting

and protecting interface for the brain; importance for CNS drug discovery and development. // *Pharm. Res.* — 2007. — Vol. 24(9). — P. 1745-1758.

13. *Shinohe A., Hashimoto K., Nakamura K., et al.* Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 30(8). — P. 1472-1477.

14. *Stewart M.E., Barnard L., Pearson J., et al.* Presentation of depression in autism and Asperger syndrome: a review. // *Autism.* — 2006. — Vol. 10(1). — P. 103-116.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: kolesnichenkols@mail.ru

Колесниченко Лариса Станиславовна — заведующая кафедрой химии, профессор, д.м.н.;

Горина Анна Сергеевна — к.б.н., научный сотрудник Sick Children Hospital, Research Institute, Toronto, ON M5G Canada, 555 University Ave,

© ТЫЖИГИРОВА В.В., ЛАПШИНА М.П. — 2011

УДК 615.2:616-073.524

ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИФЕНГИДРАМИНА ГИДРОХЛОРИДА В ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ АНТИГРИППИН-АНВИ

Валентина Викторовна Тыжигирова, Марина Павловна Лапшина

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, зав. — д.х.н., проф. Е.А. Илларионова)

Резюме. Разработана фотометрическая методика определения дифенгидрамина гидрохлорида в капсулах Антигриппин-АНВИ, основанная на реакции лекарственного вещества с кислотным красителем бромтимоловым синим. Изучены оптимальные условия образования окрашенного комплекса и его спектральные характеристики. Установлена линейность методики в диапазоне концентраций 50-100 мкг/мл (коэффициент корреляции 0,9981). Методика не отягощена систематической ошибкой, коэффициент вариации не превышает 2%, что подтверждает валидность предлагаемой методики.

Ключевые слова: дифенгидрамина гидрохлорид, фотометрическое определение, бромтимоловый синий, валидация.

PHOTOMETRIC DEFINITION OF DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE IN A MEDICAL PRODUCT ANTIGRIPPIN-ANVI

V.V. Tyzhigirova, M.P. Lapshina
(Irkutsk State Medical University)

Summary. The photometric technique of definition Diphenhydramine hydrochloride in capsules Antigrippin-ANVI based on reaction of medicinal substance with acid dye Bromothymol blue has been developed. Optimum conditions of formation of the painted complex and its spectral characteristics have been studied. Linearity of the technique in a range of concentration of 50-100 mkg/ml has been established (correlation coefficient is 0,9981). The results do not have systematic fault, the coefficient of a variation does not exceed 2% that confirms a validity of technique.

Key words: diphenhydramine hydrochloride, photometric definition, bromothymol blue, validation.

Комбинированный лекарственный препарат Антигриппин-АНВИ применяется в качестве симптоматического средства для лечения гриппа и ОРВИ у взрослых. Препарат выпускается в форме капсул А и Б. В состав капсул А входят лекарственные вещества: аскорбиновая кислота 300 мг, ацетилсалициловая кислота 250 мг, рутозид 20 мг; капсул Б — метамизол натрия 250 мг, кальция глюконат 100 мг, дифенгидрамина гидрохлорид 20 мг. Разделение компонентов по двум разным капсулам позволяет избежать фармацевтическую несовместимость аскорбиновой и ацетилсалициловой кислот с дифенгидрамина гидрохлоридом и существенно продлить срок годности лекарственного препарата.

В соответствии с нормативной документацией (НД) количественное определение компонентов капсул проводится в основном химическим методом [4]. Выбор химического метода не вызывает сомнения, так как его достоинства общезвестны. Метод является абсолютным, не требует сравнения со стандартными образцами. Кроме того, химические методы экспрессны, просты в исполнении, экономичны. Поэтому применение химических методов в анализе макрокомпонентов лекарственного препарата вполне обосновано.

Однако методика количественного определения дифенгидрамина гидрохлорида, содержащегося в лекарственном препарате в микроколичествах (20 мг), требу-

ет совершенствования. Она недостаточно чувствительна и специфична. Кроме того, определение проводится не по активной части молекулы дифенгидрамина, а по иону хлора аргентометрическим методом с использованием бромфенолового синего в качестве индикатора. Метрологическая оценка методики на модельных смесях показала, что она отягощена систематической ошибкой, завышающей результаты анализа (табл. 2, 3). Об этом свидетельствует критерий Стьюдента: вычисленное значение ($t_{\text{выч}}=2,47$) больше табличного ($t_{\text{таб}}=2,36$). Источником систематической погрешности, как установлено нами, являются сопутствующие компоненты — метамизол натрия и кальция глюконат, которые мешают фиксированию точки конца титрования вблизи точки эквивалентности.

Цель настоящего исследования заключалась в разработке новой методики количественного определения дифенгидрамина гидрохлорида в капсулах Антигриппин-АНВИ фотометрическим методом.

Материалы и методы

В работе использовали фармацевтическую субстанцию дифенгидрамина гидрохлорида, удовлетворяющую требованиям НД [5]. Титрованный раствор серебра нитрата, индикаторы и реактивы готовили и стандартизо-

вали в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи [1]. Для разработки методики использовали высокочувствительный фотометрический метод. Оптическую плотность растворов регистрировали на спектрофотометре СФ-26 и фотоколориметре КФК-2. Величину рН буферных растворов измеряли с помощью универсального иономера ЭВ-74. Валидность разработанной методики устанавливали в соответствии с требованиями ОФС «Валидация аналитических методик» [3].

Результаты и обсуждение

Была изучена возможность анализа дифенгидрамина гидрохлорида непосредственно в УФ области спектра после извлечения его в хлороформ. Проведенные исследования показали, что определению мешает входящий в состав лекарственного препарата метамизол натрия. В связи с данным обстоятельством исследования проводили в видимой области спектра после переведения дифенгидрамина в окрашенное соединение. В качестве цветореагента был выбран кислотный краситель бромтимоловый синий, образующий с дифенгидрамино ионный ассоциат. Последний хорошо экстрагируется хлороформом и окрашивает его в интенсивный желтый цвет. Спектр поглощения окрашенного продукта имеет максимум при длине волны 412 ± 2 нм. Молярный коэффициент поглощения составляет $1,52 \cdot 10^3$.

Были изучены условия образования и экстрагирования ионного ассоциата: рН водной фазы, соотношение водной и органической фаз, объем буферного раствора, кратность и время экстракции, влияние сопутствующих компонентов. Как было установлено, дифенгидрамин образует ионный ассоциат в широком интервале значений рН от 5,0 до 8,0. В качестве оптимального был выбран буферный раствор с рН 7,4, при котором в хлороформный слой не извлекается краситель. Это позволило в дальнейшем использовать в качестве раствора сравнения хлороформ.

Изучение времени экстрагирования показало, что максимальная экстракция комплекса достигается в течение 2 минут. Окрашенный комплекс устойчив во времени. Объем буферного раствора должен быть не менее 3 мл, а полнота экстракции окрашенного комплекса достигается при соотношении водной и органической фаз 1:2. Двукратная экстракция по 5 мл хлороформа или однократная экстракция 10 мл хлороформа обеспечивают полное извлечение комплекса. Сопутствующие компоненты — метамизол натрия и кальция глюконат — не взаимодействуют с бромтимоловым синим и не мешают определению.

Проведенные исследования позволили разработать фотометрическую методику определения дифенгидрамина гидрохлорида в капсулах Антигриппин-АНВИ.

Таблица 1

Результаты фотометрического определения дифенгидрамина гидрохлорида в модельных смесях

Взято дифенгидрамина г/х, мкг	Оптическая плотность	Найдено	
		мкг	%
Нижний уровень			
64	0,360	63,82	99,7
64	0,354	62,76	98,1
64	0,366	64,89	101,4
Средний уровень			
80	0,410	79,61	99,5
80	0,418	81,17	101,5
80	0,410	79,61	99,5
Верхний уровень			
96	0,471	94,59	98,5
96	0,482	96,80	100,8
96	0,483	97,00	101,0

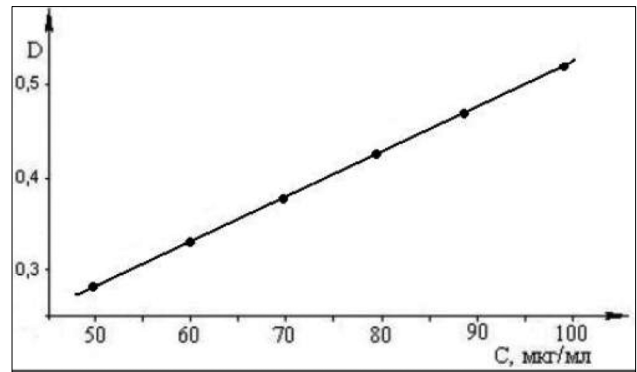


Рис. 1. Зависимость оптической плотности окрашенного комплекса от содержания дифенгидрамина в пробе

Около 0,15 г (точная навеска) содержимого капсул Б помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20-30 мл воды очищенной и взбалтывают в течение 2 минут, доводят содержимое колбы водой до метки, перемешивают и фильтруют через бумажный фильтр, отбрасывая первые порции фильтрата.

1 мл полученного фильтрата переносят в делительную воронку прибавляют 3 мл буферного раствора с рН 7,4, 1 мл 0,04% раствора бромтимолового синего, 10 мл хлороформа, экстрагируют в течение 2 минут. Хлороформное извлечение отделяют и фотометрируют на КФК-2 при 400 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно хлороформа.

Параллельно проводят испытание с 1 мл раствора Б рабочего стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида с содержанием 80 мкг/мл.

Оценку пригодности разработанной методики для аналитических целей проводили посредством процедуры валидации по таким параметрам, как линейность, правильность и сходимости результатов анализа, специфичность, диапазон применения [3].

Для определения линейности готовили модельные смеси лекарственных веществ, входящих в состав капсул Б. Приготовленные модельные смеси с точным содержанием дифенгидрамина гидрохлорида анализировали фотометрическим методом по разработанной методике на шести уровнях концентраций по 3 опыта на каждом в диапазоне от 50 до 100 мкг/мл. Выбранный диапазон концентраций охватывает оптимальное содержание дифенгидрамина гидрохлорида в аликвоте (80 мкг/мл).

Полученные экспериментальные данные обрабатывали методом наименьших квадратов и получали уравнение регрессии: $y = 0,004771 \cdot x + 0,03335$, связывающее оптическую плотность окрашенного ассоциата (y) и содержание дифенгидрамина в пробе (x). Графическая за-

Таблица 2

Результаты определения дифенгидрамина гидрохлорида аргентометрическим методом в модельных смесях

Взято дифенгидрамина г/х, г	Объем титранта, мл	Найдено	
		г	%
Нижний уровень			
0,0160	5,80	0,0169	105,6
0,0160	5,70	0,0166	103,8
0,0160	5,70	0,0166	103,8
Средний уровень			
0,0200	6,96	0,0203	101,5
0,0200	7,06	0,0206	103,0
0,0200	6,96	0,0203	101,5
Верхний уровень			
0,0240	8,16	0,0238	99,2
0,0240	8,36	0,0244	101,7
0,0240	8,36	0,0244	101,7

Таблица 3
Метрологические характеристики методик определения дифенгидрамина гидрохлорида в модельных смесях (n=9, P=95%)

Метод анализа	Метрологические характеристики								
	X _{ср} , %	S	S _{хср}	ΔX _{ср}	RSD, %	t _{выч}	t _{таб}	ε _{ср} , %	δ
Фотометрия	100,0	1,24	0,41	0,98	1,2	0	2,36	0,98	0
Аргентометрия	102,4	2,92	0,97	2,30	2,9	2,47	2,36	2,2	2,4

висимость, описываемая уравнением регрессии, представлена на рисунке 1.

Вычисленный коэффициент корреляции, являющийся критерием линейности, составляет 0,9981. Достаточно высокое значение коэффициента корреляции свидетельствует о выполнении линейности в исследуемом диапазоне концентраций.

Для определения правильности и повторяемости (сходимости) методики строили трёхуровневый эксперимент по 3 опыта на каждом уровне в диапазоне 80-120% от оптимального содержания дифенгидрамина в аликвоте (80 мкг/мл). Исследование проводили на модельных смесях с точным содержанием дифенгидрамина. Результаты анализа представлены в табл. 1.

Параллельно проводили валидационную оценку методики аргентометрического титрования дифенгидрамина гидрохлорида, изложенной в НД [4].

Результаты анализа представлены в табл. 2.

Полученные данные подвергали статистической обработке в соответствии с требованиями ОФС «Статистическая обработка результатов химического эксперимента и биологических испытаний» [2]. Метрологические характеристики приведены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, коэффициент вариации (RSD) для разработанной методики не превышает 2%, что свидетельствует о вполне удовлетворительной сходимости результатов анализа. Аргентометрическая методика отличается худшей сходимостью повторных определений, ее коэффициент вариации составляет 2,9%. Кроме того, она не является правильной, так какотягощена систематической ошибкой (δ=2,4%). Предлагаемая методика свободна от систематической погрешности, для нее реализуется неравенство: $t_{\text{выч}} < t_{\text{таб}}$.

Таким образом, процедура валидации показала, что разработанная фотометрическая методика является пригодной для аналитических целей и может быть рекомендована для оценки качества комбинированного препарата Антигриппин-АНВИ. При испытании методики на двух сериях лекарственного препарата были получены результаты, удовлетворяющие требованиям НД [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея РФ. — XII изд. — М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. — Ч.1. — 704 с.
2. Государственная Фармакопея СССР. Общие методы анализа / МЗ СССР. — XI изд. — М.: Медицина, 1987. — Вып.1. — 336 с.

3. ОФС 42-0113-09. Валидация аналитических методик // Государственная Фармакопея РФ. — 12-е изд. — М.: Медицина, 2010. — Ч.2. — С. 85-87.
4. ФСП 42-0125031200. Антигриппин-АНВИ, капсулы.
5. ФСП 42-0008402503. Димедрол.

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,
тел.: (3952) 24-34-47; e-mail: nojab-irk@mail.ru

Тыжигирова Валентина Викторовна — к.ф.н., доцент; Лапшина Марина Павловна — интерн.

© ФОКИН А.А., ФАЙЗУЛЛИН К.Р. — 2011
УДК 616.133

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА У РАЗЛИЧНЫХ КАТЕГОРИЙ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРОЕ ИШЕМИЧЕСКОЕ НАРУШЕНИЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Алексей Анатольевич Фокин, Константин Рамилевич Файзуллин

(Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования, г. Челябинск, Россия, ректор — д.м.н., проф. А.А. Фокин, кафедра сердечно-сосудистой, торакальной хирургии и трансфузиологии, зав. — д.м.н., проф. А.А. Фокин)

Резюме. Цель исследования: дать сравнительную оценку непосредственным и отдаленным результатам хирургической коррекции критических стенозов сонных артерий у двух групп больных: пациентов с транзиторными ишемическими атаками (ТИА) и пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ). Материал и методы: проведен анализ операций на сонных артериях, выполненных пациентам с ТИА (n=105), и пациентам после ИИ (n=304), за период с 1 января 2004 по 31 декабря 2008 года. Результаты: Частота периоперационного инсульта у пациентов с ИИ была значима (p=0,008) выше и составила 5,6%. Процент повреждения черепных нервов у пациентов с ИИ (16,2%), в 4,2 раза был выше, чем у пациентов с ТИА (3,8%), p<0,001. В отдаленном периоде смертность в группе с ИИ (11,5%) также выше, чем в группе с ТИА (2,9%), p=0,047.

Ключевые слова: степень сосудистой мозговой недостаточности, каротидная эндартеректомия, осложнения, отдаленные результаты.

COMPARISON OF THE SURGICAL PREVENTION EFFICIENCY OF STROKE AT THE VARIOUS CATEGORIES OF PATIENTS WHO HAVE SUFFERED ACUTE ISCHEMIC BRAIN CIRCULATION DISTURBANCE

A.A. Fokin, K.R. Fajzullin

(Ural State Medical Academy of an Additional Education of Chelyabinsk)

Summary. The aim: to give a comparative estimation to the immediate and remote results of the surgical correction of critical stenosis carotid at two groups of patients: the patients with transient ischemic attacks (TIA) and the patients who have suffered an ischemic stroke (IS). **Material and methods:** the analysis of operations on the carotids, executed to patients with TIA (n=105), and to patients after IS (n=304), from January, 1st 2004 to December, 31st, 2008 is carried out. **Results:** Frequency of an intraoperative stroke at patients with IS was significant (P=0,008) above and has made 5, 6 %. The damage percentage cranial nerves at patients with IS (16,2%), was 4,2 times above than at patients with TIA (3,8%), p < 0,001. In the remote period a mortality in group with IS (11, 5%) is also above than in group with TIA against (2,9%), p=0,047.

Key words: the severity distribution of cerebrovascular insufficiency, carotid endarterectomy, complications, remote results.

Среди приоритетных проблем медицины цереброваскулярные заболевания прочно удерживают лидирующие позиции в связи с высокой медико-социальной значимостью. Они стоят на третьем месте среди причин летальности в мире и являются одной из главных причин стойкой инвалидизации населения [1,4]. По различным данным, в 40-50% случаев причиной острых нарушений мозгового кровообращения являются облитерирующие заболевания магистральных артерий головного мозга. [6,7]. Поэтому хирургическая профилактика ишемического инсульта (ИИ) приобретает особое значение. При симптомном течении хронической сосудистой мозговой недостаточности (ХСМН), преимущества хирургической коррекции критических стенозов сонных артерий (СА) перед просто медикаментозным лечением, в настоящее время доказаны и не являются предметом дискуссий [12,15]. Причем успех оперативного лечения зависит от множества факторов, в том числе и от стадии ХСМН. В конце 20 века был опубликован ряд работ, в которых сравнивались результаты хирургического лечения пациентов с транзиторными ишемическими атаками (ТИА) и перенесшими ИИ [14,17]. Однако два наиболее авторитетных исследования (NASCET и ECST) получили противоположные (по этому вопросу) друг другу результаты. Вместе с тем, данные имеющихся систематических обзоров требуют осторожной интерпретации, т.к. очень трудно подвести под общий знаменатель всю статистическую гетерогенность сравниваемых групп [11]. По данным литературы общая частота периперационного инсульта для пациентов с ТИА составляет 2-4,4%, а для пациентов, перенесших ИИ — 2,8-10% [5,6,14,17]. Следует отметить, что за почти 20-летний период, прошедший от момента проведения этих исследований, был накоплен значительный опыт медикаментозной терапии: рутинно стали использоваться статины и антиагреганты, появились новые классы антигипертензивных препаратов. Это нашло отражение в современных руководствах по ведению данных пациентов [10,3], что в свою очередь, должно сказаться на результатах оперативного лечения. Все вышеуказанное заставляет пересмотреть имеющиеся данные.

Цель исследования: дать сравнительную оценку не-

посредственным и отдаленным результатам хирургической коррекции критических стенозов у двух групп больных: пациентов с ТИА и пациентов, перенесших ИИ.

Материалы и методы

Проведен анализ операций на сонных артериях, выполненных пациентам, перенесшим ТИА (n=105), и пациентам, имеющим стойкий неврологический дефицит после ИИ (n=304), за период с 01.01.2004 по 31.12.2008 г. Основанием для выбора именно этих групп сравнения послужили следующие аргументы: 1) пациенты обеих групп перенесли эпизод острой ишемии головного мозга, который проявлялся очаговым мозговым неврологическим дефицитом и различался лишь степенью выраженности и длительностью симптомов; 2) в обеих группах наиболее вероятным был атероэмболический и атеротромботический механизм развития острой ишемии головного мозга, обусловленный стенозирующей атеросклеротической патологией сонных артерий; 3) ТИА является достаточно частым предвестником ишемического инсульта и в случае атеросклеротического поражения сонных артерий эти состояния (ТИА и ИИ) могут рассматриваться как стадии одного патологического процесса. Возраст больных с ТИА колебался от 35 до 71 года, (Me — 58 [51; 66]), после ИИ — от 38 до 76 лет (Me — 59 [51; 68]). В исследование не были включены одномоментные вмешательства на сонных артериях и артериях других сосудистых бассейнов. Все прооперированные больные имели гемодинамически значимые стенозы сонных артерий (СА) (60% и более), обусловленные атеросклерозом. Атеросклеротическое поражение СА верифицировалось при помощи гистологического исследования. Всем пациентам проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) сосудов шеи при помощи аппаратов "ULTRAMARK-8", "ULTRAMARK-9" и "АЛОКА 4000". Использовались конвексный датчик 3,5-5,0 МГц и линейный датчик 5,0-7,0 МГц и 2,0-2,5 МГц. Глубина сканирования 2-5 см. Степень стенозирования артерии вычислялась по соотношению диаметра артерии в месте максимального стеноза и диаметра остаточного просвета артерии (ECST method).

Таблица 1

Сравнительная характеристика исследуемых групп

Признак	Перенесшие ТИА, чел. (% [95% ДИ]) (n=105)	Перенесшие инсульт, чел. (% [95% ДИ]) (n=304)	Значимость различия в группах
Мужчин	76 (72,38 [62,80-80,66])	232 (76,32 [71,13-80,98])	p=0,432
Артериальная гипертензия	87 (82,86 [74,27-89,51])	255 (83,88 [79,26-87,83])	p=0,878
Сахарный диабет	7 (6,67 [2,72-13,25])	26 (8,55 [5,26-12,28])	p=0,678
Поражение терминального отдела аорты и /или артерий нижних конечностей	47 (44,76 [35,05-54,78])	130 (42,76 [37,13-48,54])	p=0,733
Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения II-III ФК	47 (44,76 [35,05-54,78])	149 (49,01 [43,26-54,78])	p=0,497
Нарушение сердечного ритма и проводимости	8 (7,62 [3,35-14,46])	21 (6,91 [4,33-10,37])	p=0,826
Хроническая обструктивная болезнь легких	7 (6,67 [2,72-13,25])	25 (8,22 [5,39-11,90])	p=0,679
Инфаркт миокарда в анамнезе	9 (8,57 [3,99-15,65])	22 (7,24 [4,59-10,75])	p=0,670
Двусторонние изменения сонных артерий	36(35,29 [25,30-44,09])	123(40,46 [34,90-46,21])	p=0,296
Распространенность офтальмологической симптоматики	5(4,76 [1,56-10,76])	50(16,45 [12,46-21,10])	p=0,001
Атеросклеротическая бляшка неосложненная	9(8,57 [3,99-15,65])	35(11,51 [8,15-15,65])	p=0,468
Атеросклеротическая бляшка ровная с кровоизлиянием	3(2,86 [0,59-8,12])	6(1,97 [0,73-4,25])	p=0,677
Атеросклеротическая бляшка с изъязвлением	85(80,95 [72,13-87,96])	238(78,29 [73,23-82,79])	p=1,000
Атеросклеротическая бляшка с изъязвлением и кровоизлиянием	8(7,62 [3,35-14,46])	25(8,22 [5,39-11,90])	p=0,699

метра остаточного просвета артерии (ECST method).

Отдаленные результаты изучены у 70 прооперированных пациентов из группы пациентов, перенесших ТИА и 182 прооперированных пациентов из группы пациентов, имеющих стойкий неврологический дефицит. Средний срок катамнестического наблюдения за больными составил 28,2 месяца (от 12 до 69 месяцев). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Оперативные вмешательства выполнялись в следующие сроки: у пациентов с ТИА на 7-14 сутки; у пациентов, имеющих стойкий неврологический дефицит, через 6 недель и позже после перенесенного ишемического инсульта. Структура выполненных реконструктивных операций представлена в табл. 2.

Пациенты в обеих группах оперировались как под местной, так и под общей анестезией. В условиях общей анестезии проопериро-

Структура выполненных реконструктивных операций

Признак	Перенесшие ТИА, чел. (% [95% ДИ]) (n=105)	Перенесшие инсульт, чел. (% [95% ДИ]) (n=304)	Значимость различия в группах
Классическая эндартерэктомия:	42(40,00 [30,56-50,02])	139(45,72 [40,03-51,51])	p=0,362
— заплата из большой подкожной вены бедра	14(13,33 [7,49-21,36])	50(16,45 [12,46-21,10])	p=0,534
— заплата из ППФЭ	28(26,67 [18,51-36,19])	89(29,27 [24,22-34,74])	p=0,707
Эверсионная эндартерэктомия	28(26,67 [18,51-36,19])	95(31,25 [26,08-36,79])	p=0,391
Резекция и реимплантация внутренней сонной артерии	27(25,71 [17,68-35,17])	60(19,74 [15,41-24,66])	p=0,214
Протезирование внутренней сонной артерии:	8(7,62 [3,35-14,46])	10(3,28 [1,59-5,97])	p=0,092
— большая подкожная вена с бедра	3(2,86 [0,59-8,12])	4(1,31 [0,36-3,33])	p=0,379
— протез из ППФЭ	5(4,76 [1,56-10,76])	6(1,97 [0,73-4,25])	p=0,159

ваны 21 (20,20% [ДИ 95% 12,83-28,93]) пациент с ТИА и 44 (16,92% [ДИ 95% 10,72-18,94]) имеющих стойкий неврологический дефицит (p=0,215).

Данные представлялись в виде медиан и интерквартильных интервалов, для описания относительной частоты бинарного признака рассчитывался доверительный интервал (95% ДИ) по методу Клоппера-Пирсона. Для сравнения групп использован точный двусторонний критерий Фишера. Статистически значимыми нами считались различия при значениях p<0,05. При вычислениях использовалась статистическая программа «Statistica v. 6.0» (StatSoft, Inc. 1984-2001, USA).

Результаты и обсуждение

Проблема критических стенозов сонных артерий, обусловленных атеросклеротическим поражением сосудов, привлекает особое внимание врачей разных специальностей, т.к. именно стенозы являются одной из основных причин развития ХСМН и инсульта [2,6]. Существует несколько десятков классификаций ХСМН. Из них наиболее известные: А.В. Покровского (1978); Б.Е. Шмидта и Г.А. Максудова (1974)[6,9]. При имеющихся различиях все они характеризуют ХСМН как непрерывный патологический процесс ишемического поражения головного мозга: от асимптомного течения до развития ИИ. Наиболее перспективным представляется хирургическое лечение «транзиторных форм» ХСМН [8]. Полноценные профилактические мероприятия позволяют значительно снизить процент грозных осложнений после ТИА [16]. Несомненно, что при критических стенозах речь идет о своевременном проведении хирургической коррекции стенозирующей патологии у данных пациентов в центрах высоких технологий.

Опыт оперативного лечения стенозирующей патологии сонных артерий, накопленный в нашей клинике, позволяет рассмотреть и сравнить возможность хирургической коррекции СА в отношении двух групп симптомных пациентов: со 2 стадией ХСМН (перенесших ТИА) и с 4 стадией ХСМН (инсульт и его последствия).

Несмотря на то, что статистически значимой разницы в отношении сопутствующих заболеваний между сравниваемыми группами получено не было, степень функциональных нарушений в группе пациентов, перенесших инсульт, была выше. Так, при одинаковой распространенности стенозов в сравни-

ваемых группах, офтальмологическая симптоматика в 3,5 раза чаще (p=0,001) встречалась у пациентов, перенесших ИИ, чем у пациентов с ТИА (табл. 1). Это, возможно, обусловлено наличием более выраженного атеросклеротического процесса в каротидном бассейне у пациентов, перенесших ИИ, что, в свою очередь, ведет к более частому развитию глазного ишемического синдрома.

Отяжести степени стенозов в группе пациентов, имеющих стойкий неврологический дефицит, говорит и снижение толерантности головного мозга к ишемии в условиях пониженного кровотока. В нашем исследовании для защиты головного мозга во время операции мы были вынуждены в 4 раза чаще (p=0,003) применять внутрисосудистый шунт у пациентов с ишемическим инсультом (12,2% [95% ДИ 8,72-16,38]), чем у пациентов с ТИА (2,8% [95% ДИ 0,59-8,12]). Необходимо отметить, что установка внутрисосудистого шунта сама по себе является фактором риска интраоперационного инсульта [5,6].

Для сравнительной оценки эффективности проведенных реконструктивных операций в обеих сравниваемых группах нами учитывались как непосредственные, так и отдаленные результаты хирургического лечения. Все осложнения, возникшие в периоперационном периоде, были разделены на общие и местные. К общим осложнениям мы отнесли: возникновение острого нарушения мозгового кровообращения (ТИА и ИИ), инфаркт миокарда. К местным осложнениям: кровотечения, лимфоррея, возникшие гематомы области раны и поражения черепных нервов. Отдельно рассматривался тромбоз оперированного сегмента и летальность.

Результаты проведенного нами исследования показали, что пациенты, перенесшие инсульт, в целом имели больший процент периоперационных осложнений по сравнению с пациентами с ТИА (45,7% против 15,2%, p<0,001) (табл. 3).

Таблица 3

Результаты реконструктивных операций на сонных артериях в сравниваемых группах

Признак	Перенесшие ТИА, чел. (% [95% ДИ]) (n=105)	Перенесшие инсульт, чел. (% [95% ДИ]) (n=304)	Значимость различия в группах
1. Летальность:	1 (0,95 [0,02-5,19])	7 (2,30 [0,93-4,69])	p=0,685
— гомолатеральный инсульт	-	5 (1,64 [0,54-3,80])	p=0,334
— острый инфаркт миокарда	1 (0,95 [0,02-5,19])	2 (0,66 [0,08-2,36])	p=1,000
2. Периоперационный инсульт:	3 (2,86 [0,59-8,12])	19 (6,25 [3,80-9,59])	p=0,218
— интраоперационный	-	17 (5,59 [3,29-8,80])	p=0,008
— послеоперационный	3 (2,86 [0,59-8,12])	2 (0,66 [0,08-2,36])	p=0,108
3. Транзиторная ишемическая атака:	2 (1,90 [0,23-6,71])	17 (5,59 [3,29-8,80])	p=0,177
— интраоперационная	1 (0,95 [0,02-5,19])	12 (3,95 [2,06-6,79])	p=0,198
— послеоперационная	1 (0,95 [0,02-5,19])	5 (1,64 [0,54-3,80])	p=1,000
4. Тромбоз оперированного сегмента	1 (0,95 [0,02-5,19])	8 (2,63 [1,14-5,12])	p=0,457
5. Острый инфаркт миокарда	1 (0,95 [0,02-5,19])	5 (1,64 [0,54-3,80])	p=1,000
6. Кровотечения	1 (0,95 [0,02-5,19])	10 (3,29 [1,59-5,97])	p=0,302
7. Повреждения черепных нервов	4 (3,81 [1,05-9,47])	49 (16,21 [12,17-20,74])	p<0,001
8. Гематома области раны	1 (0,95 [0,02-5,19])	16 (5,26 [3,04-8,41])	p=0,084
9. Лимфоррея	-	2 (0,66 [0,08-2,36])	p=1,000
Всего	16 (15,24 [8,97-23,56])	133 (45,75 [38,09-49,53])	p<0,001

Отдаленные результаты реконструктивных операций в сравниваемых группах

Осложнение	Перенесшие ТИА, чел (%[95%ДИ]) (n=70)	Перенесшие инсульт, чел (% [95% ДИ]) (n=182)	Значимость различия в группах
Смерть:	2(2,86 [0,35-9,94])	21 (11,53 [7,29-17,10])	p=0,047
— инсульт в оперированном бассейне	-	2 (1,09 [0,13-3,91])	p=1,000
-инсульт в не оперированном бассейне	1(1,43 [0,04-7,70])	2 (1,09 [0,13-3,91])	p=1,000
Инфаркт миокарда	1(1,43 [0,04-7,70])	7 (3,85 [1,56-7,76])	p=0,449
Пневмония	-	2 (1,09 [0,13-3,91])	p=1,000
Разрыв аневризмы брюшной аорты	-	1 (0,55 [0,01-3,02])	p=1,000
Травматическое повреждение	-	1 (0,55 [0,01-3,02])	p=1,000
Злокачественные новообразования	-	6 (3,30 [1,22-7,04])	p=0,190
Инсульт вообще:	3(4,29 [0,89-12,02])	15 (8,24 [4,69-13,23])	p=0,413
— инсульт в оперированном бассейне	1(1,43 [0,04-7,70])	6 (3,30 [1,22-7,04])	p=0,677
— инсульт в не оперированном бассейне	2(2,86 [0,35-9,94])	9 (4,95 [2,29-9,18])	p=0,732
Рестенозы:	12(17,14 [9,18-28,03])	16 (8,79 [5,11-13,88])	p=0,073
— стенозы более 50%	1(1,43 [0,04-7,70])	2 (1,09 [0,13-3,91])	p=1,000

Эта разница главным образом была обусловлена частотой возникновения интраоперационного инсульта и повреждения черепных нервов. Так, процент повреждения черепных нервов у пациентов, перенесших инсульт, в 4,2 раза был выше ($p<0,001$), чем у пациентов, не имеющих стойкой неврологической симптоматики (табл. 3).

Существует прямая зависимость между нарушением функции нерва и временем пережатия артерии [13]. Более выраженные поражения внутренней СА, требующие длительного выключения артерии из кровотока во время операции, являются фактором риска поражения черепных нервов. По-видимому, этим фактом и объясняется значительно больший процент нарушений функции черепных нервов у пациентов, имеющих стойкий неврологический дефицит.

Интраоперационный инсульт, как правило, может возникнуть в следующих случаях: на этапе выделения внутренней СА по причине фрагментации атероматозной бляшки и дистальной эмболии; в момент введения в просвет артерии временного шунта; в результате пережатия ВСА при неудовлетворительном контралатеральном кровообращении [5,6]. К интраоперационному геморрагическому инсульту могут привести также резкое повышение АД и гиперперфузионный синдром, который возникает после восстановления кровотока во ВСА [2,5]. Очевидно, что риск интраоперационного инсульта повышается у больных, имеющих более выраженные проявления хронической сосудисто-мозговой недостаточности, какими и являются пациенты, перенесшие ИИ. Из результатов проведенного нами исследования, очевидно, что интраоперационный инсульт в группе пациентов, уже имеющих стойкие неврологические нарушения после перенесенного ИИ, развивался чаще: 17 (5,6%) случаев ($p=0,008$). В то же время в группе больных, перенесших ТИА, инсульта во время операции зарегистрировано не было (табл. 3).

Снижение частоты возникновения эпизодов острой ишемии головного мозга и летальности от них является основной целью вторичной хирургической профилактики ишемического инсульта. В отдаленном периоде летальность среди пациентов, имеющих стойкий неврологический дефицит, составила 11,5%, что в 4 раза ($p=0,047$) превысило данный показатель у пациентов с ТИА (табл. 4).

Однако анализ структуры смертности не дал статистически значимых различий в зависимости от нозологических форм. Данные факты свидетельствуют, с одной стороны, о том, что пациенты с ТИА извлекают большую пользу от оперативной коррекции критических стенозов сонных артерий, с другой — о более низком потенциале в отношении выживаемости в целом у

пациентов, перенесших ИИ, а следовательно, и о сравнительно меньшем ожидаемом эффекте от хирургической профилактики.

Среди прооперированных с 4 стадией ХСМН в отдаленном периоде ИИ развился у 15 (8,2%) пациентов, что было выше, чем у больных из группы ТИА, 3(4,3%) случая, однако статистически значимых различий по данному признаку не получено ($p=0,413$). Не было разницы и в частоте инсульта, возникшего в оперированном бассейне ($p=0,677$), хотя у пациентов, ранее перенесших инсульт, он наблюдался несколько чаще (табл. 4).

На частоту возникновения нарушений мозгового кровообращения, в отдаленном периоде, влияет степень рестеноза прооперированной артерии. В проведенном исследовании не было получено данных о статистически значимых различиях в возникновении гемодинамически значимых рестенозов в сравниваемых группах ($P=1,000$). Так у прооперированных пациентов с ТИА был зарегистрирован 1 (1,4%) случай рестеноза, а в группе пациентов, перенесших ИИ, у 2 (1,1%) больных.

Пациентов из группы ишемического инсульта мы оцениваем как более тяжелых в отношении операционного риска и отдаленных результатов по сравнению с пациентами, не имеющими стойкого неврологического дефицита.

Таким образом, реконструктивные операции на сонных артериях у пациентов с ТИА в КБ, характеризуются более низкой частотой интраоперационного инсульта в сравнении с больными, имеющий стойкий неврологический дефицит (ни одного случая у пациентов с ТИА и 17 (5,6%) случаев у больных после инсульта, $p=0,008$). В отдаленном периоде после оперативной коррекции СА общая смертность среди пациентов с ТИА значимо меньше, чем у больных после ИИ (2 (2,8%) случая при ТИА и 21 (11,5%) случаев при ИИ, $p=0,047$), и не зависит от конкретной нозологической формы. Оперативное лечение гемодинамически значимых стенозов СА у симптомных пациентов целесообразно проводить на стадии ТИА, т.к. эта группа больных имеет лучшие отдаленные результаты при меньшей частоте периоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виленский Б.С., Яхно Н.Н. Современное состояние проблемы инсульта // Вестник РАМН: ежемесячный научно-теоретический журнал. — 2006. — №9/10. — С. 18-24.
2. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., ван Гейн Ж. Инсульт: практ. руководство для ведения больных. — Пер. с англ. — СПб.: Политехника, 1998. — 629 с.
3. Гусев Е.И., Коновалова А.Н., Гехт А.Б. Неврология и нейрохирургия: клинические рекомендации / Под ред. Е.И. Гусева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 368 с.
4. Демографический ежегодник России. Статистический сборник. — М.: Госкомстат России, 2005. — 595 с.
5. Жулев Н.М., Яковлев Н.А., Кандыба Д.В., Сокурено Г.Ю. Инсульт экстракраниального генеза: учеб. пособие. — СПб.: СПбМАПО, 2004. — 588 с.
6. Покровский А.В. Клиническая ангиология: руководство для врачей. — В 2-х т.: Т.1. — М.: Медицина, 2004. — 808с.
7. Суслина З.А., Ерофеева А.В., Танашиян М.М. Ишемические

инсульты: состояния гемостаза и факторы церебральной эмболии // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт» — 2006. — Вып. 16. — С.3-9.

8. Фокин А.А., Киреев К.А. Реконструктивные операции на сонных артериях в условиях регионарной анестезии шейного сплетения. — Челябинск: Гамма-7, 2009. — 89 с.

9. Шмидт Е.В. Клиническая классификация сосудистых заболеваний головного и спинного мозга /Ж. невролог. и псих. Им С.С. Корсакова. -1985. — С. 1-4.

10. Adams R.J., Alberts G., Alberts M.J. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and Transient ischemic attack // Stroke. — 2008. — Vol.39. — P.1647-1652.

11. Bond R., Rerkasek K., Rothwell P.M. Systematic Review of the Risks of Carotid Endarterectomy in Relation to the Clinical Indication for and Timing of Surgery // Stroke. — 2003. — Vol.34. — P.2290-2301.

12. Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke and Trauma

Division. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Investigators // Stroke. — 1991. — Vol.22. — P.816-817.

13. Geroulakos G. Vascular Surgery. Cases, questions and commentaries: second Edition [Text]/ G. Geroulakos, H. van Urk, R. W. Hobson II. — London: Springer-Verlag Limited, 2006. — 498 p.

14. Healy D.A., Clowes A.W., Zierler R.E. Immediate and long-term results of carotid endarterectomy // Stroke. — 1989. — Vol.20. — P.1138-1142.

15. Mayberg M.R., Wilson S.E., Yatsu F. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group // JAMA. — 1991. — Vol.266, №23. — P.3289-3294.

16. Rothwell P.M. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison // Lancet. — 2007. -Vol.370. — P.1432-1442.

17. Till J.S., Tolle J.F., Howard V.J. Declining morbidity and mortality of carotid endarterectomy. The Wake Forest University Medical Center // Stroke. — 1987. — Vol.18. — P.823-829.

Информация об авторах: УГМАДО, пр. Победы, д.287 г. Челябинск, 454021, тел./факс (351) 244-11-99; 244-15-14
 Фокин Алексей Анатольевич — заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор,
 заведующий кафедрой,
 Файзуллин Константин Рамилевич — аспирант, e-mail: Fayzullin-KR@yandex.ru

© ГОРБУНОВ В.В., ЛУКЬЯНОВ С.А., ГОВОРИН А.В., РОМАНОВА Е.Н. — 2011
 УДК 616.921.5:616.24-002-037

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ПНЕВМОНИИ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ ГРИППА А (H1N1)

Владимир Владимирович Горбунов, Анатолий Васильевич Говорин,
 Сергей Анатольевич Лукьянов, Елена Николаевна Романова

(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф.
 А.В. Говорин, кафедра пропедевтики внутренних болезней — зав. д.м.н., проф. В.В. Горбунов)

Резюме. С целью оценки ранних диагностических признаков гриппозной пневмонии обследовано 135 пациентов во время пандемии гриппа А(H1N1). Наибольшей диагностической ценностью обладали следующие показатели: наличие миалгии, высокий уровень эндотелиоцитов крови, лейкопения, симптом «матового стекла». Показано, что пациенты, получавшие этиотропную терапию в первые 72 часа от начала заболевания, имели меньшие сроки госпитализации ввиду быстрого выздоровления. Раннее назначение противовирусных препаратов занамивира и озельтамивира оказывало достоверное влияние на прогноз исхода заболевания.

Ключевые слова: грипп А (H1N1), гриппозная пневмония, миалгия, эндотелиоциты, лейкопения, «матовое стекло», занамивир, озельтамивир.

EARLY DIAGNOSTIC AND CAUSAL TREATMENT OF THE PNEUMONIA ASSOCIATED WITH PANDEMIC INFLUENZA A (H1N1) VIRUS

V.V. Gorbunov, S.A. Lukyanov, A.V. Govorin, E.N. Romanova
 (Chita State Medical Academy)

Summary. To research early diagnostic signs of viral pneumonia 135 patients during the pandemy of influenza A (H1N1) were examined. The greatest diagnostic value possessed following indicators: myalgia, the high level of endothelial cells of blood, leukopenia, and a symptom of «matte glass». It was shown that patients receiving a causal treatment in the first 72 hours from the beginning of the disease had smaller terms of hospitalization because of a fast recovering. Early appointment of antiviral medications zanamivir and oseltamivir made authentic impact on the outcomes of the disease.

Key words: influenza A (H1N1), viral pneumonia, myalgia, endothelial cells, leukopenia, «matte glass», zanamivir, oseltamivir.

Первой глобальной эпидемической угрозой новейшего времени стала пандемия гриппа типа А (H1N1), объявленная ВОЗ 11 июня 2009 года. Наряду с высокой контагиозностью, новый вирус отличала повышенная частота развития осложнений — быстро прогрессирующей гриппозной пневмонии (ГП) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [1]. Одним из первых регионов Российской Федерации, где началась эпидемия, и первым, где были официально зарегистрированы летальные исходы при пандемическом гриппе, стал Забайкальский край. В крае за 12 недель эпидемии ОРВИ различной степени тяжести перенесли более 128 тысяч человек (11,5% населения). Согласно критериям ВОЗ, эпидемия гриппа в Забайкалье была расценена как тяжелая [7,8].

В условиях эпидемической вспышки высокопатогенного гриппа особая роль отводится ранней диагностике

заболевания. Для верификации инфекционного агента в настоящее время используется полимеразная цепная реакция (ПЦР) и реакция торможения геммагглютинации (РТГА). Между тем, при типичной клинической картине гриппа ожидание или отсутствие результата не может быть основанием для задержки назначения противовирусных препаратов. Кроме того, отрицательный результат ПЦР не позволяет полностью исключить вирусную этиологию пневмонии и ОРДС [1]. В этой связи особую актуальность приобретает знание врачами-клиницистами специфических признаков ГП, что позволяет в наиболее ранние сроки начинать этиотропную терапию. Доказано, что раннее (в первые 48 часов заболевания) назначение противовирусных препаратов позволяет снизить частоту осложнений при гриппе А (H1N1) [6].

Целью настоящего исследования явилось изуче-

ние особенностей ранней диагностики пневмонии при гриппе А (H1N1) и роли своевременно назначенной этиотропной терапии.

Материалы и методы

В исследование включены 135 клинических случаев ГП у пациентов, госпитализированных в лечебно-профилактические учреждения города Читы во время эпидемии гриппа А (H1N1) (октябрь-декабрь 2009 года). У всех больных получено информированное согласие, также принято положительное решение локального этического комитета. У подавляющего большинства пациентов возбудитель — вирус гриппа А (H1N1) был верифицирован методом ПЦР или РТГА с нарастанием титра антител в парных сыворотках. Отрицательный результат ПЦР был получен у обследованных больных в 47 случаях.

Из исследования были исключены пациенты моложе 15 и старше 70 лет, имевшие хроническую сердечную недостаточность II функционального класса по NYHA и выше, системные заболевания соединительной ткани, злокачественные новообразования. Всем больным проводились общеклинические лабораторные исследования. Пациентам с тяжелой пневмонией, которые находились в отделениях интенсивной терапии, проводилось исследование газового состава крови, электролитного баланса, коагулограмма. Всем больным проведена рентгенография органов грудной клетки и/или компьютерная томография.

Также проводилось исследование одного из наиболее специфичных признаков повреждения эндотелия — десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК), «слушанных» с базальной мембраны сосудов. Для исследования использовалась свежая цитратная кровь. Количество ДЭК определяли посредством их изоляции с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов при помощи АДФ. Исследование проводилось по классической методике J. Hladovec (1978), являющейся наиболее доступной в клинической практике, не требующей большого количества времени и дорогостоящих реактивов [13]. Верификация эндотелиоцитов проводилась на основании характерной формы, наличия гранул Паллада-Вейбла [5]. Подсчет производился в камере Горяева методом фазово-контрастной микроскопии.

Все пациенты получали противовирусную терапию озельтамивиром/занамивиром в рекомендуемых ВОЗ дозах, двухкомпонентную антибактериальную терапию (преимущественно, защищенный пенициллин/цефалоспорины III поколения + макролид/респираторный фторхинолон) [3]. Всем больным тяжелыми пневмониями проводилась инсуффляция увлажненного кислорода; при необходимости — неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) в режимах ВІРАР (вентиляция двухуровневым положительным давлением) и СРАР (постоянное положительное давление в дыхательных путях); искусственная вентиляция легких с интубацией трахеи, часто с высоким уровнем РЕЕР (положительное давление в конце выдоха).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ *Statistica 6.0*. Абсолютные величины представлялись в виде медианы (25й; 75й перцентили). Сравнение дискретных величин проводилось с использованием непараметрического критерия — χ -квадрат Пирсона (χ^2), рассчитывали показатель относительного риска (ОР), показатели чувствительности и специфичности. Для сравнения количественных признаков независимых групп применялся U-критерий Манна-Уитни. При построении многофакторной регрессионной модели использовали критерий-F Фишера.

Результаты и обсуждение

Среди всех включенных в исследование пациентов первичная вирусная пневмония была установлена в 25 (18,5%) случаях. Под первичной вирусной пневмонией подразумевается непосредственное поражение ниж-

них дыхательных путей вирусом гриппа. Воспаление легочной ткани у данной категории больных развивалось на вторые-третьи сутки от острого начала гриппа. Вторичная вирусно-бактериальная пневмония выявлена у 102 (75,5%) пациентов, интервал между манифестацией вирусной инфекции и поражением паренхимы легких составлял от 4 до 10 суток. Бактериальная пневмония имела место у 8 (5,9%) больных, развивалась на 14-30 сутки после перенесенного гриппа. Среди всех обследованных больных у 58 (42,9%) диагностирована тяжелая пневмония, эти пациенты были госпитализированы в отделения интенсивной терапии. Критериями тяжелой ГП при гриппе А (H1N1) явились: ЧДД ≥ 30 /минуту; сатурация артериальной крови кислородом (SpO_2) $\leq 90\%$; мультилобарная инфильтрация и лейкопения (уровень лейкоцитов $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$) [1,3]. Летальный исход наступил у 20 пациентов (14,8%). По данным патологоанатомических исследований у всех умерших выявлены признаки ОРДС, множественные очаги двухсторонней инфильтрации легочной ткани, отек головного мозга, синдром ДВСК [9,10].

Для создания многофакторной регрессионной модели прогнозирования исхода заболевания использовали 40 клинико-лабораторных показателей, изученных у всех больных. При проведении многофакторного анализа первоначально выделялся признак, имевший наибольшее влияние на наступление летального исхода у больных ВП при гриппе А (H1N1). Включение последующих переменных проводилось только в том случае, если их добавление увеличивало общую прогностическую мощность модели. Результаты многофакторного регрессионного анализа показали, что наиболее связанным с неблагоприятным исходом ГП оказалось наличие ОРДС и высокий уровень креатинфосфокиназы (КФК). Мощность модели увеличивалась при добавлении данных об уровне в крови эндотелиоцитов и лейкоцитов (табл. 1).

Таблица 1

Многофакторная регрессионная модель исхода ГП при гриппе А (H1N1)

Показатель	β^*	ОР (95% границы ДИ)	p-level
ОРДС	0,66 \pm 0,05	39,3 (5,4; 284)	0,0001
КФК (Ед/л)	0,17 \pm 0,05	25 (3,3; 193)	0,001
ДЭК (10^4)	0,15 \pm 0,05	24,4 (3,3; 177)	0,003
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	0,11 \pm 0,03	4,8 (1,5; 15)	0,006

Примечания: * β — регрессионный коэффициент.

При анализе лабораторных данных обращало на себя внимание повышение уровня КФК (от 250 до 3500 Ед/л) при тяжелых пневмониях, что вероятнее всего, подтверждает наличие миозита и рабдомиолиза при тяжелом течении гриппа А (H1N1) [4]. Клиническим проявлением данных осложнений являлись интенсивные боли в мышцах. По данным Колобухиной Л.В. во время эпидемии 2009 года более 80% больных, госпитализированных с гриппом А (H1N1), предъявляли жалобы на миалгии [6], что согласуется и с данными настоящего исследования — наличие миалгий выявлено у 89,6% больных.

Одной из малоизученных особенностей ГП при гриппе А (H1N1) является повреждение эндотелия. По данным экспериментальных исследований показано, что вирус гриппа А (H1N1) способен размножаться в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов и вызывать их апоптоз путем активации его основного эффекторного звена — каспазы-3 [2]. Также антигены вируса гриппа А (H1N1) были обнаружены при морфологических исследованиях в эндотелии легочных капилляров пациентов, умерших от ГП [14]. Нами установлено, что ГП при гриппе А (H1N1) характеризуется кратным повышением содержания в крови ДЭК. Средний уровень содержания ДЭК в обследованной группе больных составил $11,77 \pm 5,32 \times 10^4/\text{л}$ (норма 2-4 $\times 10^4/\text{л}$). При тяжелых пневмониях среднее значение составило $15,8 \pm 4,38$



Рис. 1. Десквамированные эндотелиоциты в крови пациента с ГП при гриппе А (H1N1). Камера Горяева, нативный препарат. Увеличение 1:200.

$10^4/\text{л}$, при нетяжелых — $8,55 \pm 2,92 \times 10^4/\text{л}$ (рис. 1).

Одной из известных лабораторных особенностей ГП является отсутствие лейкоцитоза. У многих пациентов (44,4%) при поступлении отмечено наличие лейкопении (до $2,3 \times 10^9/\text{л}$). При развитии ОРДС нормоцитоз или лейкопения как правило, сменялись лейкоцитозом (от

Таблица 2

Сравнительные характеристики диагностической ценности показателей при пневмонии на фоне гриппа А (H1N1)

	Миалгия	Лейкопения $<4,0 \times 10^9/\text{л}$	«Матовое стекло»	ДЭК $>9,0 \times 10^4/\text{л}$
Чувствительность (%)	56,8	59,0	62,5	87,5
Специфичность (%)	78,7	82,9	93,6	91,4

11 до $39 \times 10^9/\text{л}$), что можно объяснить наиболее массивным присоединением бактериальной флоры у этой категории заболевших [9].

Большое значение в диагностике поражения легочной ткани на фоне высокопатогенного гриппа имеют лучевые методы обследования. Отличительной особенностью пневмоний при гриппе А (H1N1) явилась визуализация преимущественно интерстициального типа инфильтрации легочной ткани, что согласуется с описанием вирусных пневмоний различными авторами [11,12]. Интерстициальный тип инфильтрации наблюдается при заполнении воспалительным экссудатом межальвеолярных пространств. При этом сами альвеолы по-прежнему содержат воздух, а их объем уменьшается за счет утолщения их перегородок. Подобное сочетание

Таблица 3

Основные клинико-лабораторные показатели в исследуемых группах (1-е сутки госпитализации)

	Первичная вирусная пневмония (n=25)	Вторичная вирусно-бактериальная пневмония (n=102)
Показатель	Me [25й; 75й]	Me [25й; 75й]
Возраст	35 [26; 46]	37,5 [28; 54]
ИМТ, кг/м ²	25 [22; 31]	28 [25; 33]
SpO ₂ (%)	94 [90; 96]	93,5 [87; 96]
ЧДД	20 [19; 21]	20 [19; 26]
ЧСС	94 [88; 100]	98 [88; 110]
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	4,9 [3,9; 7,1]	6,65 [4,2; 9,6]
Лимфоциты, %	28 [19; 37]	23 [15; 33]
КФК (Ед/л)	114 [63; 182]	125 [74; 330]
ЛДГ (Ед/л)	284 [232; 391]	353 [250; 698]
ДЭК ($10^4/\text{л}$)	10,5 [8,5; 15,5]	11 [8; 16]
Сроки лечения, сутки	8 [6; 11]*	12 [9; 14,5]

Примечание: *статистически значимое различие между группами.

создает при рентгенологическом исследовании эффект «матового стекла». Среди обследованных пациентов картина «матового стекла» описана в 42,9% случаев.

Для вышеописанных признаков пневмонии на фоне гриппа А (H1N1) рассчитаны показатели их чувствительности и специфичности (табл. 2).

— Чувствительность — доля больных, имевших указанный признак среди тех, у кого грипп А (H1N1) был подтвержден методом ПЦР;

— Специфичность — доля больных, не имевших указанный признак среди тех, у кого получен отрицательный результат ПЦР.

В предыдущих публикациях было показано, что присоединение бактериальной инфекции (чаще кокковой флоры — *St. aureus*, *Str. pneumoniae*) на фоне вирусного поражения при гриппе А (H1N1) является прогностически неблагоприятным критерием [4,9]. Среди пациентов с первичной вирусной пневмонией тяжелое течение заболевания отмечено в 32% случаев (n=8), с вторичной вирусно-бактериальной — в 49% случаев (n=50). Пациенты с различными типами пневмоний статистически значимо не различались по тяжести заболевания: $\chi^2=2,34$; $p=0,12$. Несмотря на то, что пациенты с вторичной вирусно-бактериальной пневмонией были старше (вся когорта пациентов достаточно молодая), имели несколько больший ИМТ и уровень мышечно-специфических ферментов, по основным клинико-лабораторным параметрам группы сравнения статистически значимо не различались (табл. 3).

Однако, пациенты с первичной вирусной пневмонией статистически значимо меньше находились в стационаре в связи с быстреешим выздоровлением. По нашему мнению, это объясняется тем, что наряду с отсутствием бактериального компонента, пациенты с первичной вирусной пневмонией получали терапию противовирусными препаратами в более ранние сроки.

Также для оценки влияния этиотропной терапии на исход пневмонии при гриппе А(H1N1) в дополнение к клинико-лабораторным показателям в многофакторную регрессионную модель включены сведения о сроках назначения противовирусных препаратов, рекомендованных ВОЗ. Отрицательная связь летального исхода с проводимой терапией достоверно отмечена в случае раннего назначения (в первые 72 часа от острого начала гриппа) этиотропной терапии занамивиром и озельтамивиром (табл. 4). Раннее назначение противовирусных препаратов уменьшало риск летального исхода — занамивира в 3,3 раза, озельтамивира в 3 раза соответственно. Для построенного уравнения регрессии коэффициент детерминации $R^2 > 0,5$ и величина F-критерия составила 83,354 с уровнем значимости $p < 0,00001$, что свидетельствует о высокой чувствительности и достоверности данной математической модели.

Таблица 4

Влияние ранней противовирусной терапии на исход пневмонии при гриппе А(H1N1)

Показатель	β^*	ОР (95% границы ДИ)	p-level
Занамивир	-0,13 \pm 0,05	3,3 (1,2; 13)	0,01
Озельтамивир	-0,10 \pm 0,05	3 (1,1; 12)	0,03

Примечания: * β — регрессионный коэффициент.

Таким образом, наибольшей диагностической ценностью в отношении ранней диагностики пневмонии при гриппе А (H1N1) обладают следующие показатели: наличие миалгии, высокий уровень ДЭК крови, лейкопения, симптом «матового стекла». Первичная вирусная пневмония, по сравнению с вторичной вирусно-бактериальной, характеризуется меньшими сроками лечения ввиду менее выраженного бактериального компонента и более раннего начала этиотропной терапии. Раннее назначение противовирусных препаратов занамивира и озельтамивира оказывает достоверное влияние на прогноз пневмонии при гриппе А(H1N1).

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванные вирусом гриппа А/Н1N1 // Пульмонология. — М., 2010. — Приложение «Грипп А/Н1N1: уроки пандемии». — С. 32-46.
2. Азаренок А.А. и др. Репродукция вируса гриппа А(Н1N1v) в клетках эндотелия кровеносных сосудов // Материалы международной научной конференции «Развитие научных исследований и надзор за инфекционными заболеваниями». — СПб., 2010. — С. 44.
3. Временные методические рекомендации «Схемы лечения и профилактики гриппа вызванного вирусом типа А/Н1N1 Минздравсоцразвития РФ в редакции от 3 ноября 2009 года». — М., 2009.
4. Говорин А.В., Горбунов В.В., Лукьянов С.А., Романова Е.Н. Прогностическое значение некоторых клинических и лабораторных показателей у больных пневмонией во время пандемии гриппа типа А (Н1N1) // Пульмонология. — М., 2011. — №1. — С. 41-45.
5. Гусев Е.Ю. и др. Методология изучения системного воспаления // Цитокины и воспаление. — 2008. — №1. — С. 15-23.
6. Колобухина Л.В. и др. Стратегия ранней противовирусной терапии при гриппе как профилактика тяжелых осложнений // Пульмонология. — М., 2010. — Приложение «Грипп А/Н1N1: уроки пандемии». — С. 9-14.
7. Лана С.Э. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика эпидемии гриппа А(Н1N1) в городе Чите. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Итоги эпидемии гриппа А/Н1N1». — Чита, 2010. — С. 152-154.
8. Новостной портал медицинского информационно-аналитического центра Министерства здравоохранения Забайкальского края <http://www.chitazdrav.ru>
9. Чарторижская Н.Н., Сент А.В. и др. Морфологическая характеристика поражения дыхательной системы при гриппе А/Н1N1 в Забайкальском крае // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2011. — №39. — С.8-12.
10. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Зайратьянц О.В. и др. Патологическая анатомия легких при гриппе А(Н1N1) по данным аутопсий // Пульмонология. — М., 2010. — №1. — С. 5-11.
11. Agarwal P.P., et al. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus // Am. J. Roentgenol — 2009. — 193. — P. 1488-1493.
12. Ajlan A.M., et al. Swine-origin influenza A (H1N1) viral infection: radiographic and CT findings // Am. J. Roentgenol — 2009. — 193. — P. 1494-1499.
13. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // Physiol. Bohemoslov. — 1978. — Vol. 27, № 2. — P. 140-144.
14. Shieh W.J., et al. 2009 Pandemic H1N1 Influenza. Pathology and Pathogenesis of 100 Fatal Cases in the United States // Am. J. Pathol. — 2010. — Vol.177. — P.166-175.

Информация об авторах: 672090, г. Чита, ул. Горького 39-а,

тел. (3022) 35-43-24, факс (3022) 32-30-58, e-mail: pochta@medacadem.chita.ru

Горбунов Владимир Владимирович — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, e-mail: gorbunovvv.2008@mail.ru

Лукьянов Сергей Анатольевич — ассистент, e-mail: lukyanov-sergei@mail.ru

Говорин Анатолий Васильевич — заведующий кафедрой факультетской терапии, д.м.н., профессор, e-mail: pochta@medacadem.chita.ru; Романова Елена Николаевна — доцент, к.м.н.; e-mail: fpkmacadem_chita@mail.ru

© КОБЕЛЕВ И.А., ВИНОГРАДОВ В.Г. — 2011
УДК 617 582:616 — 001.5

ОСТЕОСИНТЕЗ СТЕРЖНЕВЫМИ АППАРАТАМИ ВНЕСУСТАВНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРЕННОЙ КОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Игорь Алексеевич Кобелев¹, Валентин Георгиевич Виноградов²,

(¹Больница скорой медицинской помощи, г. Ангарск, гл. врач — Б.Г. Басманов; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии с курсом нейрохирургии, зав. — д.м.н., проф. В.Г. Виноградов)

Резюме. 32 пациентам пожилого и старческого возраста для оперативного лечения внесуставного перелома проксимального отдела бедренной кости применён чрескостный остеосинтез стержневыми аппаратами внешней фиксации. Выполнено исследование функции тазобедренного сустава по шкале Харриса. Если через три месяца у 100% пациентов функция тазобедренного сустава оценивалась как неудовлетворительная, то через полгода она оценивалась у 75% пациентов как хорошая. В более отдаленные периоды 1 и 3 года 95 % пациентов отмечали как отличную, набрав по шкале Харриса более 90 баллов. Клинический опыт свидетельствует об эффективности данного метода лечения.

Ключевые слова: внесуставный перелом проксимального отдела бедренной кости, аппарат внешней фиксации, пожилой и старческий возраст, шкала Харриса.

OSTEOSYNTHESIS APPARATUS OF EXTRAARTICULAR FRACTURES OF PROXIMAL DEPARTMENT OF THE FEMUR AT PATIENTS OF ELDERLY AND SENILE AGE

I.A. Kobelev¹, V.G. Vinogradov²

(¹Emergency Care Hospital, ²Irkutsk State Medical University,)

Summary. To 32 patients of elderly and senile age to operative treatment of extraarticular fracture of proximal department of a femur it is applied osteosynthesis by rod apparatus of external bracing. Research of function of a hip joint on Harris's scale is executed. If in three months at 100 % of patients function of a hip joint was estimated as unsatisfactory in half a year it was estimated at 75 % of patients as good. During more remote periods 1 and 3 years of 95 % of patients noted as excellent, having typed on Harris's scale more than 90 points. Clinical experience testifies to efficiency of the given method of treatment.

Key words: external fixation, extraarticular proximal femoral fracture, elderly and senile age, Harris's scale.

В последние десятилетия увеличивается продолжительность жизни населения, возрастает количество лиц пожилого и старческого возраста [5]. На фоне остеопороза происходит увеличение частоты переломов проксимального отдела бедренной кости [2, 10]. В результате полученной травмы, стрессовой реакции и гиподина-

мии, для пациентов данного возраста, характерно обострение сопутствующих хронических заболеваний, развитие осложнений [3, 6, 7, 9, 11, 13]. Опыт лечения данной возрастной группы показывает, что для наиболее эффективен метод чрескостного остеосинтеза, преимуществом которого является: малая продолжительность

операции, отсутствие большой операционной раны и кровопотери, возможность ранней активизации пациента, что облегчает уход и предупреждает различные осложнения [4, 7, 9, 12, 13].

Цель работы. Улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста с внесуставными переломами проксимального отдела бедренной кости за счет использования чрескостного остеосинтеза стержневыми аппаратами внешней фиксации.

Материалы и методы

Исследование выполнено в соответствии с требованиями CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials). Проведение санкционировано решением локального этического комитета Иркутского государственного медицинского университета согласно решению Хельсинской декларации (2000 г.).

В работу включены результаты лечения чрескостным остеосинтезом стержневыми аппаратами внешней фиксации 32 пациентов пожилого (60-74 года) и старческого возраста (75-89 лет) с внесуставными переломами проксимального отдела бедренной кости, проходивших стационарное лечение в травматологическом отделении МУЗ БСМП г. Ангарска в 2004-2008 гг. Внесуставные переломы проксимального отдела бедренной кости встречались у женщин старческого возраста 9 (28,1%), у женщин пожилого возраста 9 (28,1%), и находятся на одном уровне, а у мужчин наблюдается резкое снижение количества пациентов старческого 3 (9,4%), по отношению к количеству пациентов пожилого возраста 12 (34,4%).

Что соответствует демографическим показателям. Преобладает бытовая травма (падение в высоты собственного роста) — 21 (65,6%). Большинство пациентов доставлено в стационар в течение первых 3-6 часов после получения травмы 16 (50%). Среди сопутствующих заболеваний, в связи с возрастными изменениями, преобладает остеопороз 29 (90,6%), остеоартроз 26 (81,3%), артериальная гипертензия 17 (53,1%), атеросклероз церебральных сосудов 9 (28,1%), ишемическая болезнь сердца 7 (21,9%), черепно-мозговая травма 1 (3,1%) и переломы костей конечностей 2 (6,3%). По данным рентгенограмм, в зависимости от типа перелома по классификации АО / ASIF пациенты разделены на 3 группы. В первую группу вошли пациенты с простыми и чрезвертельными переломами А.1 — 4 (12,5%), во вторую — пациенты с оскольчатыми чрезвертельными переломами А.2 — 27 (84,37%), а в третью 1 пациент с межвертельным переломом А.3 (3,13%); мужчин пожилого возраста преобладают пациенты с оскольчатыми чрезвертельными переломами А.2 — 6, а в старческом возрасте встречаются только переломы А.2 — 3 пациента; женщин пожилого и старческого возраста преобладают оскольчатые переломы типа А.2 7 и 9 соответственно.

Операцию выполняли под спинальной анестезией, пациента укладывали на операционный ортопедический стол с отведением поврежденной конечности на 20-30° по отношению к продольной оси тела пациента, с внутренней ротацией 10°. С помощью приспособлений ортопедического стола выпол-

няли винтовое вытяжение по оси конечности за фиксированную стопу. После обработки операционного поля раствором антисептика, для ориентации и направления проведения стержней устанавливали 3 рентгенконтрастные метки спицами Киршнера: одну по оси шейки бедренной кости, две других по верхнему и нижнему краям шейки. Выполняем контрольную рентгенографию в прямой и аксиальной проекциях.

Патент РФ на изобретение 23615535 «Способ лечения нестабильных оскольчатых внесуставных переломов проксимального отдела бедренной кости» (рис. 1). В плоскости оси шейки бедренной кости по дуге Адамса из подвертельной области через прокол кожи через область перелома проводили костный спонгиозный стержень диаметром 6 мм таким образом, чтобы резьба была погружена в головку бедренной кости до субхондральной пластинки. Через большой вертел в головку бедренной кости через прокол кожи через область перелома проводили 2 костных спонгиозных стержня диаметром 6 мм в направлении снаружи внутрь сверху вниз спереди и снаружи внутрь сверху вниз сзади до субхондральной пластинки. Свободные концы стержней с помощью соединённых между собой двух кронштейнов фиксировали к проксимальному сектору рамы аппарата таким образом, чтобы основание представляло собой равносторонний треугольник, а пространственное расположение стержней образовывало две силовые пирамиды, расположенные в вертельной области и головке бедренной кости, вершины которых соединялись в проекции шейки бедренной кости. В проксимальную треть

Таблица 1

Оценка функции тазобедренного сустава по 100-балльной шкале Харриса (среднее количество баллов)

Пациенты	n	Боль	Походка	Активность	Деформация	Объём движений	Σ
		M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
3 месяца							
Пациенты	31	17,1±0,83	4,58±0,46	6,55±0,33	4,0±0	4,29±0,18	36,26±1,5
P		0,000001	0,000001	0,000001	0,000001	0,000001	0,000001
6 месяцев							
Пациенты	31	42,26±0,53	24,32±1,13	13,26±0,35	4,0±0	5,0±0,0	88,81±1,86
P		0,000018	0,000012	0,000012	0,000012	0,000012	0,000012
1 год							
Пациенты	30	43,73±0,19	28,5±0,85	13,5±0,35	4,0±0,0	5,0±0,0	94,57±1,39
P		0,000196	0,00013	0,000132	0,00013	0,000132	0,00013
3 года							
Пациенты	25	43,84±0,16	29,16±0,61	13,76±0,24	4,0±0,0	5,0±0,0	95,76±1,003
P		0,0077	0,0015	0,00147	0,0022	0,00147	0,0015

Примечание: сравнение по U- критерию Манна -Уитни (p<0,05), M— средняя величина (баллы) m — ошибка средней величины.

диафиза бедренной кости по латеральной поверхности под разными углами в разных плоскостях через прокол кожи по сформированному каналу вводили 3 костных кортикальных стержня диаметром 6 мм. Свободные концы стержней с помощью соединённых между собой



Рис. 1. Чрескостный остеосинтез оскольчатого перелома проксимального отдела бедренной кости.

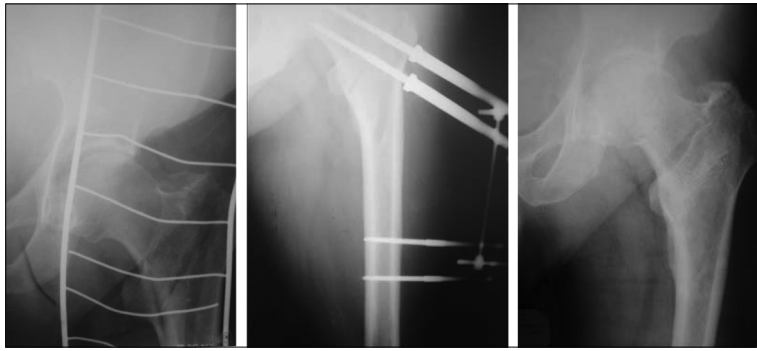


Рис. 2. Чрескостный остеосинтез с использованием костного стержня с подвижной опорной площадкой.

двух кронштейнов фиксировали к дистальному сектору рамы аппарата. Проводили повторную контрольную рентгенографию в прямой и боковой проекциях, при необходимости изменяя глубину проведения чрескостных стержней.

Патент РФ на полезную модель №54761 «Костный стержень с подвижной опорной площадкой» (рис. 2). Для лечения пациентов со стабильными переломами типа А.1 и для интраоперационной компрессии отломков применялся костный стержень с подвижной опорной площадкой. Стержень снабжен распорной втулкой с опорной площадкой и прижимной регулирующей гайкой, при этом распорная втулка с возможностью скольжения по безрезьбовой части стержня, что позволяет вводить резьбовую часть стержня в проксимальный отломок на необходимую глубину, учитывая индивидуальные различия размера проксимального отдела бедренной кости. Вводили в проксимальный отломок стержень из подвальной области через линию перелома соответственно шеечно-диафизарному углу по дуге Адамса. После фиксации стержня устанавливали распорную втулку стержня таким образом, чтобы ее опорная площадка выступала над кожей, и создавали прочную фиксацию стержня посредством прижимной регулирующей гайки. На протяжении лечения или на период репозиции создавали межотломковую компрессию путем поступательного движения распорной втулки по стержню с помощью прижимной регулирующей гайки.

Для оценки эффективности лечения было проведено анкетирование пациентов основной группы и группы сравнение в динамике с использованием шкалы Харриса [1, 8, 14]. Шкала включает четыре блока, направленных на оценку болевого синдрома, функции, деформации конечности и объема движений. Результат оцениваются в баллах по следующей шкале: >90 баллов (отличный), 80-89 баллов (хороший), 70-79 баллов (удовлетворительный), <70 баллов (неудовлетворительный).

В соответствии с целями и задачами исследования при анализе полученных данных применялись стандартные методы математической статистики с использованием пакетов прикладных программ Excel, «Statistica v. 6». В том числе, проводился анализ данных на нормальность распределения, рассчитывались средние характеристики групп (медианы и квартильного распределения, среднего арифметического, среднего квадратичного отклонения, ошибки среднего значения). Статистический анализ качественных данных проведен с применением методов непараметрического анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Квартильное распределение индивидуальных оценок свидетельствует, что если через три месяца в период консолидации перелома у 100% лиц функция тазобедренного сустава расценивалась неудовлетворительная, то через полгода она оценивалась 75% пациентов как хорошая. В более отдаленные периоды (1 и 3 года) лишь один пациент указал на неудовлетворительную функцию тазобедренного сустава, а почти 95% пациентов отмечали отличную, набрав по шкале Харриса более 90 баллов.

Таким образом, пациентам пожилого и старческого возраста с внесуставными переломами проксимального отдела бедренной кости показано оперативное лечение. Чрескостный остеосинтез стержневыми аппаратами внешней фиксации характеризуется малой травматичностью, восстанавливает функцию тазобедренного сустава и, соответственно, улучшает качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ахтямов И.Ф., Гурылева М.Э. и др. Оценка качества жизни пациентов с патологией тазобедренного сустава // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2007. — №1. — С. 37-42.
- Баженова Ю.В., Меньшикова Л.В., Пустозеров В.Г. Частота остеопоротических переломов позвонков у лиц старших возрастных групп в популяции Иркутска. // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). — 2007. — Т. 74. № 7. — С. 107-109.
- Беневоленская Л.И. Остеопороз — актуальная проблема медицины. // Остеопороз и остеопатия. — 1998. — №1. — С. 4-7.
- Городниченко А.И., Лахтиков С.М. Перспективные оригинальные стержневые устройства для чрескостного остеосинтеза переломов длинных костей // Кремлевская медицина: Клинический вестник. — 1998. — №4. — С. 1-6.
- Госкомстат Российской Федерации. Об основных тенденциях развития демографической ситуации в России до 2015 года // Здравоохранение РФ. — 1999. — №2. — С.27-32.
- Лирицман В.М., Михайленко В.В., Лукин В.П. Сравнительная оценка и современные взгляды на лечение вертельных переломов бедренной кости у пожилых и старых людей // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1990. — №2. — С. 42-46.
- Миронов С.П., Городниченко А.И., Усков О.Н., Сорокин Г.В. Чрескостный остеосинтез при переломах вертельной области бедренной кости. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. — 2002. — №4. — С. 13-17.
- Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. / Под ред. Ю.Л. Шевченко. — 2-е изд. — М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2007. — 315 с.
- Рафаэлян А.В. Перспективы аппаратного лечения переломов проксимального отдела бедра // Травматология и ортопедия России. — 2006. — № 4. — С. 24-28.
- Симашиова М.В., Дыдыкина И.С., Максимов Н.А. и др. Многоцентровое межрегиональное исследование в рамках программы «Северная звезда». // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). — 2007. — Т. 74. № 7. — С. 84-88.
- Солод Э.И. Переломы проксимального отдела бедренной кости в пожилом возрасте и остеопороз // Врач. — 2002. — №2. — С. 31-33.
- Черкес-Заде Д.И., Шестерня Н.А., Оспанов К.Т. Устройство для чрескостного остеосинтеза переломов проксимального отдела бедренной кости. // Ортопед, травматол. и протезирование. — 1990. — №1. — С. 31-32.
- Шизарев В.М., Новичков С.И. Остеосинтез чрезвертельных переломов бедренной кости у лиц старческого возраста // Гений ортопедии. — 2004. — №4. — С.45-46.
- Harris W.H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by Mold arthroplasty. An end result study using a new method of result evaluation // J. Bone Jt. Surg. — 1969. — Vol. 51. — P. 737-755.

Информация об авторах: Кобелев Игорь Алексеевич — врач травматолог-ортопед, г. Ангарск, 22 мкр., д. 23, БСМП, тел. (3955) 55-88-55, e-mail: docigor@bk.ru; Виноградов Валентин Георгиевич — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, заслуженный изобретатель РФ, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1. ИГМУ тел. (3951) 24-38-

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© МАЛЬЦЕВ С.Н. — 2011
УДК 616-006-07:614.253.8

ДЕФЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ АНАЛИЗЕ ОБРАЩАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ В ПОСЛЕДНИЙ ГОД ЖИЗНИ

Сергей Николаевич Мальцев

(Департамент здравоохранения Администрации города Омска, директор — С.В. Добрых)

Резюме. Исследована обращаемость за медицинской помощью 568 граждан в последний год жизни, умерших от онкологических заболеваний. Исследуемую когорту составили 288 мужчин, 280 женщин в возрасте от 24 до 94 лет. Проведен анализ дефектов диагностики онкологических заболеваний.

Ключевые слова: обращаемость, смертность, онкологические заболевания, дефекты диагностики.

THE DIAGNOSTICS DEFECTS OF ONCOLOGICAL DISEASES IN THE ANALYSIS OF APPEALABILITY OF PATIENTS FOR MEDICAL CARE DURING THE LAST YEAR OF THEIR LIFE

Sergey Nikolaevich Maltsev

(Department of Public Health Services of Omsk Municipal Administration)

Summary. The medical aid appealability of 568 people who died of oncological diseases during the last year of their life has been analyzed. The investigated cohort consisted of 288 men, 280 women aged from 24 to 94 years old. The analysis of diagnostics defects of oncological diseases has been carried out.

Key words: appealability, death rate, oncological diseases, diagnostics defects.

В структуре причин смертности онкологические заболевания в Омской области составляют 15,6 %. Коэффициент смертности от новообразований увеличился с 205,0 в 2008 году до 211,9 в 2009 году [3], злокачественные новообразования составляют до 95% всех новообразований [2]. По некоторым оценкам, численность больных онкологическими заболеваниями может достигать в некоторых регионах 1,5 % от всего населения [1]. Подобные тенденции неутешительны, поскольку жители России умирают от новообразований на 15-20 лет раньше, чем в Европе и Америке [4]. Все это предопределяет векторы деятельности современной здравоохранения.

Цель работы: Изучение медицинской активности пациентов с онкологической патологией в последний год жизни в целях анализа дефектов диагностики.

Материалы и методы

Проанализированы дефекты диагностики и лечения 568 пациентов в возрасте от 24 до 94 лет, умерших от онкологических заболеваний. В числе умерших было 288 мужчин, 280 женщин. Ретроспективно исследована обращаемость этих пациентов в течение одного года перед смертью в лечебно-профилактические учреждения, для чего была сформирована электронная база данных об обращениях пациентов за медицинской помощью.

Данные представлялись в виде стандартизованных показателей, относительных величин, средних (M), ошибок средних (m). Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ "SPSS 17.0".

Результаты и обсуждение

Больные онкологическими заболеваниями используют значительные ресурсы здравоохранения во всех возрастах. В поликлинические учреждения выполняется 11,3-31,8 посещений на одного больного (11,3 — 90 лет и более, 13,5 — 18-29 лет, 18,2-21,7 — 40-89 лет, 31,8 — 30-39 лет). Среднее число госпитализаций в круглосуточные стационары ЛПУ уменьшается с возрастом от 4,0 в год (18-29 лет) до 0,7 (старше 90 лет). Относительно низкий показатель госпитализации в дневные стационары (0,0 у лиц старше 90 лет, 0,2-0,3 — 30-89 лет, 0,5 — 18-29 лет). В некоторых возрастных группах (18-29, 30-39, 70-79, 90 и более лет) обращаемость за неотложной помощью в приемные отделения стационаров достигает

0,3-0,5. Углубленный анализ показал, что причина в значительном числе осложнений течения болезни, отсутствии показаний к госпитализации и распространенное мнение врачей о «бесперспективности» пациента.

Среди 568 пациентов, умерших от новообразований, 562 (98,9%) обращались за какой-либо медицинской помощью. Самый низкий показатель в группе 50-59 лет — 97,7 %, максимальный — в группах младше 50 и старше 80 лет (100,0%). Оценивая количественные показатели обращаемости отмечается, что в группе 30-39 лет среднее число обращений составило 34,7±3,8, что в 2,8 раза выше, чем в старших возрастных группах (12,3±3,8) и в 1,5-1,9 раз больше, чем в других возрастных группах (18,5-23,6). От 96,2% 40-49-летних до 100,0% пациентов из самых младших и старших возрастных групп обращались в поликлинику. Максимальное число обращений в поликлинику зафиксировано в группе 30-39 лет (31,8±4,0), несколько ниже — у лиц от 50 до 79 лет (21,0-22,0), минимальное — в младших и старших возрастах (13,5±5,3 и 11,3±3,6 соответственно).

У 61 пациентов в возрасте 74,4±1,3 года, умерших от новообразований (10,9 % от общего числа), диагноз не был установлен прижизненно. Наиболее часто диагноз прижизненно не выставлялся у пациентов 70-79 и 80-89 лет (36,1% и 34,4% соответственно), реже — у пациентов 60-69 и 50-59 лет (14,8% и 8,2 % соответственно), в 3,3% случаев у пациентов 40-49 лет, а также у долгожителей. У пациентов младше 40 лет подобных случаев не зафиксировано.

Частота данного наблюдения увеличивается с возрастом пациента: 5,6-7,7% пациентов в возрастах от 40 до 70 лет, 24,4% пациентов 80-89 лет, 66,7% пациентов старше 90 лет.

В течение 1 года перед смертью, пациенты этой группы значительное число раз обращались за медицинской помощью, особенно в амбулаторно-поликлинические учреждения и круглосуточные стационары (табл. 1), однако несмотря на это, прижизненный диагноз им выставлен не был.

Как видно из рис. 1, большинство из поставленных посмертно диагнозов, могли и должны были быть поставлены прижизненно, что могло бы, при адекватном лечении, сохранить жизнь пациенту. Причинами смерти стали:

— в 24 случаях (39,3%, средний возраст — 77,9 ± 1,7 лет) — злокачественные новообразования органов пищеварения;



— в 12 случаях (19,7%, средний возраст — $72,2 \pm 2,3$ лет) — злокачественные новообразования органов дыхания и грудной клетки, из них 10 случаев — злокачественные новообразования бронхов и легкого;

— в 7 случаях (19,7%, средний возраст — $69,0 \pm 4,6$ лет) — злокачественные новообразования женских половых органов;

— по 2 случая — злокачественные новообразования молочной железы (женщины 50 и 58 лет), злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (пациенты 80 и 94 лет);

— новообразования других органов и тканей — по 1 случаю.

Приведем несколько примеров некачественного наблюдения за пациентами, приведшие к смерти пациента и свидетельствующие об отсутствии «онкологической настороженности» у медицинских работников.

В 41,7 % случаев пациентам (средний возраст $76,8 \pm 2,0$ лет), умершим от злокачественных новообразований органов дыхания, прижизненно выставлялись различные заболевания органов дыхания (пневмонии, бронхиты, ларингиты), зачастую неоднократно, новообразования не распознаны.

В 16,6% случаев пациентам (средний возраст $69,8 \pm 3,9$ лет), умершим от злокачественных новообразований желудка, прижизненно неоднократно выставлялись диагнозы «гастрит и дуоденит» (K29), а также ряд других заболеваний органов пищеварения, новообразования не распознаны.

Пациентами 78 и 86 лет, умершими от злокачественного новообразования желудка (C16) выполнено 26 и 30 посещений в поликлинику соответственно, выставлено 6 и 10 диагнозов соответственно, новообразования не были распознаны.

Пациентом 77 лет, умершим от злокачественного новообразования прямой кишки (C20) в течение года было выполнено 23 обращения в поликлинику и 2 госпитализации в круглосуточные стационары, выставлено 12 диагнозов, новообразование распознано не было.

Пациенткой 50 лет, умершей от злокачественного новообразования молочной железы, выходящего за пределы одной локализации (C50.8), было выполнено 19 обращений в поликлиники, при которых в общей сложности было выставлено 7 заболеваний различных органов и систем, однако новообразование распознано не было.

Пациенткой 71 года, умершей от злокачественного новообразования тела матки (C54.9), было выполнено

Таблица 1

Среднее число обращений за медицинской помощью среди пациентов, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний, обращавшихся за различными видами медицинской помощи в течение последнего года жизни, но не лечившихся от заболеваний, послуживших причиной смерти ($M \pm m$)

Возраст	Поликлиника	Стационар	Дневной стационар	Неотложная помощь
40-49	$3,0 \pm 0,0$	$1,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$
50-59	$6,2 \pm 3,2$	$1,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$
60-69	$12,9 \pm 2,8$	$3,0 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,0$	$1,0 \pm 0,0$
70-79	$10,9 \pm 2,1$	$1,2 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,0$	$1,0 \pm 0,0$
80-89	$11,0 \pm 2,2$	$1,3 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,0$	$1,0 \pm 0,0$
90 и выше	$8,0 \pm 3,5$	$2,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$	$1,0 \pm 0,0$
Итого	$10,6 \pm 1,2$	$1,5 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,0$	$1,0 \pm 0,0$

41 обращение в поликлинику и 1 — в дневной стационар, в ходе которых ей было выставлено 9 диагнозов, однако новообразование также распознано не было.

Пациенткой 83 лет, умершей от злокачественного новообразования яичника (C56) было выполнено 5 посещений в поликлинику (из них 2 — к гинекологу), 1 госпитализация в круглосуточный стационар, выставлено 3 диагноза, в том числе диагноз N83.2 (другие и неуточненные кисты яичника), новообразование не распознано.

Пациенткой 80 лет, умершей от хронического лимфоцитарного лейкоза (C91.1) выполнено 32 обращения в поликлинику, 1 госпитализация в круглосуточный стационар, выставлено 7 диагнозов, хронический лимфоцитарный лейкоз распознан не был.

Среди умерших пациентов от новообразований только 6 человек не обращались за медицинской помощью, что составляет 1,06% от числа наблюдений. Данный факт свидетельствует о том, что выявлению при жизни подлежат абсолютное большинство новообразований при качественном обследовании и наблюдении за пациентами, даже не прибегая к активному наблюдению за гражданами (вызов на прием к врачу). Причинами смерти стали:

- злокачественное новообразование глаза и его придаточного аппарата;
- злокачественное новообразование желудка, выходящее за пределы одной локализации;
- злокачественное новообразование бронхов и легких;
- злокачественное новообразование тела матки;
- злокачественное новообразование поджелудочной железы, выходящее за пределы одной локализации;
- злокачественное новообразование предстательной железы.

Очевидно, что наиболее серьезные дефекты наблюдения и лечения пациентов с онкологическими заболеваниями отмечены при лечении (или отсутствии такого) пациентов пожилого возраста. Помимо низкого качества обслуживания пациентов это приводит к необоснованной перегрузке поликлиник и стационаров. Лечение больных пожилого и старческого возраста должно быть тесно взаимосвязано и с высоким уровнем их социального обслуживания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гордиенко В.П., Вахненко А.А., Савельева Е.П. Заболеваемость и смертность населения от злокачественных новообразований в Амурском регионе // Сибирский медицинский журнал. — Иркутск, 2010. — Т. 93. №2. — С. 93-95.
 2. Ерофеев Ю.В., Равдугина Т.Г., Гальчиков Ю.И. Характеристика смертности населения Омской области // Здоровоохранение РФ. — 2009. — № 5. — С. 40-43.

3. Демографический ежегодник: Стат. сборник. — Омск: Омскстат, 2010. — 95 с.
 4. Щепин О.П., Белов В.Б., Щепин В.О. Особенности динамики смертности населения Российской Федерации // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2006. — № 6. — С. 6-10.

Информация об авторе: 644007, г. Омск, ул. Рабиновича, 93, Департамент здравоохранения; тел. (3812) 78-79-50, e-mail: msn77@mail.ru
 Мальцев Сергей Николаевич — начальник отдела департамента, к.м.н.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МАРКЕТИНГОВЫХ ХАРАКТЕРИСТИК АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ОНКОУРОЛОГИИ

Алла Ивановна Овод, Антон Андреевич Мамаев

(Курский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. В.А. Лазаренко, кафедра управления и экономики фармации, зав. — д.ф.н., проф. И.М. Раздорская)

Резюме. В ходе проведения сравнительного анализа ассортиментов лекарственных средств, применяемых для лечения больных раком предстательной железы, раком мочевого пузыря и раком почки в 2003 г. и 2010 г., были выявлены определенные изменения в количественных показателях по международным непатентованным наименованиям и торговым названиям препаратов. Установлено, что в настоящее время появился ряд инновационных препаратов из подгрупп «Моноклональные антитела»: (Бевацизумаб), «Ингибиторы тирозинкиназы» (Сорафениб), «Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона» (Гозерелин, Трипторелин), применение которых дает возможность повысить процент выживаемости и улучшить качество жизни пациентов с данными патологиями. Результаты исследования позволили определить тенденции и особенности фармацевтического рынка ЛС по основным маркетинговым показателям.

Ключевые слова: лекарственные средства, ассортимент, онкоурология, маркетинговые исследования.

COMPARATIVE ANALYSIS OF MARKETING FEATURES OF DRUG'S ASSORTMENT USING IN ONCOUROLOGY

A.I. Ovod, A.A. Mamaev

(Kursk State Medical University)

Summary. Some changes in number of international nonproprietary names and trade names of drugs during the comparative analysis of drug's assortments used to treat patients with bladder cancer, prostate cancer and nephroma in 2003 and 2010 have been revealed. At present time it has been established an appearance of number of innovative drugs of the subgroups: «Monoclonal antibodies» (Bevacizumab), «Tyrosine kinase inhibitors» (Sorafenib), «Gonadotropin-releasing hormone analogues» (Goserelin Triptorelin), application of which allows you to increase the survival rate and improve the quality of patient's life with these pathologies. The results of the study allowed us to determine trends and patterns of pharmaceutical drugs market by key marketing indicators.

Key words: drugs, assortment, oncurology, marketing research.

Неинфекционные заболевания, в особенности сердечно-сосудистые, онкологические и болезни легких в 75% случаев являются причиной смерти, значительно ухудшают качество жизни, способствуют потере трудоспособности населения. По данным ВОЗ, ежегодно в мире заболевают раком около 7 млн. человек и около 5 млн. больных умирают. В Российской Федерации на протяжении последних десятилетий имеют место высокие по сравнению с другими экономически развитыми странами показатели онкологической заболеваемости и, согласно данным официальной статистики, являются второй по значимости причиной смертности [3,6].

В 2008 г. в стране было выявлено 490734 новых случаев злокачественного новообразования (ЗНО) у пациентов. Важным компонентом эпидемиологической картины распространённости онкологических болезней является рост числа онкоурологических больных среди мужчин и сохранение на прежнем уровне количества заболевших женщин [1]. Общее число опухолей урологических локализаций, выявляемых у мужчин, составляет 18,7%. Среди них с диагнозом «рак предстательной железы» регистрируется 9,7% больных, а количество случаев рака почки и рака мочевого пузыря составляет 4,3% и 4,5% соответственно. С 2000 г. абсолютное число регистрируемых больных РПЖ в России возросло примерно в два раза (с 11581 случая до 22129 случаев). Несколько ниже уровень роста заболеваемости раком почки (РП) и раком мочевого пузыря (РМП): он составляет 22,0 % и 7,5 % за период с 2000 по 2008 гг. Среди женщин аналогичные показатели ниже, тем не менее, имеет место незначительный рост числа онкологических больных: с 5959 до 7657 случаев РП и с 2479 до 2771 случаев РМП [5].

Многие авторы отмечают, что на отечественном фармацевтическом рынке представлено множество препаратов для лечения онкозаболеваний, что заметные изменения в этом плане произошли за последнее десятилетие благодаря разработке новых лекарственных средств (ЛС) и внедрению программы обеспечения

необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС) [4]. В качестве химиотерапевтических средств достаточно широко стали применяться оригинальные инновационные препараты, составляющие в натуральном выражении всего 13% от продаж, однако при этом доля денежных затрат на них достигает 90%.

В связи с неуклонной динамикой роста числа онкологических больных урологических локализаций необходимо дальнейшее развитие фармацевтического рынка онкологических ЛС как неотъемлемого компонента процесса эффективного лечения [2]. Рынок ЛС динамично развивается, поэтому сравнительный анализ их ассортиментов разных временных периодов позволяет установить определенные тенденции в формировании и развитии рынка лекарственных препаратов (ЛП), применяемых при лечении опухолей урологических локализаций.

Целью исследования является сравнительный анализ ассортиментов специфических ЛС, представленных на российском фармацевтическом рынке в 2003 г. и 2010 г., применяемых для лечения онкоурологических больных.

Материалы и методы

Для выявления общих тенденций изменения ассортиментных показателей ЛП, используемых для терапии онкоурологических больных, был проведен сравнительный анализ маркетинговых показателей ассортимента ЛС за периоды 1996-2003 гг. и 2001-2010 гг. В качестве источников информации о ЛС, зарегистрированных на отечественном фармацевтическом рынке были использованы: Государственный реестр лекарственных средств (2008 г., Интернет-версия 2010 г.), Регистр лекарственных средств России — Энциклопедия лекарств (2003 и 2010 гг.), Справочник Видаль (2003-2010 гг.), Справочник синонимов (2002, 2004, 2007, 2009, 2010 гг.), стандарты оказания медицинской помощи больным со ЗНО почки, мочевого пузыря, предстательной железы (приказы Минздравсоцразвития России от 01.12.2005

Таблица 1

Сравнительный анализ ассортимента специфических лекарственных средств, предназначенных для лечения онкоурологических заболеваний, по АТС-классификации (%)

№ п/п	Наименование группы по АТС-классификации	РМП		РПЖ		РП	
		2003	2010	2003	2010	2003	2010
1.	A — Пищеварительный тракт и обмен веществ	-	-	-	9,8	-	-
2.	G — Мочеполовая система и половые гормоны	-	-	9,8	3,9	-	9,1
3.	H — Гормональные препараты системного действия, кроме половых гормонов и инсулинов	-	-	1,1	24,1	-	-
4.	M — Костно-мышечная система	-	-	-	0,7	-	-
5.	J — Противомикробные препараты системного действия	-	-	-	4,2	-	-
6.	L — Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы	100	100,0	89,1	57,3	100	90,9
6.1	L01 — Противоопухолевые препараты	-	-	15,3	11,3	-	12,0
6.2	L02 — Противоопухолевые гормональные препараты	89,6	86,4	73,8	46,0	65,9	57,4
6.3	L03 — Иммуностимуляторы	10,4	12,9	-	-	34,1	19,1
6.4	L04 — Иммунодепрессанты	-	0,7	-	-	-	2,4

г. №746, №748, №737), Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (2009-2010 гг.). Показатели сравнительного анализа приведены в виде абсолютных (число) и относительных (доля, %) показателях.

Результаты и обсуждение

В ходе анализа маркетинговых показателей ассортимента ЛС было установлено, что в 2010 г. увеличилось количество применяемых действующих веществ по сравнению с 2003 г. по всем анализируемым нозологиям. Выявлено, что в четыре раза увеличилось количество международных непатентованных наименований (МНН), применяемых для лечения РП и составило 28, примерно в два раза — при лечении РМП (22 МНН) и всего на три наименования — для терапии рака предстательной железы (РПЖ) (с 35 до 38 МНН). Но в целом самое большое количество МНН используется в терапии РПЖ, что было характерно и для 2003 г. (рис. 1).

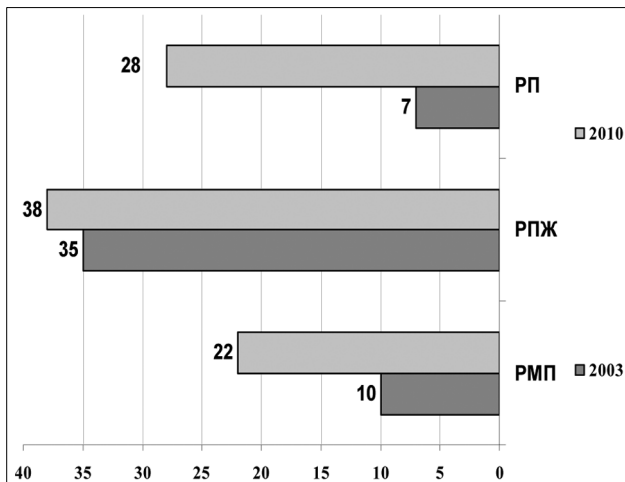


Рис. 1. Полнота ассортимента по международным непатентованным наименованиям, используемых для лечения онкоурологических заболеваний, за 2003 г. и 2010 г.

Результаты исследования номенклатурных позиций ЛП, применяемых в 2010 г., показали, что их количество в настоящее время варьирует от 209 (РП) до 407 (РПЖ), в 2003 г. на фармацевтическом рынке количество предложений ЛП этой категории было значительно меньше. Так, число ЛП, используемых для лечения РПЖ, увеличилось примерно в два раза со 183 до 407 ЛП, при терапии РМП — в два с половиной раза и составляет 294 ЛП; при РП — в два раза — 209 ЛП (рис. 2).

Особый интерес представляет структура ассортимента ЛС по группам анатомо-терапевтико-

химической классификации (АТС-классификации), т.к. в 2010 г. наблюдаются значительные отличия по сравнению с 2003 г. (табл.1). В ассортименте ЛС (2003 г.), используемых для лечения РМП и РП, присутствовали препараты только из группы «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы» (100%), а для терапии РПЖ кроме ЛС указанной группы присутствовали ЛП из группы «Мочеполовая система и половые гормоны» (9,8%), «Гормональные препараты системного действия кроме половых гормонов и инсулинов» (1,1%).

В 2010 г. структуру ассортимента ЛП, применяемых для лечения РП, дополнили

лекарственные средства из группы «Мочеполовая система и половые гормоны» (9,1%); для терапии РПЖ — ЛС из групп «Пищеварительный тракт и обмен веществ» (9,8%), «Костно-мышечная система» (0,7%), «Противомикробные средства системного действия» (4,2%).

В составе группы «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы» в 2010 г. также были выявлены дополнительные терапевтические подгруппы (ТП) 2-го уровня. Помимо лекарств из подгруппы «Противоопухолевые препараты», присутствующих в списках ЛС, используемых для терапии каждой из изучаемых нозологий, в перечне ЛП, необходимых для специфического лечения больных РМП, появилась группа «Иммуностимуляторы» (0,7%), при этом процентное соотношение двух остальных ТП осталось прежним. В ассортименте ЛС, предназначенных для терапии больных РП, стали применяться ЛС из следующих групп: «Противоопухолевые препараты» (11,96%), «Иммунодепрессанты» (2,39%), а для лечения РПЖ остались ЛС прежних подгрупп: «Противоопухолевые препараты» и «Противоопухолевые гормональные препараты».

Сравнительный анализ степени обновления ассортимента выявил наибольший прирост числа новых препаратов в возникших в последнее время ТП. Значение индекса обновления для группы «Пищеварительный тракт и обмен веществ» равно 0,8, а для группы «Костно-мышечная система» — 1,0. При этом в основной группе «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы» снизилось число ЛС, зарегистрированных в течение последних пяти лет. В 2003 г. индекс обновления группы был равен 0,4-0,5, а к 2010 г. этот показатель составил всего 0,3. Тем не менее, указанные значения коэффициентов доказывают расширение терапевтических возможностей лечения онкоурологических локализаций не только за счет появления новых противоопухолевых средств, но и благодаря применению новых схем лечения, включающих в себя ЛП из других фармакологических групп. Среди них привлекают все большее внимание практикующих врачей инновационные препараты из подгрупп «Моноклональные антитела» (Бевацизумаб), «Ингибиторы тирозинкиназы» (Сорафениб), «Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона» (Гозерелин, Трипторелин). Клинический эффект от терапии данными ЛС отличается высокими результатами, поскольку действие препаратов основано на принципиально новых механизмах действия.

Изучение перечня стран-производителей, формирующих ассортимент препаратов для онкоурологических больных, показало, что по-прежнему сохраняется преимущество зарубежных ЛС. Практически не изменилась доля ЛП российского производства для терапии РПЖ

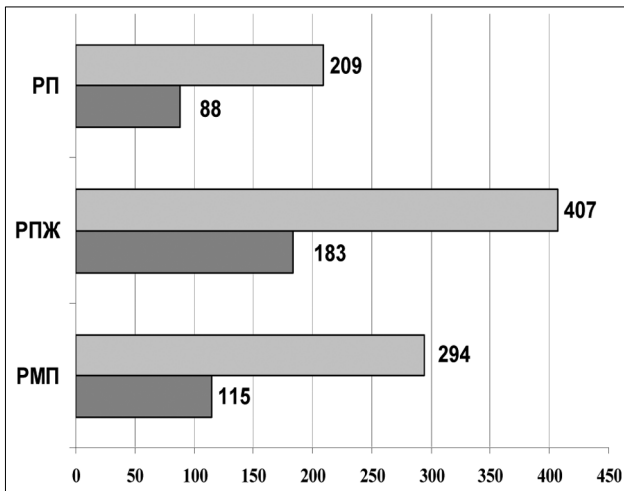


Рис. 2. Полнота ассортимента лекарственных препаратов, применяемых для лечения онкоурологических заболеваний, за 2003 г. и 2010 г.

(в 2003 г. — 33,2%; в 2010 г. — 37,6%). Однако предпринимаемые правительством РФ меры по развитию отечественного рынка ЛС изменили ситуацию по количеству отечественных ЛП, применяемых для лечения РМП, с 19,1% до 33,7%; РП с 20,8% до 41,6%. Несмотря на вклад отечественных производителей в формирование лекарственного ресурса онкологической помощи, процент зарубежных препаратов, используемых в РФ, остается по-прежнему высоким. Первые позиции среди импортеров сохранили такие страны, как Индия и Германия. Количество ЛП, выпущенных данными производителями в 2003 г., варьировало в пределах от 14 до 22 наименований (Индия) и от 4 до 17 (Германия). В настоящее время это количество увеличилось и составляет 13-40 ЛП и 12-25 ЛП, выпускаемых этими странами соответственно. Кроме того, на рынок противоопухолевых препаратов сейчас оказывают существенное влияние производители из Нидерландов (от 20 до 24 ЛП), Австрии (от 8 до 34 ЛП), Чешской республики (от 7 до 24 ЛП).

Современный ассортимент ЛС, применяемых для лечения ЗНО урологических локализаций, как и в предыдущий период, представлен в виде твердых, жидких, мягких и аэрозольных лекарственных форм, но преимущественно преобладают ЛС для инъекций: лиофилизат для приготовления инъекционного раствора (35,4% — в терапии РМП, 23,0% — РП и 19,3% — РПЖ); концентрат для приготовления инъекционных растворов — от 34,4% при лечении РМП до 24,9% — РПЖ и 11,0% — РП. Отличительной характеристикой ассортимента 2003 г.

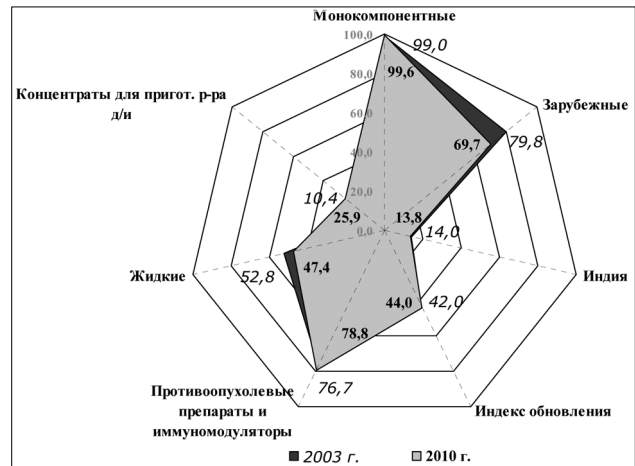


Рис. 3. Маркоконтуры фармацевтического рынка противоопухолевых ЛС, предназначенных для лечения онкоурологических больных, в 2003 г. и 2010 г.

является то, что мягкие лекарственные формы использовались только при двух нозологиях — РП (4,2%) и РПЖ (0,6%), а в номенклатуре ЛС 2010 г. используются и применительно к РМП (6,2%).

В результате проведенного исследования было выявлено, что ассортиментный макроконтур фармацевтического рынка ЛС, используемых при лечении онкоурологических больных, претерпел в течение последнего десятилетия ряд изменений (рис. 3): незначительно снизилось количество зарубежных ЛС (на 10,1%), жидких лекарственных форм (на 5,4%) и препаратов из Индии (на 0,2%); среди жидких форм увеличился процент концентратов, используемых для приготовления инъекционного раствора (на 15,5%).

Общее количество новых ЛС и удельный вес препаратов основной ФТГ — «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы» остались на прежнем уровне. Выявление тенденций развития рынка ЛС, применяемых для лечения онкоурологических заболеваний, позволяет правильно определить приоритетные группы ЛП при формировании ассортимента заявки для специализированных онкологических учреждений, а также в целом для региона.

В заключение следует отметить, что, несмотря на наличие значительного количества ассортимента ЛС по МНН и по ТН, используемых для лечения онкоурологических больных, для многих пациентов лекарственная помощь является недоступной из-за высокой стоимости препаратов и отсутствия финансирования в полном объеме специализированных медицинских учреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполин О.И., Какорина Е.П., Сивков А.В. Состояние урологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. // Урология. — 2008. — № 3. — С. 3-9.
2. Овод А.И., Дремова Н.Б. Маркетинговый анализ лекарственных средств для лечения онкоурологических больных // Новая аптека. — 2004. — №12. — С. — 27-34.
3. Соловьев В.И. Организационно-методологические вопросы развития паллиативной помощи онкологическим больным // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2004. — №1. — С. 27-30.

4. Уварова Ю. Рынок препаратов для лечения онкологических заболеваний // Ремедиум. — 2010. — №10. — С. 19-22.

5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Гнатюк А.П. Национальная онкологическая программа оказания специализированной медицинской помощи онкологическим больным и этапы ее реализации // Российский онкологический журнал. — 2009. — №6. — С. 43-55.

6. Эккерт Н.В. Современные проблемы паллиативной помощи // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2007. — №5. — С. 25-28.

Информация об авторах: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, Курский государственный медицинский университет, кафедра управления и экономики фармации, e-mail: mamaev-antonio@mail.ru, aovod@mail.ru

Овод Алла Ивановна — д.ф.н., профессор кафедры;
Мамаев Антон Андреевич — аспирант

СОСТОЯНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ ЖЕНЩИН В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ

Антонина Тимофеевна Егорова, Софья Владимировна Свирская

(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра акушерства и гинекологии ИПО, зав. — д.м.н., проф. А.Т. Егорова)

Резюме. В последнее десятилетие на фоне ухудшения репродуктивного здоровья отмечается неуклонный рост злокачественных новообразований у женщин. Красноярский край относится к регионам с высокой онкогинекологической заболеваемостью. Ежегодно в Красноярском крае регистрируется более 800 случаев злокачественных опухолей женских половых органов. Изучена динамика, возрастная структура первичной заболеваемости раком шейки матки женского населения Красноярского края за 15 лет, а также показатели активного выявления, запущенности и однодневной летальности. Нами установлено, что доля рака шейки матки в структуре злокачественных новообразований женских половых органов составляет 35%. Анализ 4313 случаев первичной заболеваемости раком шейки матки в различных возрастных группах за период 1995-2009 гг. выявил рост запущенности, снижение показателя активной выявляемости, что обусловлено сокращением количества смотровых кабинетов и низким охватом населения профилактическими осмотрами.

Ключевые слова: заболеваемость, рак шейки матки, запущенность.

CERVICAL CANCER MORBIDITY IN WOMEN OF KRASNOYARSK TERRITORY

A. T. Egorova, S. V. Svirskaya

(Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasensky)

Summary. The increase of number of women with cancer was revealed against impairment of reproductive health. Krasnoyarsk Territory is the region with high level of cancer morbidity. More than 800 cases of female genital cancer are registered annually in Krasnoyarsk Territory. The paper presents dynamics, age structure of cervical cancer morbidity over the last 15 years (Krasnoyarsk Territory) and also indices of active revelation, advanced cases and one-year deaths. We revealed that the part of cervical cancer in the structure of female genital cancer amounted to 35%. We analyzed 4313 cases of primary morbidity with cervical cancer in different age groups (1995-2009). There have been revealed the increase of advanced cases, decrease of index of active detectability, because of reduction of the number of rooms for patients' examination and low level of preventive examinations.

Key words: morbidity, cervical cancer, advanced case.

Злокачественные новообразования в развитых и во многих развивающихся странах занимают второе место в структуре первичной заболеваемости, инвалидности и смертности после болезней системы кровообращения [1, 4].

В Российской Федерации, как и в большинстве развитых стран, отмечается тенденция к росту заболеваемости злокачественными новообразованиями. Число больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования за период с 2000 по 2008 гг. увеличилось на 8,5% и достигло 490 734 человек [4, 7]. В Красноярском крае ежегодно регистрируется около 9 тыс. больных с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования. Злокачественные опухоли женских половых органов составляют 17% всех злокачественных новообразований у женщин [2, 5].

Несмотря на то, что рак шейки матки (РШМ) относится к опухолям визуальной локализации, он занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женских половых органов и поэтому остается одной из самых актуальных проблем онкогинекологии [6, 8, 10].

Анализ заболеваемости раком шейки матки является необходимым для выявления возможных этиологических факторов, формирования научной базы для планирования и организации противораковых мероприятий, а также прогнозирования заболеваемости [3, 7].

Целью исследования явилось изучение заболеваемости раком шейки матки женщин Красноярского края за 15 лет.

Материалы и методы

Сбор информации осуществлялся путем выкопировки данных из источников государственной статистики за 1995-2009 гг., анализа первичной медицинской документации: сведений о больных злокачественными

новообразованиями (форма №35), сведений о заболеваниях злокачественными новообразованиями (форма №7).

Данные представлялись в виде абсолютных, относительных величин и стандартизованных показателей.

Результаты и обсуждение

Красноярский край географически занимает центральное положение в Российской Федерации. В соответствии с Федеральным Законом № 6-ФКЗ от 14.10.2005 г. «Об образовании в составе Российской Федерации нового субъекта Российской Федерации в результате объединения Красноярского края, Таймырского (Долгано-Ненецкого) и Эвенкийского автономного округа» Красноярский край стал единым субъектом Российской Федерации. Снижение численности населения, характерные для России последних лет, имело место и в Красноярском крае (рис. 1).

С 1995 г. уровень смертности населения превысил уровень рождаемости, и только в 2009 году показатель

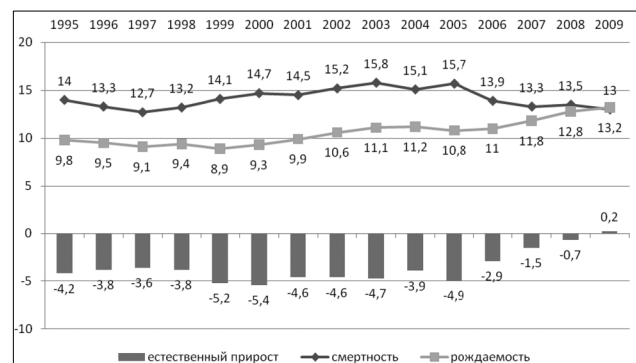


Рис. 1. Естественное движение населения Красноярского края в 1995-2009 гг.

Гинекологическая заболеваемость в Красноярском крае за 2005-2009 гг. (на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста)

Заболевания	2005	2006	2007	2008	2009	Прирост к 2005 г., %	РФ 2008
Эндометриоз	269,5	303,1	369,3	404,6	410,8	52,4	368,8
Эрозия и эктропион шейки матки	2138,7	2539,5	2919,2	2950,2	2997,6	40,2	1785,3
Нарушения в менопаузе	759,9	947,8	953,7	985,9	954,5	25,6	1100,5
Женское бесплодие	259,7	334,4	468,0	520,3	549,2	111,5	516,7

рождаемости составил 13,2, а смертности — 13 на 1000 населения, что привело к приросту населения на 0,2. Суммарный коэффициент рождаемости в 2009 году составил 1,54, что не обеспечивает простого воспроизводства населения. Численность населения Красноярского края за 15 лет сократилась на 224024 человек или на 7,2%, что является результатом неблагоприятных изменений в естественном воспроизводстве — снижение рождаемости и рост числа умерших, однако начиная с 2007 г. темп снижения численности населения уменьшился, в первую очередь за счет увеличения рождаемости и снижения смертности (рис. 2).

Численность женского населения уменьшилась за 15 лет на 73788 человек или 4,6%. Таким образом, на начало 2009 года женское население составило 53,4% — 1542995 человек, из них фертильного возраста (15-49 лет) 807107 человек — 52,3% от числа женского населения (РФ 2009г. — 50,7%). Численность женского населения фертильного возраста уменьшилась за 15 лет на 2,8%, за последний год — на 1,3% (рис. 3).

Важной характеристикой репродуктивного здоровья женского населения является гинекологическая заболеваемость. В Красноярском крае за последние 5 лет уровень гинекологической заболеваемости на 100 тыс. женского населения увеличился за счет эндометриоза на 52,4%, патологии шейки матки — на 40,2%, нарушений в менопаузе — на 25,6%, бесплодия — на 111,5% (табл.1).

В крае сохраняется неблагоприятная эпидемиологическая ситуация, обусловленная инфекциями, передаваемыми половым путем. Лидирующее положение занимает трихомониаз, на втором месте урогенитальный кандидоз, на третьем хламидийная инфекция, далее гонококковая инфекция, папилломавирусная инфекция, генитальный герпес. Рост инфекций, передающихся половым путем негативно влияет на течение ПВИ и приводит к увеличению заболеваемости предраком и раком шейки матки.

В последнее десятилетие на фоне ухудшения репродуктивного здоровья отмечается неуклонный рост злокачественных новообразований у женщин.

Красноярский край относится к регионам с высокой онкогинекологической заболеваемостью (табл. 2).

Таблица 2

Онкогинекологическая заболеваемость в Красноярском крае за 2005-2009 гг. (на 100000 женского населения)

Заболевания	РФ 2008	2005	2006	2007	2008	2009
Рак тела матки	24,6	19,1	20,3	21,3	20,9	19,7
Рак шейки матки	18,1	20,9	21,6	17,5	18,9	18,7
Рак яичников	16,7	14,8	16,0	16,6	15,4	15,9

Онкологическая служба Красноярского края представлена ГКБУЗ Красноярский краевой онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского, который имеет 10 профильных отделений и параклиническую службу, оснащенные современной диагностической и лечебной аппаратурой, работает центр амбулаторной хирургии (дневной стационар), поликлиническая служба и радиологический кабинет для проведения дистанционной лучевой терапии в г. Норильск, онкологическими отделениями в городской больнице Канска, Ачинска, Лесосибирска, Минусинска, Норильска, Таймырского

Таблица 1

Долгано-Ненецкого муниципального района и 45 онкологических кабинетов в центральных районных больницах.

В структуре онкогинекологической патологии в Красноярском крае РШМ занимает второе место после рака тела матки. В 2009 г. было зарегистрировано 284 случая рака шейки матки, что составило 6,1% от всех злокачественных опухолей у женщин и 35% в

структуре злокачественных заболеваний женских половых органов (рис. 4).

За последние 15 лет в Красноярском крае отмечается устойчивая тенденция роста заболеваемости раком шейки матки. В 2009 году заболеваемость раком шейки матки на 100 тыс. женщин составила 18,7, тогда как в 1995 — 16,3 на 100 тыс., пик заболеваемости пришелся на 2006 год и составил 21,6 на 100 тыс. Прирост данного показателя по сравнению с 1995 составил 14,7% (рис. 5).

Важнейшим показателем для оценки качества диагностики служит показатель активной выявляемости, характеризующий степень охвата населения профилактическими осмотрами.

В Красноярском крае отмечается низкий охват населения профилактическими осмотрами — около 45% женского населения, из них с цитологическим скринингом всего 38%. С 1995 по 1999 г. показатель выявляемости РШМ при профилактических осмотрах вырос с 22,8% до 56,6%, далее наблюдается снижение этого показателя до 24,7% в 2009 г. (на 56,5%) (рис.6). Это обусловлено в первую очередь сворачиванием программ по профилактике и раннему выявлению злокачественных новообразований шейки матки. Количество смотровых кабинетов за последние годы в Красноярском крае сократилось с 92 до 76, в том числе в г. Красноярске с 20 до 12.

Важным критерием, характеризующим качество ранней диагностики, считается выявляемость преинвазивного РШМ (карцинома in situ). Переход рака «in situ» в инвазивный рак занимает достаточно продолжительный период времени — 10-15 лет. Это обеспечивает возможность активной профилактики заболеваемости РШМ путем выявления карциномы in situ при массовых цитологических обследованиях. В Красноярском крае в

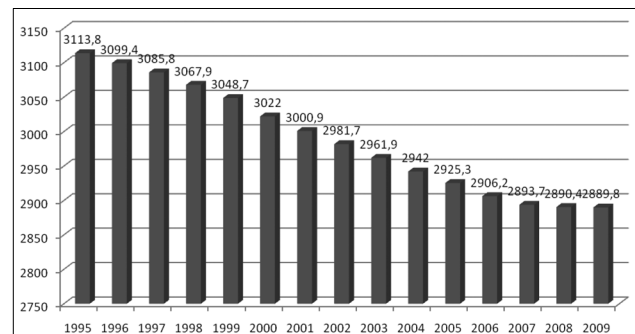


Рис. 2. Численность населения Красноярского края (тыс. человек)



Рис. 3. Динамика численности женского населения фертильного возраста за 1995-2009 гг.

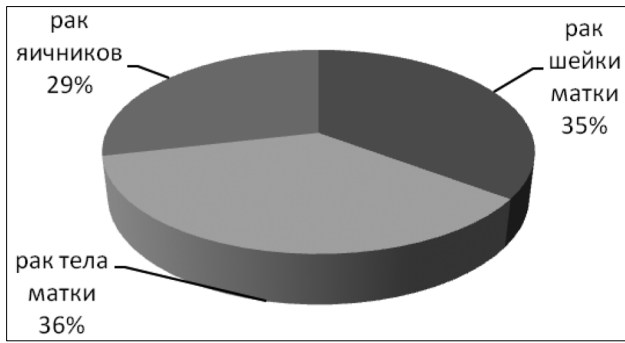


Рис. 4. Доля РШМ среди злокачественных опухолей гениталий (%)

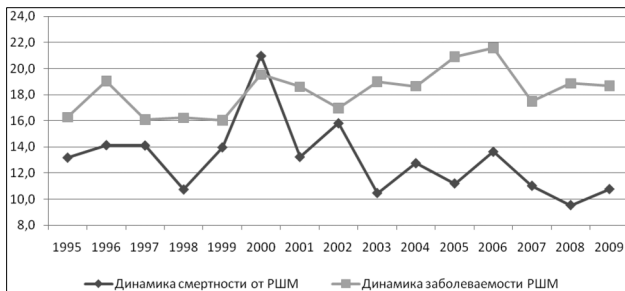


Рис. 5. Показатель заболеваемости и смертности от РШМ в Красноярском крае на 100 000 женского населения

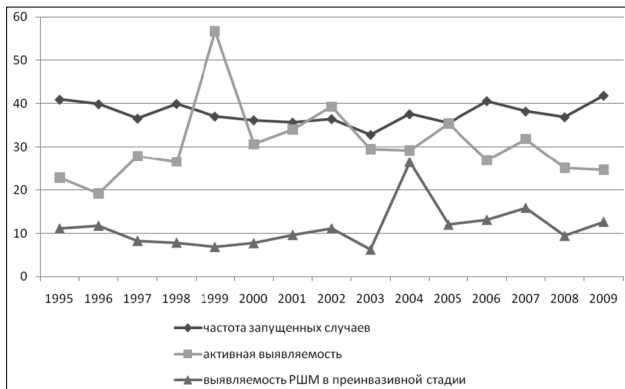


Рис. 6. Динамика показателей состояния онкологической помощи больным РШМ в Красноярском крае

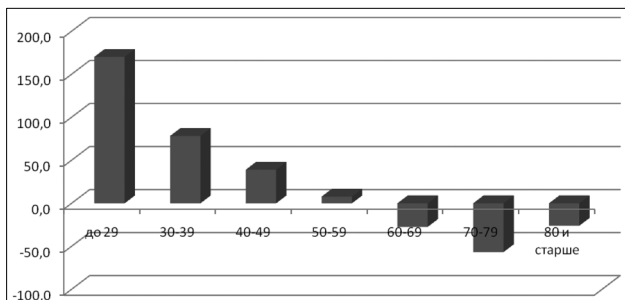


Рис. 7. Прирост заболеваемости РШМ в различных возрастных группах (%) с 1995 по 2009 гг.

2009 г. РШМ в стадии *in situ* был диагностирован у 36 больных или в 12,7% случаев выявления онкологической патологии данной локализации (в 1995-11,1%), что абсолютно не соответствует возможностям современной медицины. В России в 2008 г. преинвазивная стадия РШМ выявлена в 19,4% случаев, а в странах где широко применяются скрининговые программы, преинвазивная карцинома выявляется в 2/3 случаев РШМ [9].

Анализ показателей диагностики РШМ в Красноярском крае выявил рост запущенности (III-IV стадия) при снижении активной выявляемости опухолевого процесса. Так, показатель запущенности за 1995-2003 гг. снизился с 41% до 32,9%, а затем отмечается рост данного показателя до 41,9% в 2009г. (рис. 6).

В большинстве районов Красноярского края показатель запущенности превосходит среднекраевой показатель. Особенно высокие показатели несвоевременной диагностики РШМ в отдаленных районах Красноярского края таких как Таймырский, Эвенкийский район, Норильская группа районов-50% от впервые выявленных случаев РШМ. При анализе причин запущенности РШМ у женщин Красноярского края выявлено, что основной причиной является несвоевременное обращение к врачу — 65%, скрытое течение заболевания — 24%, врачебные ошибки — 11%. Но эти данные не совсем достоверны, в виду того что разбор запущенных случаев РШМ по районам края, кроме г. Красноярска, не контролируется специалистами. Кроме того больные РШМ длительно обследуются. С момента обращения до установки диагноза около 1 месяца прошло у 6,9%, от 1 до 3 месяцев прошло у 25,9%, от 3 до 6 месяцев — у 36,2%, более 6 месяцев — у 31%. За счет длительного обследования идет прогрессирование процесса и рост запущенности.

При этом в течение последних 15 лет наметилась тенденция к снижению показателя одногодичной летальности, который в 2009 г. составил 15,6%. Показатель одногодичной летальности снизился на 23% по сравнению с аналогичным показателем в 1995 г. Снижение одногодичной летальности при увеличении выявления поздних стадий заболевания свидетельствует о том, что врачи не всегда правильно устанавливают степень распространенности опухолевого процесса при РШМ. Это указывает на недостаточный уровень подготовки врачей общей лечебной сети по диагностике РШМ, резкое снижение массовых профилактических осмотров населения, а также территориальную отдаленность ряда районов Красноярского края.

Анализ заболеваемости РШМ в различных возрастных группах на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста за 15 лет показал рост данного показателя у женщин репродуктивного возраста (15-49 лет), особенно в возрасте до 29 лет, где заболеваемость РШМ увеличилась на 170,2%. Отмечается прирост данного показателя в возрастной группе 30-39 лет на 78,2%, в группе 40-49 лет на 39,0%, что указывает на недостаточное внимание, уделяемое лечению фоновых и предраковых заболеваний шейки матки у молодых пациенток, а также недостаточное качество профилактических осмотров, диспансеризации и санитарно-просветительной работы.

Рост заболеваемости РШМ на 7,8% отмечен в возрастной группе 50-59 лет. В старших возрастных группах отмечается падение данного показателя: в группе 60-69 лет на 27,4%, в группе 70-79 лет на 56,7%, в группе 80 лет и старше на 26,1%. Приведенные данные свидетельствуют о том, что на территории Красноярского края за последние 15 лет отмечается «омоложение» рака шейки матки и это является тревожным фактом, так как данный контингент пациенток представляет собой не только репродуктивно значимую часть женского населения, но и активную в трудовом отношении группу (рис. 7).

Смертность от РШМ с 1995 по 2009 гг. в Красноярском крае снизилась с 13,2 до 10,7 на 100 тыс. женского населения. Однако в последние пять лет наблюдается стабилизация показателя смертности с тенденцией к его увеличению, что свидетельствует о недостаточности применяемых мер по раннему выявлению и лечению РШМ (рис. 5).

Таким образом, приведенный анализ свидетельствует о четкой тенденции к росту заболеваемости и смертности от РШМ женщин репродуктивного возраста, что является отрицательным явлением, обусловленным в первую очередь сворачиванием программ по профилактике и раннему выявлению злокачественных новообразований шейки матки, следствием чего является их поздняя диагностика.

Рост запущенности РШМ требует проведение более тщательной оценки причин запущенности заболевания

и обязательного разбора всех случаев с привлечением врачей других специальностей

Необходимо организовать в поликлиниках городов и ЦРБ смотровые кабинеты с обязательным цитологическим исследованием, активизировать проведение профилактических осмотров выездными бригадами врачей онкологических диспансеров на территории Крайнего Севера с целью выявления доброкачественных и злокачественных новообразований женских половых органов.

Стремиться к более широкому охвату цитологическим скринингом женского населения. Эта проблема решается с помощью совершенствования санитарно-просветительной работы, привлечения средств массовой информации.

Ранняя диагностика злокачественных новообразований зависит главным образом от онкологической настороженности врачей общей лечебной сети и их

знаний дальнейшей тактики в отношении больного, а также от отношения женщин к своему здоровью. У врачей — гинекологов практически отсутствует онкологическая настороженность во время осмотра женщин молодого возраста. Результатом этого является рост заболеваемости РШМ у женщин репродуктивного возраста. Необходимо повышать квалификацию и онкологическую настороженность врачей акушеров-гинекологов путем проведения семинаров для районных онкологов и гинекологов, акушеров смотровых кабинетов.

Диспансерное обследование населения, своевременное обращение пациентов при подозрении на различную патологию, формирование групп повышенного онкологического риска и их углубленное обследование, позволят повысить выявляемость предраковых заболеваний, улучшат своевременную диагностику РШМ и в значительной мере может предотвратить развитие инвазивных форм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — СПб.: Фолиант, 2002. — 542 с.
2. Государственный доклад «О состоянии здоровья населения и деятельности здравоохранения Красноярского края в 2007 году». — Красноярск: ККМИАЦ, 2008. — 278 с.
3. Егорова И.В., Дыхно Ю.А., Крикунова Л.И. и др. Рак шейки матки: Заболеваемость, клиника, диагностика, лечение. — Новосибирск: Наука, 2010. — 84 с.
4. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2010. — 256 с.
5. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей. / Под ред. В.П. Козаченко. — М.: Медицина, 2005. — 376 с.
6. Новик В. И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 156-165.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Александрова Л.М. Совершенствование онкологической помощи населению России в рамках национального проекта «Здоровье» // Сибирский онкол. журн. — 2009. — Прил. 2. — С. 212-213.
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. и др. Основные показатели онкологической помощи населению России в 2000 г. // Российский онкол. журн. — 2002. — №1. — С. 35-39.
9. Sankaranarayanan R., Budukh A.M., Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries // Bulletin of the World Health Organization. — 2001. — V. 79, № 10. — P. 954-962.
10. Yang B.H., Bray F.I., Parkin D.M., et al. Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: an evaluation using years of life lost // Int J Cancer. — 2004. — V.109, № 3. — P. 418-424.

Информация об авторах: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, КрасГМУ, кафедра акушерства и гинекологии ИПО, тел.: (391) 236-06-21, e-mail: sofa05091974@mail.ru
Егорова Антонина Тимофеевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой,
Свирская Софья Владимировна — ассистент кафедры.

© КНЯЗЮК Н.Ф. — 2011
УДК 614.2:658.5

ВНУТРЕННИЙ АУДИТ КАК ВАЖНЕЙШИЙ ЭЛЕМЕНТ ОЦЕНКИ ИНТЕГРИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Надежда Феофановна Князюк

(Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач — к.м.н. И.В. Ушаков; Иркутский государственный университет, ректор — д.х.н., проф. А.И. Смирнов, Байкальская международная бизнес-школа, директор — к.и.н., доц. В.Н. Саунин, кафедра менеджмента, зав. — к.м.н., доц. Н.Ф. Князюк)

Резюме. В статье рассматриваются вопросы оценки качества менеджмента медицинской организации посредством проведения внутренних аудитов. Рассмотрены основные организационно-методические аспекты аудита, описан процесс аудита, приведены примеры практической реализации внутреннего аудита в медицинской организации. В работе предложена единая методология аудита интегрированной системы менеджмента (ИСМ), подтверждающая степень интегрированности подсистем и их соответствие международным требованиям.

Ключевые слова: интегрированная система менеджмента качества, внутренний аудит, процесс, свидетельства аудита, несоответствие, непрерывное улучшение.

INTERNAL AUDIT AS AN ESSENTIAL ELEMENT OF ASSESSMENT OF AN INTEGRATED SYSTEM OF QUALITY MANAGEMENT OF MEDICAL ORGANIZATION

N.F. Knyazuk

(Irkutsk Regional Clinical Consultative Diagnostic Center; Irkutsk State University)

Summary. The questions of assessment of the quality of management of medical organization by conducting internal audits are considered in the paper. The principal organizational and methodological aspects of audit have been considered, the audit process has been described, the examples of practical implementation of internal audit in the medical organization have been given. The paper presents a unified methodology for auditing an integrated management system (IMS), which confirms the degree of integration of subsystems and their compliance with international requirements.

Key words: integrated quality management system, internal audit, process audit evidence, contradiction, continuous improvement.

На протяжении последних лет в здравоохранении наблюдается устойчивый рост интереса к разработке и внедрению систем менеджмента качества, соответствующих требованиям ИСО 9001. В организациях, внедривших СМК, просматривается стратегия развития системы менеджмента с целью повышения их конкурентоспособности. Данная стратегия должна быть нацелена на построение интегрированной системы менеджмента в учреждениях здравоохранения», ГОСТ Р ИСО 15189-2009 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности» и др.). Сочетание этих двух моделей и их интеграция в единую систему позволит обеспечить эффективность и результативность менеджмента медицинских организаций за счет повышения конкурентоспособности и качества предоставляемых медицинских услуг. Продолжительная и трудоемкая деятельность по созданию и внедрению ИСМ завершается аудитом и оценкой ее соответствия установленным требованиям международных стандартов ИСО 9001 (система менеджмента качества), ИСО 14001 (экологические аспекты) ОHSAS 18001 (охрана труда и профессиональная безопасность) и SA 8000 (социальные аспекты) и экономического эффекта от ее внедрения. Традиционные подходы к аудиту систем менеджмента зависят от выбранной модели и структуры ИСМ, поэтому необходимо определить методику проведения аудита.

Традиционно существует два подхода к проведению аудита ИСМ. Первый — раздельный аудит каждой из проверяемых подсистем ИСМ (качество, экология, охрана труда, социальные и экономические аспекты). Второй — интегрированный аудит по всем стандартам одновременно. На первом этапе необходимо выбрать, какой именно подход будет использован для аудита ИСМ.

Кроме выполнения требований стандартов, интерес к внутреннему аудиту обусловлен потребностью получения объективной информации о состоянии дел в организации, определении соответствия деятельности и результатов в области качества запланированным мероприятиям, а также требованиям, разработанным самой организацией. Внедрение процедуры внутренних аудитов обусловлено также насущной необходимостью для руководства упорядочить процессы в компании, что во многих случаях может привести к весьма ощутимой экономии средств. Кроме этого, результаты внутренних проверок служат основой входных данных для анализа со стороны руководства и позволяют организации декларировать свое соответствие международным стандартам.

Внутренний аудит, по определению Международного Института внутренних аудиторов (The Institute of Internal Auditors), есть деятельность по предоставлению независимых и объективных гарантий и консультаций, направленных на совершенствование деятельности организации. Внутренний аудит помогает организации достичь поставленных целей, используя систематизированный и последовательный подход к оценке рисков и повышению эффективности процессов управления. Совершенствование деятельности организации — это цель внутреннего аудита. Главное в деятельности внутреннего аудита — не выявить нарушения и ошибки для последующих оргвыводов и наказания виновных, не написать отчет в объеме нескольких десятков страниц, а увидеть и оценить риски, слабые стороны в работе организации и дать рекомендации, направленные на снижение уровня риска и повышение эффективности систем и процессов. В медицинской организации разрабатывается стандарт «Внутренние аудиты ИСМ» с целью регламентации порядка проведения внутренних аудитов, распределения ответственности и полномо-

чий в рамках данного стандарта, определения степени соответствия интегрированной системы менеджмента (ИСМ) установленным критериям и идентификации областей потенциального улучшения деятельности. Требования стандарта организации распространяются на все структурные подразделения медицинской организации. Стандарт утверждается приказом главного врача, актуализируется по мере необходимости, но не реже одного раза в течение пяти лет со дня утверждения. При разработке данного стандарта используются нормативные ссылки на документы, которые должны быть представлены в отдельном приложении. За разработку, организацию, документирование, внедрение, оценку результативности процесса «Внутренние аудиты ИСМ» и внедрение несет ответственность представитель руководства по качеству (как правило, заместитель главного врача, отвечающий за разработку и внедрение ИСМ). В стандарте должны быть четко определены ответственные за рассылку, внесение изменений, изъятие, хранение контрольного экземпляра, за разработку, внедрение, внесение изменений, анализ и улучшение. Определяются сроки утверждения Программы внутренних аудитов ИСМ на год, сохранение результатов проведенных аудитов, за подготовку, документирование результатов проведенного аудита, а также за выполнение требований стандартов, ознакомление сотрудников с его содержанием, организацию внутреннего аудита в структурном подразделении, предоставление требуемой аудиторами документации, разработку и выполнение корректирующих действий по результатам аудита.

В документе IAF «Guidance on the Application of ISO/IEC Guide 66» (п. G.5.3.24) [3] установлено требование относительно плана интегрированного аудита. В обязательном порядке он должен указывать роль каждого аудитора и критерии, которые будут ими оцениваться. Структурная модель ИСМ и способ проведения интегрированного аудита, соединяющего процессный и функциональный подходы, позволяют вариативно использовать широкий спектр комбинаций при его планировании.

1 этап — процесс реализации внутреннего аудита, который начинается с составления Программы внутренних аудитов СМК. В данном документе указывается перечень всех видов аудитов с наименованиями (на ближайший год). Для каждого аудита указывается: перечень объектов аудита, фамилию, имя, отчество руководителя аудита, срок проведения аудита. Программа внутренних аудитов СМК может включать графу «Применяемые методы». К основным методам аудита относятся: статистический, аналитический, сравнение, регистрационный, экспертный, опрос, документирование, наблюдение, подтверждение, консультирование. Выбор метода аудита и степени охвата проверяемых данных осуществляется в зависимости от цели проведения внутреннего аудита. Представитель руководства по качеству совместно с руководителем группы внутренних аудиторов определяет целесообразность внесения изменений в Программу и назначения дополнительных внутренних аудитов, которые проводятся в случае обнаружения в ходе планового аудита одного или более несоответствий; оценки результативности выполненных корректирующих действий; письменного указания главного врача; письменной заявки (в форме служебной записки) от руководителя структурного подразделения.

2 этап — составление плана проведения внутреннего аудита СМК. Параллельно с разработкой программы аудитов определяется потребность в аудиторах, формируется и обучается (при необходимости) группа аудиторов, назначаются аудиторы для каждой процессной команды, назначаются аудиторы для аудита СМК верхнего уровня, утверждается главный аудитор. Проводится подготовка учебно-методических материалов по внутреннему аудиту, разработка единого чек-листа для аудита. Чек-лист — это таблица, которая используется ау-

дитором для проверки выполнения установленных требований, включающая шесть столбцов: номер строки; проверяемое требование; уточняющие вопросы (при необходимости); способ оценки выполнения требования (изучение документации, наблюдение, опрос и др.); отметка о соответствии/несоответствии; свидетельство аудита (запись и комментарии аудитора). В настоящее время в доступных источниках отсутствуют методические рекомендации для проведения интегрированного аудита ИСМ и примеры чек-листов для него. Автором предлагается использовать существующие в организации формы документов с разделением на соответствующие разделы — система менеджмента качества (СМК), система экологического менеджмента (СЭМ), система менеджмента профессиональной безопасности и здоровья (СМ ПБиЗ), система социального и этического менеджмента (ССиЭМ). Во втором выпуске документа IAF «Guidance on the Application of ISO/IEC Guide 66» (п. G.5.3.24) [3] установлено лишь требование к объединению аудитов систем менеджмента: «Аудит СЭМ может быть объединен с аудитом других систем менеджмента. Такая комбинация возможна при условии, что аудит соответствует всем требованиям относительно сертификации СЭМ. План аудита должен указывать роли каждого члена группы аудита и критерии, которые каждый член группы должен оценивать. Все элементы СЭМ должны быть практически идентифицируемыми в отчете по аудиту. Объединение аудитов не должно отрицательно влиять на качество аудита».

3 этап — составление опросного листа внутреннего аудита СМК, который позволяет аудитору оценивать выполнение каждого требования стандарта в ходе оценки (опрос сотрудников отделов медицинской организации, изучение документации, наблюдение за деятельностью отдела). В опросных листах для удобства обработки ставится отметка о соответствии/несоответствии и указываются свидетельства, которые это подтверждают. Сопоставление процессов с организационной структурой управления позволило нам сделать выводы, что процессы менеджмента ИСМ практически на 100% совпадают с классическими функциями управления. В основном это моно— процессы, осуществляемые и, соответственно, проверяемые только на уровне высшего руководства. Исключением является оценка соответствия законодательству, внутренние аудиты, корректирующие и предупреждающие действия, мониторинг и измерение продукции и процессов, а также управление несоответствиями, относящиеся к сквозным процессам, в которых задействованы все уровни управления и подразделения. Их выполнение и соответствие требованиям интегрируемых систем менеджмента должно быть проверено комплексно в части их планирования, организации, контроля и улучшения на всех уровнях управления медицинской организацией.

4 этап — проведение экспертизы документов. Интегрированный аудит СМК, СЭМ, СМ ПБиЗ и ССиЭМ будет осуществляться на двух уровнях управления — высшее руководство и бизнес-процессы. Для проведения интегрированного аудита достаточно пяти чек-листов. Чек-лист для проверки соответствия деятельности высшего руководства предприятия требованиям стандартов, три чек-листа для оценки бизнес-процессов — проектирование, закупки расходных материалов и медикаментов, производство их услуг и чек-лист для определения степени интеграции элементов ИСМ.

5 этап — составление и оформление контрольного листа внутреннего аудита СМК, проведение аудита.

6 этап — регистрация несоответствий в протоколах. Зарегистрированные в протоколе несоответствия оцениваются по категориям: значительное (невыполнение требования, установленного документом СМК, которое оказывает отрицательное влияние на качество оказываемых медицинских услуг или функционирование СМК в целом) и малозначительное — невыполнение

требования, установленного документом СМК, которое может оказать отрицательное влияние на качество предоставляемых услуг или привести к появлению значительного несоответствия, если оно не будет устранено. Руководитель структурного подразделения определяет коррекцию, причину несоответствия, необходимые корректирующие действия, срок их выполнения, ответственного за выполнение корректирующих действий. Если причина выявленного несоответствия относится к полномочиям другого подразделения, то корректирующие действия для устранения несоответствия разрабатывает руководитель соответствующего процесса.

7 этап — составление отчета по аудиту. Отчет по аудиту включает пункт «Предложения по улучшению», которые определяются назначенным аудитором во время проведения проверки, носят рекомендательный характер, при необходимости могут быть занесены в Реестр корректирующих действий проверяемого структурного подразделения.

8 этап — заполнение Единого реестра контроля исполнения корректирующих действий проверяемыми структурными подразделениями. После подготовки отчета по аудиту назначенный аудитор заполняет Единый реестр контроля исполнения корректирующих действий проверяемых структурных подразделений, определяет статус результативности корректирующих действий:

9 этап — проведение заключительного совещания по результатам аудита.

10 этап — проведение и оценка результативности корректирующих действий. Корректирующие действия считаются результативными, если в установленный срок была устранена причина выявленного несоответствия и повторных несоответствий нет. Корректирующие действия считаются не результативными, если причина выявленного несоответствия не была устранена в установленный срок и отсутствуют объективные свидетельства их выполнения.

Следует отметить, что нормативные документы на оценку систем менеджмента регламентируют, в свою очередь, что первый основной аудит должен охватывать одну треть всех объектов системы менеджмента медицинской организации, входящих в ее область применения. В последующие два года во время инспекционных проверок должны быть проверены остальные две трети объектов. В связи с тем, что область применения ИСМ гораздо шире по сравнению с областью применения любой отдельной системы менеджмента, например СМК или СЭМ, ее проверка традиционным способом планирования аудита может привести к неоправданно большим затратам различных ресурсов (временных, человеческих, финансовых). Чтобы избежать издержек данного вида, мы предлагаем при планировании интегрированного аудита ИСМ применить менее формальные процедуры и упрощенную схему планирования аудита. В конце аудита ИСМ должна быть уверенность в том, что проведенные проверки и рассмотренные свидетельства репрезентативны. Итогом аудита должна быть независимая оценка эффективности созданной ИСМ. Проведенное исследование выявило следующие особенности:

— наблюдается идентичность структуры, одинаковые подходы и состав объектов лишь у стандартов ИСО 9001, ИСО 14001, OHSAS 18001 и частичное совпадение с SA 8000, которые существенно отличаются от структуры стандарта ГОСТ Р 53092-2008. При внедрении и подготовке к аудиту ИСМ необходимо учитывать отраслевую специфику;

— система менеджмента качества (СМК), система экологического менеджмента (СЭМ), система менеджмента профессиональной безопасности и здоровья (СМ ПБиЗ), система социального и этического менеджмента (ССиЭМ) могут быть внедрены в любой медицинской организации и позволят выполнять в полной мере требования всех заинтересованных в ее деятельности сторон.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дворкин Л.С. Вопросник аудитора. QUALITY — менеджмент качества и ISO 9000 / [электронный ресурс] // <http://quality.ru>.
2. ISO 9001 Auditing Practices Group. Руководство. Необходимость двухэтапного подхода к аудиту. International Accreditation Forum. 14 October 2004.
- Перевод — Новое Качество. — 2007. — 2 с. [электронный ресурс] // www.new-quality.ru/lib/apg
3. ISO 9001 Auditing Practices Group. Руководство. Подтверждение соответствия стандарту. International Accreditation Forum. 14 October 2004. Перевод — Новое Качество. — 2007. — 3 с. // [электронный ресурс] // www.new-quality.ru/lib/apg

Информация об авторе: 664050, г.Иркутск, ул. Ржанова, д. 156, тел. (3952) 211243, e-mail: kniazuk@yandex.ru
Князюк Надежда Феофановна — к.м.н., заместитель главного врача по качеству, заведующая кафедрой

© ЖУКОВА Д.Я., КОВАЛЬСКАЯ Г.Н. — 2011
УДК 615.2.07

ОРИГИНАЛЬНЫЕ И ДЖЕНЕРИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Дина Яковлевна Жукова, Галина Николаевна Ковальская

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра фармации, зав. — д.ф.н., проф. Г.Н. Ковальская)

Резюме. Проведен анализ литературных данных по вопросу взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Клинические исследования свидетельствуют о том, что оригинальные и дженерические лекарственные средства могут существенно различаться как по терапевтической эквивалентности, так и по частоте и выраженности вызываемых ими неблагоприятных побочных реакций. В связи с тем, что эффективность дженерических замен зависит от качества дженериков и их терапевтической эквивалентности оригинальному препарату, современному врачу и провизору необходима достаточно серьезная подготовка по вопросу их эквивалентности и взаимозаменяемости.

Ключевые слова: оригинальный препарат, дженерик, терапевтическая эквивалентность.

THE ORIGINAL AND GENERIC DRUGS IN MEDICAL THERAPY

D.Y. Zhukova, G.N. Kovalskaya

(Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education)

Summary. Published data on the interchangeability of drugs are analyzed. Clinical studies suggest that sometimes the original and generic drugs differ significantly both in the therapeutic equivalence and the frequency and intensity of unfavorable adverse impact which they cause. Due to the fact that the effectiveness of generic replacements depends on the quality of generic drugs and their therapeutic equivalence to the original drug, modern doctors and pharmacists should have sufficient training on their equivalence and interchangeability.

Key words: the original drug, generic, therapeutic equivalence.

При недостатке финансовых ресурсов в системах государственного и страхового финансирования медицинской помощи и дороговизне оригинальных лекарственных препаратов все чаще используются более дешевые воспроизведенные лекарственные средства (ЛС). Отличительной чертой современного фармацевтического рынка РФ является преобладание дженерических ЛС как импортного, так и отечественного производства. По оценке международных аналитиков количество дженериков в РФ достигло рекордного уровня (78-95% от общего объема продаж ЛС), тогда как в развитых странах объем продаж дженерических ЛС ограничивается законодательно, например, в США не более 27%, в ФРГ не более 35%.

Эффективность политики дженерических замен зависит от качества дженериков и их терапевтической эквивалентности оригинальному препарату. В последние годы в различных странах мира все чаще поднимается вопрос о «скрытой стоимости дженериков». В 2000 г. в официальных материалах ВОЗ подчеркивалась необходимость доказывать качество дженериков при их регистрации, представляя документы, подтверждающие, что препарат был произведен с соблюдением принципов надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice — GMP), что он соответствует критериям качества, снабжен адекватной инструкцией по медицинскому применению и является терапевтически эквивалентным (следовательно, взаимозаменяемым) аналогичным ЛС, уже находящимся на фармацевтическом рынке.

При назначении дженерических ЛС врач *a priori* рассчитывает на его терапевтическую эквивалентность

оригинальному ЛС, эффективность и безопасность которого были доказаны в ходе доклинических и клинических предрегистрационных исследований, а также в пострегистрационных исследованиях и при постмаркетинговом мониторинге безопасности.

Но, как показывает клиническая практика, оригинальные и дженерические ЛС существенно различаются как по терапевтической эффективности, так и по частоте и выраженности вызываемых ими неблагоприятных побочных реакций (НПР). В связи с этим, современному врачу необходима достаточно серьезная подготовка по вопросу их эквивалентности и взаимозаменяемости.

Обращение ЛС является одной из важнейших составляющих системы здравоохранения РФ и включает в себя разработку, доклинические исследования, клинические исследования, экспертизу, государственную регистрацию, стандартизацию и контроль качества, производство, изготовление, хранение, перевозку, ввоз на территорию РФ, вывоз с территории РФ, рекламу, отпуск, реализацию, передачу, применение, уничтожение ЛС.

Федеральным законом от 12.04.2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» установлен порядок производства и контроля качества ЛС, а так же сформулированы основные термины и понятия в сфере обращения ЛС.

Оригинальное лекарственное средство — это ЛС, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических исследований ЛС и клинических исследований лекарственных препаратов.

Воспроизведенное лекарственное средство — ЛС, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное ЛС, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального ЛС.

Определения оригинального и дженерического ЛС, представленные в Федеральном законе №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», не отвечают современным международным требованиям и являются неполными. ВОЗ принято более полное определение, которое отражает основные особенности обращения данных препаратов.

Оригинальный препарат (инновационный препарат, «бренд») — впервые синтезированное и прошедшее полный цикл исследований лекарственное средство, активные ингредиенты которого защищены патентом на определенный срок (обычно 12-20 лет).

Отличительные характеристики оригинальных препаратов:

- высокие показатели качества, эффективности и безопасности;
- патентование химической формулы, методов синтеза и производства;
- полный спектр доклинических и клинических исследований;
- информативная инструкция;
- производство осуществляется только по правилам GMP;
- высокая стоимость за упаковку.

Разрабатываются и производятся оригинальные ЛС ведущими фармацевтическими компаниями стран Западной Европы, США и Японии, иногда Восточной Европы, такими как, GlaxoSmithKline (Великобритания), Sanofi-Aventis (разные страны), Pfizer (США), Novartis (Швейцария), Eli Lilly (Швейцария), Bristol-Myers Squibb (США), Bayer (Германия), MSD (разные страны), Gedeon Richter (Венгрия), KRKA (Словения) и другими.

В мире зарегистрировано около 500 производителей инновационных ЛС, они располагаются в странах высокого уровня промышленного и социального развития, четко взаимодействуют между собой и придерживаются единых правил в своей деятельности. Затраты на исследования по разработке и производству одного оригинального ЛС составляют 1 млрд долл.

По истечении срока патентной защиты любая фармацевтическая компания может приобрести право на производство собственной версии оригинального препарата, т.е. создать дженерик.

Дженерический (генерический) препарат — воспроизведенное лекарственное средство, взаимозаменяемое с его патентованным аналогом (оригинальным препаратом) и выведенное на рынок по окончании срока патентной защиты оригинала. Это, например, такие препараты, как **Нормодипин** (Gedeon Richter, Венгрия), **Флюкостат** (Фармстандарт, Россия), **Энам** (Dr.Reddys, Индия).

Отличительные характеристики дженерических препаратов:

- копирование оригинального препарата, т.к. фирма-патентообладатель передает неполное досье на оригинал;
- невысокие показатели качества, эффективности и безопасности;
- появление на рынке после окончания срока патентной защиты оригинального препарата;
- отсутствие доклинических и клинических исследований;
- как правило, малоинформативная инструкция;
- допускается в обращение на основании оценки регистрационного досье сокращенного объема и данных биоэквивалентности;
- производство не всегда осуществляется по правилам GMP;
- невысокая стоимость за упаковку.

Формальные требования для производства оригинальных и дженерических ЛС должны быть сходными и соответствовать принципам и правилам надлежащей производственной практики — GMP, которые в международном масштабе регламентируют жесткие стандарты организации производства и контроля качества ЛС, включая производственные помещения, оборудование, сырье, персонал, методы контроля и т.д.

Дженерические препараты производятся фармацевтическими предприятиями стран Восточной Европы, Азии, Латинской Америки, СНГ, включая РФ. Производителей дженериков во всем мире насчитывается несколько десятков тысяч, они функционируют в совершенно различных экономических и регуляторных условиях от США до стран, не имеющих контрольно-разрешительной системы, и действуют чаще всего разрозненно.

К основным производителям дженериков относятся Gedeon Richter (Венгрия), KRKA (Словения), Верофарм, Акрихин, Брынцалов-А, Фармстандарт (Россия), Dr.Reddys (Индия) и другие.

Дженерики уверенно занимают на российском аптечном рынке лидирующие места только тогда, когда у них нет конкурентов среди хорошо известных оригинальных препаратов. Например, **Но-шпа** (Sanofi Aventis, Франция) стабильно составляет 80% в общих розничных продажах дротаверина, **Кларитин** (Schering-Plough, США) продолжает удерживать более 79% продаж, у **Тавегила** (Novartis, Швейцария) и у **Имодиума** (Janssen-Cilag, Бельгия) — более 99%.

Оригинальные препараты будут занимать лидирующие позиции в фармакотерапии сложных заболеваний сердечно-сосудистой системы, онкологических, аллергических, инфекционных заболеваний. Оптимальный вариант дженериков — это дженерики производства стран Восточной Европы, т.к. это в основном современные ЛС, у которых срок патентной защиты истек не более 5 лет назад. Дженерики российского и азиатского производства, как правило, являются морально устаревшими, т.к. срок патентной защиты у них истек 10-15 лет назад.

В настоящее время различают следующие виды эквивалентности ЛС (FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 20th Edition, 2000):

- фармацевтическая эквивалентность;
- биологическая (фармакокинетическая) эквивалентность;
- терапевтическая эквивалентность.

Фармацевтическая эквивалентность.

Лекарственные препараты фармацевтически эквивалентны, если они содержат одни и те же активные субстанции в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме, отвечающие требованиям одних и тех же или сходных стандартов.

Таким образом, они являются представителями одного генерического ряда и имеют общее международное непатентованное наименование (МНН) — наименование фармацевтической субстанции, рекомендованное ВОЗ.

Оценка фармацевтической эквивалентности сводится не только к идентичности молекул субстанций, но и касается таких аспектов, как контроль качества производства (стандарт GMP), инструкции по применению, этикетирование.

Эквивалентность оригинальных и дженерических ЛС оценивается также по физико-химическим свойствам субстанций (степень дисперсности, полиморфизм и др.), свойствам вспомогательных веществ, особенностям технологического процесса, условиям хранения, упаковке.

Биологическая или фармакокинетическая эквивалентность (биоэквивалентность). Биоэквивалентные лекарственные препараты — это фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные

Таблица 1

Сравнительная оценка препаратов эналаприла (таблетки 10 мг)

Название, фирма производитель	Доза, мг/сут	Стоимость 10 мг, USD	Стоимость месячного курса, USD
Ренитек MSD (Нидерланды)	12	0,20	6,1
Энап KRKA (Словения)	15	0,13	4,7
Эднит GR (Венгрия)	15,6	0,10	3,7
Энам Dr.Reddys (Индия)	36,6	0,09	8,6

препараты, которые имеют сравнимую биологическую доступность при исследовании в сходных экспериментальных условиях.

Биологическая доступность — это степень, в которой лекарственное средство всасывается с места введения в системный кровоток и скорость, с которой этот процесс происходит.

Однако один из самых важных показателей — биоэквивалентность у дженериков — может значительно отличаться от оригинального препарата согласно российским требованиям и регламенту FDA (Food and Drug Administration). Допускаются различия по отдельным показателям фармакокинетики до 15-20%, что не является препятствием для регистрации дженерика в РФ. Но при этом биоэквивалентность дженерика не гарантирует его терапевтической эквивалентности оригинальному препарату.

Исследования биоэквивалентности позволяют «уровнять в правах» дорогое оригинальное и дешевое дженерическое ЛС. Реальная ситуация требует ужесточения и расширения требований к фармакокинетическим исследованиям: обязательно изучение на российской популяции, определение параметров при длительном применении, исследование связи «доза — концентрация — эффект». Планируемое в ближайшие годы уменьшение различий в параметрах с 15-20% до 10-15% позволит уменьшить число «низкосортных» дженериков.

Терапевтическая эквивалентность. Лекарственный препарат терапевтически эквивалентен другому препарату, если он содержит ту же активную субстанцию или лекарственное вещество и, по результатам клинических исследований, обладает такой же эффективностью и безопасностью, как и препарат сравнения, эффективность и безопасность которого уже установлены.

В РФ отсутствует база данных по результатам сравнительных клинических исследований дженериков между собой и с оригинальными препаратами. Проведение рандомизированных сравнительных исследований между многочисленными дженериками, находящимися на фармацевтическом рынке России, практически невозможно в связи с отсутствием финансовых средств на эти цели у государства, неэтичностью спонсирования таких исследований производителями оригинальных препаратов и незаинтересованностью в их проведении большинства производителей дженерических ЛС.

Поэтому основным источником данных об эффективности, безопасности и переносимости дженериков в РФ могут быть фармакоэпидемиологические исследования, основанные, в частности, на анализе баз данных, содержащих спонтанные сообщения медицинских работников и производителей ЛС о НПП и о случаях терапевтической неэффективности ЛС. Немногочисленные клинические исследования, сравнивающие эффективность и переносимость оригинальных и дженерических ЛС (при кратковременном применении), давали неоднозначные результаты: в некоторых из них соответствие было довольно полным, в других, напротив, выявлены достаточно существенные различия в терапевтическом действии и частоте побочных эффектов между оригинальным препаратом и дженериком.

В рандомизированном исследовании сравнили эффективность нескольких дженериков **эналаприла**

(**Энапа, Эднита, Инворила, Энваса и Энама**) с оригинальным препаратом **Ренитеком** и показали, что для достижения эффекта некоторых из них могут потребоваться дозы, превышающие дозы оригинального препарата почти в 3 раза. Кроме того, проведенные фармакоэкономические исследования препаратов **эналаприла** доказали, что курс лечения, например, «дешевым» **Энамом** обходится гораздо дороже, чем лечение оригинальным препаратом **Ренитек** (табл. 1).

Очень часто «дешевизна» дженерика оборачивается для пациента еще большими дополнительными тратами на использование большей дозировки малоэффективного дженерика, лечение нежелательных побочных эффектов и компенсации более тяжелого клинического состояния.

Весьма интересны результаты клинических исследований, в которых сравнивали эффективность статинов, назначаемых в виде оригинального ЛС и дженерических ЛС. В ряде таких исследований показано, что некоторые дженерики статинов, снижая уровень общего холестерина почти так же, как и оригинальный препарат, в меньшей степени влияют на уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и меньше снижают индекс атерогенности. Установлено, что оригинальный препарат **Зокор** в дозе 20 мг более выражено снижал индекс атерогенности по сравнению с дженериком **Вазилипом**, назначаемым в такой же дозе. Похожие данные получены при сравнении оригинального **симвастатина** и дженерика **Симло**.

Также в настоящее время опубликовано достаточно много работ, в которых показано снижение эффективности терапии и/или ухудшение ее переносимости при переключении с оригинального препарата на дженерик. Сравнительные исследования клинической эффективности оригинального **флуконазола** и дженериков показали, что из 30 копий флуконазола, существующих на Российском рынке, **Дифлюкан** (оригинальный **флуконазол**) в отношении *C. albicans* в 2-4 раза эффективнее дженерических препаратов (эффект 1 капсулы **Дифлюкана** равен эффекту 2-4 капсул дженериков). Активность дженериков в отношении клинических изолятов кандид составила 40-50% от активности оригинального **флуконазола**. Кроме того, частота рецидивов после лечения брендовым и дженерическими препаратами составила 7,4% и 17,4% соответственно.

При изучении эффективности и безопасности дженериков **индапамида** обнаружена тенденция к повышению артериального давления на протяжении первых 6-7 часов и через 17-19 часов после их применения, отсутствие нормализации суточного ритма артериального давления и выраженное негативное влияние на электролитный обмен, что не характерно для оригинального **индапамида**. При сравнении оригинального препарата **биспролола** с одним из его дженериков у больных с артериальной гипертонией 1-2-й степени было установлено, что дженерик статистически значительно снижает систолическое и диастолическое артериальное давление, однако это снижение достоверно менее выражено (на 3-4 мм рт.ст.), чем снижение артериального давления под действием оригинального препарата. На первый взгляд такие препараты можно трактовать как терапевтически эквивалентными, но при подсчете данных получено, что, несмотря на такое, относительно небольшое, различие в абсолютных цифрах снижения артериального давления, частота достижения целевых цифр артериального давления при использовании оригинального препарата более чем на 20% превышала таковую при использовании препарата дженерика.

При изучении сравнительной клинической эффективности препаратов **азитромицина** видно, что только один из четырех его дженериков проявляет сопоставимую с оригинальным препаратом антибактериальную активность (табл.2).

Большое сомнение в отношении эффективности и безопасности вызывает и низкое качество некоторых

Таблица 2

Клиническая эффективность различных Азитромцинов

Параметр	ДЛС1	ДЛС2	ДЛС3	ОЛС	ДЛС4
Клиническая эффективность, %	70	55	65	80	80

копий **омепразола** российского и индийского производства, которые показали нестабильность в процессе ускоренного хранения после 6 мес. при t 40°C и 75% влажности. При этом оригинальный препарат **Лосек** отличается высокой стабильностью за счет научно обоснованного подбора вспомогательных веществ.

Но иногда сравнительные клинические испытания оригинального препарата и дженерика выявляют их очень близкое сходство. Так изучение препаратов **цефтриаксона** у пациентов с бронхолегочной патологией показало практически полную идентичность оригинального препарата **Роцефина** и дженерического — **Офрамакса** (80-85%).

Проведенное сравнительное изучение оригинального препарата **амлодипина** (**Норваска**) и одного из многочисленных дженериков этого препарата — **Кардилопина** у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензии с использованием рандомизированного, двойного слепого метода показало, что статистически достоверных различий в выраженности гипотензивного эффекта обоих препаратов выявлено не было, но имелась лишь небольшая тенденция к более выраженному снижению диастолического артериального давления через 6 недель после начала лечения **Норваском**. Т.е. **Кардилопин** является единственным полноценно изученным дженериком, для других же дженериков **амлодипина** прямых сравнений терапевтической эквивалентности с оригинальным препаратом не проводилось.

Важно то, что выявление сигналов о проблемах с определенными дженериками позволит проводить целенаправленное исследование, выявлять факторы риска и принимать решения регуляторных органов, направленные на минимизацию возможных рисков. Отсутствие объективной информации о качестве существующих дженериков, а также неоднозначные результаты некоторых клинических сравнительных исследований оригинальных препаратов и дженериков привели многих клиницистов и клинических фармакологов к мысли о необходимости проведения ограниченных, но строгих по протоколу сравнительных клинических испытаний оригинального препарата и дженерика.

В качестве примера строго спланированного и предельно грамотно выполненного исследования можно привести результаты сравнения оригинального **симва-статина** и дженерика **Симвалимита**. Было показано, что оба препарата статистически достоверно снижали уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП, причем существенных различий между ними не выявлено. Одинаковым было влияние препаратов на уровень липопротеинов высокой плотности, уровень триглицеридов, содержание печеночных ферментов, креатинфосфокиназы. Частота побочных эффектов в двух группах больных была практически одинаковой. Результаты исследования позволили авторам сделать вывод об одинаковой клинической эффективности оригинального препарата и дженерика. Из этого абсолютно очевидно, что использование статинов-дженериков отчасти может способствовать решению кардиологических проблем, однако это должны быть препараты, доказавшие свою клиническую эквивалентность оригинальным препаратам.

Другой пример: согласно недавних результатов сравнительного рандомизированного перекрестного слепого исследования дженерическая копия **клопидогрела** (**Плавикса**) **Эгитромб** продемонстрировал полное соответствие по эффективности и полное соответствие по безопасности в сравнении с оригинальным препаратом.

Как правило, корректно проведенные исследования фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности практически гарантируют терапевтическую эквивалентность дженерика и оригинального препарата. Однако для оценки сопоставимой эффективности и переносимости дженериков с оригинальными препаратами необходимо проведение клинических исследований по терапевтической эквивалентности. В опубликованном в США в 1998 году FDA проекте правил оценки терапевтической эквивалентности дженериков предлагается указывать на этикетке препарата наличие или отсутствие терапевтической эквивалентности, а также препарат, с которым производилось сравнение (как правило, это оригинальный препарат).

Для подтверждения терапевтической эквивалентности необходимо проведение сравнительного клинического исследования, которое должно соответствовать требованиям доказательной медицины — это независимое, многоцентровое, рандомизированное, контролируемое и длительно проводимое исследование. Подобные исследования выполнены лишь для единичных ДЛС, применяемых в РФ.

Терапевтическая эффективность и безопасность должны определяться в сравнении с плацебо или с эталонным препаратом этой же группы в клиническом исследовании больных с определенным заболеванием. Для оценки эффективности дженерических ЛС чаще всего применяются отдельные показатели, например влияние на целевые уровни липидов, различные сосудистые эффекты, маркеры воспаления и т. д.

На сегодняшний день проблема взаимозаменяемости оригинальных препаратов и дженериков и дженериков между собой еще плохо изучена, поэтому специалисты ВОЗ рекомендуют подразделять ЛС на две категории:

— категория А (код А) — препараты, терапевтическая эффективность которых сходна с оригинальными или рекомендуемыми ВОЗ препаратами для сравнения. Код «А» присваивается дженерическим ЛС, прошедшим клинические исследования на терапевтическую эквивалентность и имеющим отличия биоэквивалентности от оригинального ЛС не более 3-4%. Дженерические ЛС с кодом «А» могут являться заменой оригинальных ЛС по финансовым соображениям.

— категория В (код В) — дженерические ЛС, которые по разным причинам на данный момент нельзя считать терапевтически эквивалентными соответствующим препаратам сравнения. Код «В» присваивается дженерикам, не прошедшим клинические испытания на терапевтическую эквивалентность. Дженерические ЛС с кодом «В» не может быть автоматической заменой оригинальному препарату или другому дженерическому ЛС с кодом «А».

В США подобная классификация дженерических ЛС публикуется и находится в свободном доступе в ежегодных справочниках и на сайте FDA («**Orange Book**» — <http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>). В аптеке провизор может отпустить больному препарат только с тем торговым названием, которое выписал врач.

В России же такой классификации нет, поэтому ориентироваться в выборе дженериков крайне сложно. В настоящее время надлежащая практика производства (GMP) внедрена лишь на относительно небольшом количестве отечественных фармацевтических предприятий; в стране зарегистрировано достаточно много препаратов зарубежных производителей, на заводах которых не внедрены правила GMP. И, безусловно, наиболее простым решением проблемы эффективного и безопасного лечения был бы допуск на фармацевтический рынок РФ только качественных дженерических ЛС с достаточным информационным сопровождением, поскольку для практикующего врача большое значение имеет наличие полной и объективной информации о ЛС.

Для лечащего врача очень важно иметь источник достоверной информации о ЛС, в том числе о том, какой

препарат является оригинальным, а какой дженерическим, какой дженерик относится к группе «А» и является качественным, а какой к группе «В» и не может быть заменой оригинальному ЛС и более качественному дженерику. Тогда практический врач будет спокойно назначать то ЛС, которое считает нужным для данного больного. Кроме того, в этом случае он должен иметь гарантию, что пациент в аптеке получит именно то ЛС (с тем торговым наименованием), которое выписано в рецепте.

В настоящее время наши врачи не имеют информации о том, какое торговое наименование соответствует оригинальному препарату, а какое дженерическому, в РФ отсутствует справочник ЛС, где это было бы указано. Ответственность за недостаточную информированность врача несет государство, которое должно обеспечивать медицинский персонал непредвзятой и доказательной информацией в отношении ЛС.

Результаты проведенных в последние годы исследований по сравнению оригинальных препаратов и дженериков подтверждают, что их составы серьезно различаются.

Создание идентичного лекарственного препарата представляется достаточно сложной задачей с технологической точки зрения. Это обусловлено различиями в производстве действующего вещества, приводящими к изменению размера частиц и разному соотношению кристаллических и аморфных форм, различиями состава и количественного содержания примесей, а также различиями во вспомогательных веществах и процессах производства готовых ЛФ, т.е. влиянием переменных фармацевтических факторов. Фармацевтические факторы не связаны с физиологическими особенностями организма человека, но могут существенно изменить эффективность и безопасность ЛС.

Выделяют пять групп фармацевтических факторов:

1. Физическое состояние ЛС.
2. Химическая модификация ЛС.
3. Вспомогательные вещества (их природа, физическое состояние и количество);
4. ЛФ и пути ее введения в организм;
5. Технологический процесс.

Исследование известных случаев терапевтической неэквивалентности ЛС показало, что активность субстанции, скорость ее высвобождения из ЛФ, также как и скорость всасывания находятся в тесной зависимости от фармацевтических факторов.

С точки зрения биофармакии и фармакокинетики ЛС будет обладать необходимой БД только в том случае, если субстанция будет находиться в оптимальном состоянии для резорбтивного процесса. Для этой цели и применяют различные технологические приемы, вспомогательные вещества, современные ЛФ с заданными фармакокинетическими свойствами, а также учитывают физиологические особенности организма (показатель pH среды желудка и кишечника, липидную растворимость, буферные системы крови и др.).

В воспроизводстве ЛС значимыми являются 4 группы фармацевтических факторов: физическое состояние ЛС; химическая модификация ЛС; вспомогательные вещества (их природа, физическое состояние и количество); технологический процесс. Вид лекарственной формы и пути ее введения как группа факторов не рассматриваются для оценки оригинальных и дженерических ЛС, что связано с требованием их фармацевтической эквивалентности.

Большой международный резонанс получило исследование, в котором сравнивался оригинальный препарат *кларитромицин* и 40 его дженериков, находящихся на фармацевтическом рынке 18 стран. Оно показало, что в восьми дженерических ЛС содержание активного вещества не соответствовало стандартам компании-разработчика, а у 28 препаратов количество высвободившегося при растворении активного компонента было значительно ниже, чем у оригинального. Кроме

того, в 24 из 40 изученных дженерических препаратов был превышен 3% лимит посторонних примесей.

В исследовании, проведенном в Японии, отмечена разница в органолептических и фармакокинетических свойствах детских лекарственных форм оригинального и 11 дженерических препаратов *кларитромицина*.

Существенные отклонения от стандартов качества были продемонстрированы в сравнительном исследовании 34 дженерических препаратов *цефтриаксона*, находящихся на фармацевтическом рынке Соединенного королевства, с *Роцефином*. Стандарты качества, установленные Европейской фармакопеей и Фармакопеей США, были нарушены у 18 из 34 изученных дженериков, в том числе стандарты стерильности — у четырех продуктов и содержание примесей — у пяти продуктов. Ни один из 34 дженериков не отвечал спецификациям фармацевтической компании Roche для *Роцефина*. В целом у дженерических препаратов было выявлено более 100 нарушений стандартов производителя оригинального препарата.

Исследование, проведенное в Институте фармакологии Санкт-Петербургского ГМУ им. академика И.П. Павлова, показало, что общее количество примесей в популярных в России дженериках *азитромицина* в 3,1-5,2 раза превышает таковое в оригинале. Более того, дженерики содержали значительное количество неизвестных примесей и уступали оригиналу по показателю растворимости. Это может привести к изменению их биодоступности, а следовательно — к изменению концентрации в крови, терапевтической эффективности и переносимости.

Значительно более высокое содержание примесей (в 2-10 раз) в дженерических препаратах по сравнению с оригинальным было продемонстрировано в исследовании, изучавшем различные препараты *аторвастатина*. Кроме того, дженерики *аторвастатина*, в отличие от оригинального препарата, имели преимущественно аморфную, а не кристаллическую структуру и поэтому расплавились в 10 раз быстрее оригинального препарата. Последнее обстоятельство обуславливает снижение их стабильности при хранении и более быструю потерю терапевтической эффективности, а также потенциальное повышение токсичности.

Опубликовано достаточно много работ, в которых показано снижение эффективности терапии и/или ухудшение ее переносимости при переключении с оригинального препарата на дженерик. Даже сравнение инструкций по медицинскому применению оригинальных и дженерических препаратов позволяет в некоторых случаях выявить существенные различия между ними с точки зрения рекомендуемых доз, наличия или отсутствия тех или иных терапевтических и/или нежелательных эффектов и других свойств.

Все чаще высказывается мнение о том, что дженерики — это «другие» (по отношению к оригинальным) препараты, требующие в ряде случаев особенностей дозирования. Клинически значимые проблемы у пациентов возникают, как правило, при переключении терапии с оригинального препарата на дженерик, с дженерика на оригинальный препарат или с дженерика на дженерик. Это обусловлено разницей в создаваемых концентрациях действующего вещества в крови в разные временные интервалы (видом фармакокинетической кривой).

Результаты моделирования безопасности дженерических замен у 5 тыс. виртуальных пациентов позволили сделать вывод об их опасности у большинства пациентов, особенно при применении препаратов с узким терапевтическим индексом.

Ежегодно примерно 20 тыс. госпитализаций в США и Канаде являются следствием замены *амиодарона* на дженерические копии, а расходы, связанные с этими дополнительными госпитализациями, могут значительно превышать суммы, сэкономленные при закупке дженериков. Повышение в 12 раз частоты рецидивов мерцания предсердий при замене оригинального *амиодарона*

дженериками, отмеченное в отечественном исследовании, также ставит под сомнение экономическую выгоду от применения этих препаратов.

Такие данные являются предостережением от применения очень дешевых препаратов, несущих потенциальный риск нанесения ущерба здоровью пациентов. Они указывают на то, что «качество имеет стоимость», — только качественные дженерики могут обеспечивать экономические преимущества перед оригинальными препаратами. Для обеспечения адекватного качества дженериков необходим надлежащий контроль не только на разных стадиях производства (контроль сырья, контроль в процессе производства и контроль готового продукта), но и в процессе дистрибуции.

Результаты фармакоэкономических анализов, проведенных как за рубежом, так и в России, свидетельствуют о том, что замена оригинальных препаратов статинов на дженерики необязательно приводит к снижению затрат при лечении дислипидемии.

Регуляторные органы экономически развитых стран уделяют большое внимание соблюдению правил GMP. Их сотрудники выезжают с инспекциями на фармацевтические предприятия, в том числе расположенные на территории других стран. Например, в 2009 г. в связи с потенциальными проблемами качества был запрещен ввоз на территорию США 30 дженерических препаратов компании Ranbaxy Laboratories (Индия), являющейся крупнейшим поставщиком дженериков в Северную Америку. Причиной послужили выявленные при инспекции FDA нарушения GMP и контроля качества препаратов на двух заводах Ranbaxy.

Качество дженериков в значительной степени определяется качеством субстанции действующего вещества. Поскольку до 50% стоимости производства препарата составляет стоимость субстанции действующего вещества, производители воспроизведенных препаратов стараются использовать недорогие субстанции, производимые в Индии, Китае, Вьетнаме и Украине. Первые две страны из перечисленных — основные производители фальсифицированных препаратов в мире.

Количество препаратов, произведенных на основе китайских и индийских субстанций, растет во всем мире. В частности, в США в 2007 г. было зарегистрировано 350 препаратов и лекарственных форм, произведенных на основе индийских субстанций, в то время как в конце 1990-х на рынке США было лишь восемь дженериков из Индии. На сегодняшний день примерно 20% готовых лекарственных форм дженериков и более 40% субстанций на рынке США произведены в Индии или Китае. По прогнозам, в течение ближайших пяти лет их доля увеличится до 80%. Качество этих субстанций вызывает еще большую озабоченность, так как FDA проводит крайне мало инспекций в Китае и Индии из-за недостаточности финансовых средств и сложностей с организацией визитов на заводы этих стран.

Низкое качество субстанций ассоциируется с наличием токсичных примесей и продуктов деградации. Последние, в свою очередь, могут оказывать негативное влияние как на эффективность, так и на безопасность и переносимость ЛС.

В РФ объем импорта китайских лекарственных субстанций в 2005 г. удвоился по сравнению с 2004 г. и составил 24,5 млн долл. США, а в 2008 г., по данным Минздравсоцразвития России, на Китай и Индию приходилось 80% от всего объема импорта субстанций. В последние годы участились случаи выявления фальсифицированных субстанций.

Эффективность и безопасность ЛС зависит не только от действующих, но и от вспомогательных веществ. Изменения данных компонентов в препаратах-копиях могут приводить к появлению токсических и аллергических реакций, непредвиденных НПР и лекарственных взаимодействий, отсутствующих у соот-

ветствующего оригинального ЛС. Вспомогательные вещества животного происхождения могут быть причиной микробной контаминации ЛС и иммуногенности биотехнологических препаратов. Иммуногенность, в свою очередь, может приводить как к снижению эффективности, так и к развитию НПР, в том числе серьезных, создающих угрозу жизни.

Известны случаи, когда применение ЛС приводило к летальному исходу из-за вспомогательных веществ, использованных в производстве ЛС.

Разница во вспомогательных веществах и технологических процессах при производстве оригинальных препаратов и дженериков может приводить к изменению не только частоты, но и профиля НПР. Например, анализ спонтанных сообщений об НПР, развившихся при переключении с оригинальных препаратов на дженерики, который был проведен регуляторными органами Норвегии, выявил 423 таких сообщения, среди которых 79 (19%) были связаны с переключением с **Норваска** на дженерики **амлодипина**. Помимо повышения частоты НР при применении дженериков был выявлен сигнал о новых (не характерных для оригинального препарата) НПР, развившихся у пациентов, перешедших с приема **Норваска** на **амлодипин** производства компании Ratiopharm.

Особенно большую озабоченность вызывает опасность вспомогательных веществ, используемых в педиатрических лекарственных формах. У детей раннего возраста, прежде всего новорожденных, накопление вспомогательных веществ в организме в достаточно высоких количествах чревато развитием токсических реакций, в том числе с летальным исходом. Эксперты ВОЗ сформулировали ряд предостережений в отношении использования определенных вспомогательных веществ в препаратах, предназначенных для применения у детей.

Наряду с детьми раннего возраста в группу риска развития НПР на вспомогательные вещества входят пациенты с бронхиальной астмой, контактными дерматитами и обширными ожогами. Так, 3-10% больных бронхиальной астмой проявляют повышенную чувствительность к сульфитам, широко использующимся в фармацевтической и пищевой промышленности в качестве консервантов и антиоксидантов.

Вспомогательные вещества не являются индифферентными и в отношении эффективности ЛС. При несовместимости действующего и вспомогательного веществ возможно развитие неожиданного ответа на прием препарата. Неправильно выбранное вспомогательное вещество может приводить к снижению стабильности препарата при хранении. Усиление разрушения препарата в процессе хранения является причиной как снижения его безопасности вследствие развития НПР, вызванных продуктами деградации, так и существенного снижения эффективности в результате уменьшения количества действующего вещества и/или его растворимости/биодоступности.

В связи с вышеуказанными проблемами в ЕС и странах Северной Америки ужесточаются требования к регулированию вспомогательных веществ, для них разрабатываются отдельные правила GMP. Кроме того, с целью улучшения качества дженериков в США разрабатывается программа по внедрению более эффективных методов определения биоэквивалентности.

В производстве и контроле качества дженериков важное место занимают упаковочные материалы (контейнеры), непосредственно контактирующие с ЛС и их последующее хранение в этих упаковках. Упаковочные материалы для дженерических ЛС выбираются дешевые и без предварительных исследований на стабильность ЛС при транспортировке и хранении, что может стать в дальнейшем причиной изменений качества, эффективности и безопасности дженерика.

Количество непатентованных ЛС на мировом и отечественном фармацевтических рынках с каждым го-

дом увеличивается. Однако экономические проблемы и дефицит средств в РФ не должны закрывать серьезные вопросы эффективности и безопасности ЛС. Практика, сложившаяся в РФ, разрешающая медицинское применение дженерика на основании данных только о его биоэквивалентности, порочна.

Таким образом, в настоящее время основным источником данных об эффективности, безопасности и переносимости дженериков в РФ могут быть фармакоэпидемиологические исследования, основанные, в частности, на анализе баз данных, содержащих спонтанные сообщения медицинских работников и производителей ЛС об НПР и о случаях терапевтической неэффектив-

ности ЛС. Выявление сигналов о проблемах с определенными дженериками позволит проводить целенаправленное исследование, выявлять факторы риска и принимать решения регуляторных органов, направленные на минимизацию рисков. Эти базы данных могут быть также источником выявления сигналов о недоброкачественности или фальсификации ЛС. При наличии в базах большого количества спонтанных сообщений они могут стать основой для проведения фармакоэкономического анализа.

Только комплекс мероприятий может оказать существенное влияние, как на количество, так и на качество ДЛС, находящихся в обращении на территории РФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Никитин Ю.П. и др. Эффективность и безопасность применения симло (симвастатина) у больных коронарной болезнью сердца с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). // Рус. мед. журнал. — 2003. — №11. — С. 1088-1092.
2. Белолитецкий Н.А., Толпыгина С.Н., Зверков Ю.Б. и др. Изучение клинической и фармакокинетической эквивалентности оригинального и генерического амлодипина у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2007. — №5. — С. 39-44.
3. Белоусов Ю.Б. Дженерики — мифы и реалии // Ремедиум. — 2003. — Июль-август. — С. 4-9.
4. Кутишенко Н.П., Якусевич В.В., Деев А.Д. и др. Оценка терапевтической эквивалентности оригинального индапамида и индапамида — дженерика у больных артериальной гипертензией с помощью рандомизированного, перекрестного исследования // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2007. — №2. — С. 26-30.
5. Марцевич С.Ю. Проблема лечения статинами: помогут ли дженерики? // Медицинские новости. — 2008. — №6. — С. 73-75.
6. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного-слепого рандомизированного перекрестного исследования // Российский кардиологический журнал. — 2004. — №4. — С. 53-57.
7. Недогада С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла-ренитека (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью // Артериальная гипертензия. — 2000. — №1. — С. 52-54.
8. Ольбинская Л.И., Данилоторская Ю.А. Эффективность, безопасность и фармакоэкономические аспекты лечения дислипидемий оригинальными и генерическим статинами // Терапевтический архив. — 2003. — № 12. — С. 47-50.
9. Смоленов И.В., Красильникова А.В. Клиническая и затратная эффективность различных азитромицинов. // Фарматека. — 2003. — №13. — С. 78-87.
10. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Шилова Е.В. и др. Препараты бисопролола в сравнительном исследовании эффективности и переносимости оригинального препарата и его дженерика у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2007. — №6. — С. 15-21.
11. Толпыгина С.Н., Шилова Е.В., Марцевич С.Ю. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его генерика у больных артериальной гипертензией 1-2 степени // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2007. — №3. — С. 15-21.
12. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). — Вып. XII. — М.: Эхо, 2011. — 956 с.
13. Хубиева М.Ю., Юргель Н.В., Ушкалова Е.А. и др. Проблемы качества и терапевтической эквивалентности дженериков. // Здравоохранение. — 2010. — №11. — С. 15-27.
14. Шостак Н.А., Рашид М.А., Аринина Е.Е. и др. Эффективность и безопасность применения бисогаммы и конкора для лечения артериальной гипертензии у больных среднего возраста // Фарматека — 2008. — №12(166). — С. 81-89.
15. Якусевич В.В., Петроченко А.С., Симонов В.А. и др. Терапевтическая эквивалентность оригинального клопидогрела (Плавикс) и его дженерической копии (Эгитромб). Результаты рандомизированного перекрестного слепого исследования. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2011. — №7 (1). — С. 19-25.

Информация об авторах: 664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100, тел. (3952) 465386, e-mail: kovalskaya_gn@mail.ru

Жукова Дина Яковлевна — доцент, к.м.н.

Ковальская Галина Николаевна — заведующая кафедрой, д.ф.н., профессор

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© ИВАНОВА Е.А., ПЛОТНИКОВА О.В., ДЕМЧЕНКО В.Г., ГЛОТОВ А.В. — 2011
УДК 613.955:611.018.2-007.11+371.6

САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ БЛАГОПОЛУЧИЕ ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ И ЗДОРОВЬЕ УЧАЩИХСЯ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

*Екатерина Андреевна Иванова, Ольга Владимировна Плотникова,
Владимир Григорьевич Демченко, Андрей Васильевич Глотов*
(Омская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А. И. Новиков,
кафедра медицины труда и профзаболеваний, зав. — д.м.н., проф. В. Г. Демченко)

Резюме. Для оценки возможности негативного влияния комплекса средовых факторов на здоровье подростков с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) проведена оценка санитарно-эпидемиологического благополучия (СЭБ) общеобразовательных учреждений г.Омска по методике А.Г. Сухарева и Л.Я. Каневской. К первой группе СЭБ отнесены 15%, ко 2-й — 77% и к 3-й — 8% школ. Частично соответствовали гигиеническим требованиям организации медицинского обеспечения 45% общеобразовательных учреждений. При расчете относительного и непосредственного риска с использованием четырехпольной таблицы сопряженности выявлены связи нарушений здоровья с воздействием причинного фактора. У подростков с ДСТ риск ухудшения здоровья по так называемым «школьным болезням» (миопия, нарушения осанки, патология желудочно-кишечного тракта) выше, чем у детей без ДСТ.

Ключевые слова: санитарно-эпидемиологическое благополучие образовательных учреждений, здоровье подростков, дисплазия соединительной ткани.

SANITARY-AND-EPIDEMIOLOGIC WELL-BEING OF EDUCATIONAL INSTITUTIONS AND HEALTH OF PUPILS WITH DYSPLASIA OF CONNECTING TISSUE

E.A. Ivanova, O.V. Plotnikova, V.G. Demchenko, A.V. Glotov
(Omsk State Medical Academy)

Summary. For an estimation of possibility of negative influence of a complex factors on health of teenagers with dysplasia of connecting tissue the estimation of sanitary-and-epidemiologic well-being of educational institutions of Omsk has been conducted. The first group of sanitary — epidemiological well-being amounts to 15 %, the 2nd — 77 % and 3rd — 8 % of schools. 45 % of educational institutions only partially corresponded to hygienic requirements of the organization of medical maintenance. In calculation of relative and immediate risk with use of associativity tables the communications of disturbances of health with influence of the causal factor have been revealed. In the teenagers with dysplasia of connecting tissue risk of deterioration of health because of so-called “school illnesses” (myopia, posture disturbances, pathology of gastroenteric tract) is higher, than in children without signs of dysplasia of connecting tissue.

Key words: sanitary-and-epidemiologic well-being of educational institutions, health of teenagers, dysplasia of connecting tissue.

Здоровье современных школьников имеет устойчивую негативную тенденцию к ухудшению практически по всем классам болезней [1,6]. По данным Росстата, в 2010 году в общеобразовательных школах Российской Федерации обучалось около 13,5 млн. детей и подростков. Роль внутришкольных факторов в формировании здоровья детей и подростков очевидна, так как большую часть дня школьники проводят в общеобразовательных учреждениях. Средняя школа — самый массовый тип образовательного учреждения и срок обучения в нем максимален. По данным НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков Научного центра здоровья детей РАМН, вклад внутришкольной среды в процесс формирования здоровья у детей и подростков составляет от 20 до 27% [2].

В комплексе причин ухудшения здоровья детей значительное место занимают: несоответствие материально-технической базы образовательных учреждений гигиеническим требованиям, значительные по объему и интенсивности учебные нагрузки, недостаточные возможности сохранения и укрепления здоровья учащихся [6,9,11].

В связи с этим, ряд исследователей обращают внимание на значимость диспластикозависимых структурно-функциональных нарушений органов и систем организма подростка и взрослых в процессах формирования у них соматической полипатологии [3,12,13]. Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) — это наследственные нарушения соединительной ткани мультифакториальной природы, объединенные в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных

признаков и характеризующиеся многообразием клинических проявлений от доброкачественных субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии с прогрессивным течением [7]. Несмотря на высокую распространенность (от 13 до 85,4%), дети и подростки с фенотипическими появлениями ДСТ часто выпадают из сферы внимания практических врачей. В силу анатомо-физиологических особенностей растущего организма, именно подростки в большей степени подвержены воздействию различных неблагоприятных факторов [2]. В этом возрасте (14-16 лет) происходит манифестация многих хронических заболеваний и максимальная реализация фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани [4].

Цель работы: проанализировать санитарно-эпидемиологическое благополучие общеобразовательных учреждений г. Омска для оценки возможности негативного влияния комплекса средовых факторов на здоровье подростков с ДСТ.

Материалы и методы

Проведена гигиеническая оценка 76 общеобразовательных учреждений г. Омска на соответствие СанПин 2.4.2.1178-02 «Гигиенические требования к условиям обучения в общеобразовательных учреждениях».

Оценка показателей санитарно-эпидемиологического благополучия осуществлялась по материалам форм статистической отчетности Управления Роспотребнадзора по Омской области, в том числе формы № 9-94 и № 9-05 «Сведения о санитар-

но — эпидемиологическом состоянии учреждений для детей и подростков».

Уровень санитарно-эпидемиологического благополучия общеобразовательных учреждений оценивался по методике разработанной А.Г. Сухаревым и Л.Я. Каневской [8]. Основой метода является оценка соответствия фактического состояния учебного учреждения существующим гигиеническим нормативам. Гигиеническая оценка условий воспитания и обучения в образовательном учреждении проводилась на основании анализа 10 показателей: санитарной ситуации территории образовательного учреждения; набора, площади и оборудования помещений; состояния внутренних систем водоснабжения, канализования и санитарного оборудования помещений; светового режима; воздушно-теплого режима; режима и организации учебно-воспитательного процесса; условий и организации физического воспитания; условий и организации питания; санитарно-противоэпидемического режима; организации медицинского обслуживания.

Степень риска показателя санэпидблагополучия для здоровья обучающихся оценивалась по трехуровневой шкале: 1) риск не выражен (сумма баллов от 100 до 95); 2) слабая степень риска (сумма от 94 до 65 баллов); 3) сильная степень риска (сумма баллов менее 65).

Также проводили количественную оценку степени риска в связи с воздействием предполагаемого причинного фактора. Рассчитывали показатели относительного риска (ОР) и непосредственного (НР) риска с использованием четырехпольной таблицы сопряженности при значении $\chi^2 > 3,84$ [5]. Показатель относительного риска указывает, во сколько раз риск заболевания (или другого события) в исследуемой группе выше по сравнению с контрольной. Показатель непосредственного риска — это абсолютная разница в риске заболеваний для основной и контрольной групп.

Результаты и обсуждение

В проведенных нами ранее исследованиях выявлена достаточно высокая распространенность ДСТ среди учащихся 9 классов общеобразовательных школ г. Омска в возрасте 15-16 лет (средний возраст $15,2 \pm 0,68$ лет), которая составила 35-38,5%. Наиболее распространенными внешними признаками ДСТ у подростков являлись нарушения осанки и сколиоз (59,9%), поперечное плоскостопие (68,7%), воронкообразная деформация грудной клетки (ВДГК) — 59,4%. килевидная деформация грудной клетки (27%), миопия (22,1%), крыловидные лопатки (6%), гипермобильность суставов (5%).

В структуре обследованных общеобразовательных учреждений основную долю составили средние общеобразовательные учреждения — 83%, гимназии и лицеи соответственно 10% и 7%. Многие школы, построенные до 1970 г, не имели необходимого набора помещений: недостаточно классных комнат, лаборантских при кабинетах, мастерских, спортивных залов. Санитарно-техническими инженерными системами были обеспечены все обследованные общеобразовательные учреждения.

Превышение проектной вместимости отмечено в 23 (30%) из 76 школ, в этих же школах выявлена перегрузка от 1,7 до 50,7%, в среднем на 18,9%. В 23 (30%) из 76 школ отмечено превышение наполняемости классов более 25 человек.

Оборудование спортивной зоны обеспечивало выполнение учебных программ по физическому воспитанию в 71 из 76 (93%) школ. Однако не всегда состав и площади физкультурно-спортивных площадок полностью соответствовали гигиеническим нормативам. Отсутствие необходимых для спортивных занятий помещений и оборудованных на пришкольном участке спортивных площадок не позволяет в полной мере удовлетворить биологическую потребность детей в двигательной активности, которая особенно необходима лицам с ДСТ.

Естественное освещение помещений соответствовало норме в классных комнатах, учебных кабинетах, аудиториях, кабинетах информатики и вычислительной техники, лаборантских, мастерских, кабинетов, обслуживающих видов труда в 50 (66%) из 76 школ. Снижение КЕО менее 1% на полу в спортивном зале отмечено в 24 (32%) из 76 школ. При комбинированной системе освещения освещенность составляла менее 70% от нормируемой в 40 (53%) из 76 школ. Светопроемы учебных помещений не всегда были оборудованы регулируемыми солнцезащитными устройствами. В 15% измерений уровни освещенности не соответствовали гигиеническим требованиям. В 16% обследуемых кабинетов имелись занавеси, мешающие естественному освещению. В 3% школ использовались шторы из поливинилхлоридной пленки. Только 58% школ имели преимущественно люминесцентное освещение с использованием ламп типа ЛБ-40, ЛД-40. В остальных случаях применялись лампы накаливания. В 28% учебных кабинетов использовались люминесцентные лампы разного спектра, в 34% — замена перегоревших ламп производилась не своевременно.

Параметры микроклимата не соответствовали гигиеническим требованиям в 12,5% общеобразовательных учреждений. В классных помещениях, учебных кабинетах в 12,5% школ отмечены повышенные температуры воздуха. В 6% спортивных залов температура воздуха ниже нормируемой, в 3% — выше нормируемой. В учебных мастерских также отмечено нарушение температурного режима, превышение температуры выявлено в 3% помещений, и пониженная температура в 8%. В 4% кабинетов общеобразовательных учреждений относительная влажность воздуха составила 21,6%. В спортивных залах выявлено снижение относительной влажности в 15 из 76 (20%) школах в среднем на 12,3%. Искусственная освещенность спортивных залов на полу в 8 из 76 (11%) школах составила 116,7 лк, что ниже нормируемой. В половине школ периодически отмечались колебания температуры воздуха в спортивных залах, иногда выявлялось повышение содержания пыли в воздухе.

В 15 (20%) из 76 школ, рациональное питание основано на организации щадящего питания, со специальной кулинарно-технологической обработкой продуктов, и исключением из рациона острых приправ и жареных блюд. Случаи нарушения принципов щадящего питания выявлены в 61 (80%) из 76 школ в виде изменения объемов порций.

Оптимальная организация ученического рабочего места является одним из ведущих факторов профилактики учебного утомления и сохранения учебного уровня учащихся [10]. Одно из основных ее условий — строгое соответствие антропометрических характеристик учащихся функциональным размерам школьной мебели [14,15]. Нарушения в обеспечении ученической мебелью выявлены в 55 (72%) из 76 обследованных нами общеобразовательных учреждениях. В 35 (46%) из 76 обследованных кабинетов мебель не комплектная, в 9 (12%) из 76 учреждений не осуществляется подбор мебели по возрасту и росту детей. Несоответствие ученической мебели росту-возрастным показателям детей в 4 школах (5%) выявлено в большинстве классов, единичные несоответствия зарегистрированы во всех школах. В 20 (26%) из 76 школах мебель не промаркирована, маркировка проведена неправильно также в 20 (26%) из 76. В 69 (91%) из 76 школах выявлены учебные классы, где используются парты нескольких номерных групп. При правильной расстановке ученических столов в 69 (91%) из 76 школ у светонесущей стены при левостороннем освещении, редко соблюдается расстояние от первых столов до доски, расстояние первого ряда от светонесущей стены, расстояние между рядами. Часто парты расставлены без учета из маркировки, не соблюдены размеры проходов и расстояния между предметами оборудования.

Показатели относительного и непосредственного рисков здоровью подростков с ДСТ по сравнению с контрольной группой

Заболевания	Распространенность				р	Относительный риск	Непосредственный риск, чел/100 учащихся дополнительно
	ДСТ (n=113)		Контроль (n=128)				
	Чел.	%	Чел.	%			
Миопия	25	22,12*	15	11,71	0,03	2,39	11,0
Сколиоз	30	26,55*	6	4,69	0,000	6,67	21
Нарушение осанки	38	33,63*	17	13,28	0,0002	3,55	11,7
Хронический гастрит	12	10,62*	3	2,34	0,0008	4,95	8,28

Примечание: * — статистически значимые различия при сравнении между подростками с ДСТ и контрольной группой.

Нами проанализировано 132 расписания 9-х классов. В 8% общеобразовательных учреждений занятия во вторую смену начинались после 14.00 часов. В 8% случаях занятия первой и второй смен пересекались, что нежелательно. В 38% школ интервал между первой и второй сменами составлял 5 и менее минут. У 33% девятиклассников продолжительность урока составляла 40 минут, при рекомендуемой — 45 минут. В 5% расписаний учащихся 9-х классов нагрузка превышала нормируемую.

Подростки с ДСТ, нередко нуждающиеся в обучении в специальной или подготовительной группах, часто занимались вместе со всеми одноклассниками, либо им не уделялось должное внимание в течение занятия. Нередко отдельные занятия с детьми, имеющими отклонения в здоровье, в том числе и с подростками с ДСТ, вовсе выпадали из сетки расписания.

В 17 (22%) из 76 общеобразовательных учреждениях медицинское оснащение расценено как недостаточное. Во многих школах совмещены процедурный кабинет и кабинет врача. Неполный набор оборудования и инструментария, в том числе для выполнения скрининг-тестов выявлен в 14 (18%) из 76 школ.

Подросткам с ДСТ с профилактической целью должны регулярно назначаться физиотерапевтические процедуры и комплексы ЛФК. Наличие процедурного кабинета, физиотерапевтического оборудования, условий для проведения ЛФК и специально подготовленного персонала отмечено в 17 из 76 школ (22%). Неполное оснащение оборудованием процедурного кабинета или отсутствие обеспечения физиотерапевтического лечения при наличии необходимого оборудования отмечено в 56 (74%) из 76 школ. Отсутствие условий для лечебно-оздоровительной работы и специально подготовленного для этого персонала зарегистрировано в 3 школах (4%).

Полнота охвата профилактическими осмотрами не менее 90% с обязательным определением объема необходимого обследования ребенка, с профосмотром врачом-специалистом, с дачей заключения о состоянии здоровья и определения группы здоровья зарегистрировано в 64 (84%) из 76 школы. В 12 школ (16%) при охвате осмотрами не менее 90% детей отсутствовал доврачебный этап (скрининг-диагностика). Нередко при наличии рекомендаций по диспансеризации подростков оздоровительные и коррекционные мероприятия проводились не в полном объеме.

Лицам с ДСТ противопоказаны некоторые виды работ, в т.ч. во вредных условиях труда, например, со значительными зрительными нагрузками. Наличие списка учащихся, подлежащих целевому медицинскому осмотру на выявление заболеваний и дефектов развития, ограничивающих профессиональную пригодность, с врачебно-профессиональным заключением и выполнение всех рекомендаций врача выявлено в единичных случаях, в большинстве случаев отмечено игнорирование школьниками врачебных рекомендаций.

В большинстве школ (73 из 76) профилактическая работа по контролю за условиями воспитания и обучения в

Таблица 1

соответствии с перечнем функциональных обязанностей сведена к медицинскому контролю за организацией питания и санитарно-гигиеническим условиям в образовательном учреждении.

Четкой регистрации заболеваемости в первичных медицинских документах, ее учет и оформление статистического отчета по принятой форме в абсолютных показателях, расчет относительных величин этих показателей и их анализ нами ни в одном образовательном учреждении не отмечено.

По уровню санитарно — эпидемиологического благополучия обследованные нами образовательные учреждения распределились следующим образом: к первой группе отнесены 15%, ко 2-й — 77% и к 3-й — 8%. При отдельной оценке санитарной ситуации на территории общеобразовательных учреждений сильная степень риска отмечена в 5% обследованных общеобразовательных школ, и в 20% школ риск не выражен. В зависимости от набора, площади и оборудования помещений, а также от внутренних систем водоснабжения, канализации и санитарного оборудования зданий сильная степень риска выявлена в 10% общеобразовательных учреждений. Слабая степень риска средовых факторов для здоровья подростков выявлена при оценке светового и воздушно-теплового режима в 46%. При анализе режима и организации учебно-воспитательного процесса сильная степень риска выявлена в 35% случаев. Незначительные нарушения, укладывающиеся в слабую степень риска для здоровья обучающихся подростков, выявлены при изучении и анализе условий и организации физического воспитания и питания. 45% общеобразовательных учреждений лишь частично соответствовали гигиеническим требованиям организации медицинского обеспечения.

Проведено простое одномоментное обследование «случай-контроль» 241 школьника 9-х классов лицея №12 и 147 гимназии г. Омска, 134 девушек и 107 юношей. Подростки разделены на две группы — лица с ДСТ (n=113) и контрольная группа — лица без признаков ДСТ (n=128).

У подростков с ДСТ риск ухудшения здоровья по некоторым позициям выше, чем у детей без признаков дисплазии соединительной ткани, в частности, по так называемым «школьным болезням». Распространенность миопии у подростков с ДСТ статистически значимо выше, чем в контрольной группе (табл.1.), риск развития миопии при недостаточной освещенности у школьников с ДСТ в 5 раз больше, чем в контрольной группе, непосредственный риск в этом случае равен 11,0 /100 учащихся дополнительно (табл. 1.). Среди подростков с ДСТ суммарная частота выявления нарушений осанки и сколиоза превышает 60%. Относительный риск развития патологии позвоночника при неправильном подборе школьной мебели у лиц с ДСТ, по сравнению с контролем, более, чем в 6 раз выше (табл.1.). Нарушение режима и характера питания увеличит риск развития ДСТ-ассоциированной патологии желудочно-кишечного тракта у изучаемой когорты более чем в 3,5 раза.

Только в двух обследованных общеобразовательных учреждениях г. Омска условия обучения можно считать допустимыми. В остальных школах условия обучения являются умеренно опасными. Наиболее выражены отклонения режимных моментов в организации учебно-воспитательного процесса, медицинского обеспечения. Отмечен большой процент риска условий обучения для здоровья подростков с дисплазией соединительной ткани.

Учитывая значительную распространенность ДСТ среди школьников, значимые уровни относительного и непосредственного рисков, требуются дальнейшие усилия по улучшению условий обучения и воспитания в общеобразовательных учреждениях, усиление медицинского обеспечения данной когорты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Медицинские и социальные аспекты адаптации современных подростков к условиям воспитания, обучения и трудовой деятельности. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 352с.
2. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Оценка состояния здоровья детей. Новые подходы к профилактической и оздоровительной работе в образовательных учреждениях. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 437 с.
3. Горохов С.С. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у мужчин призывного возраста с аномально расположенными хордами левого желудочка // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — №4. (прил 2). — С. 123.
4. Клеменов А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: клинические проявления, возможности диагностики и патогенетического лечения. — М., 2005. — 136 с.
5. Корнышева Е.А., Платонов Д.Ю., Родионов А.А., Шабашов А. Е. Эпидемиология и статистика как инструменты доказательной медицины. — Тверь, 2009. — 80 с.
6. Кучма В.Р., Храмов П.И., Сотникова Е.Н. Новые подходы к интеграции профилактических и оздоровительных технологий в образовательном процессе // Гигиена и санитария. — 2006. — №3. — С. 61-64.
7. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани. Российские рекомендации // Дисплазия соединительной ткани: Журнал практикующих врачей. — 2009. — №2. — 24с.
8. Сухарев А.Г., Каневская Л.Я. Комплексная оценка условий воспитания и обучения детей и подростков в образовательном учреждении: Метод. пособие. — М., 2002. — 208с.
9. Храмов П.И. Особенности физического развития современных детей в оценке функциональных размеров ученической мебели. // Гигиена и санитария. — 2009. — №2. — С. 34-36.
10. Храмов П.И., Молдованов В.В., Сотникова Е.Н. Школьная мебель и вариативные подходы к ее использованию. // Здоровье, обучение, воспитание детей и молодежи в XXI веке. — М., 2004. — Ч.3. — С. 281-282.
11. Шим Н.Н., Токарев С.А. Формирование здорового образа жизни детей, подростков и молодежи //Материалы всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием. — М., 2006. — С.218.
12. Яковлев В.М., Готов А.В., Ягода А.В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. — Ставрополь, 2005. — 234с.
13. Яковлев В.М., Карнов Р.С., Белан Ю.Б. Нарушение ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазией сердца. — Омск: Курьер, 2001. — 160 с.
14. Milanese S., Grimmer K. K School furniture and the user population: an anthropometric perspective. // Ergonomics. — 2004. — Vol.47, N 4. — P.416-426.
15. Panagiotopoulou G., Christoulas K., Papanicolaou A., Mandroukas K. Classroom furniture dimensions and anthropometric measures in primary school. // Appl. Ergon. — 2004. — Vol. 35, N2. — P.121-128.

Информация об авторах: 644050, г. Омск, пр. Мира, д.9, кафедра медицины труда и профессиональных заболеваний, тел. (3812) 65-04-22, факс 65-04-22, e-mail: katybelus@rambler.ru, olga.plotnikova7@mail.ru
Иванова Екатерина Андреевна — ассистент, Плотникова Ольга Владимировна — к.м.н., доцент, Демченко Владимир Григорьевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, Готов Андрей Васильевич — д.м.н., профессор.

© ОЮУНГЭРЭЛ Б., ОТГОН Г., НАРЬЯА, ЦЭРЭНДОЛГОР У, КОЗЛОВА Н.М., ИГНАТЬЕВА Л.П. — 2011
УДК:616.014.5-053(470.61)

АНАЛИЗ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА МОНГОЛОВ

Б.Оюунгэрэл¹, Г.Отгон², Нарьяа³, У.Цэрэндолгор⁴, Наталья Михайловна Козлова⁵, Лариса Павловна Игнатьева⁵
(¹Научно-Исследовательский Институт Монголии; ²Монгольский Государственный Медицинский Университет; ³Улан-Баторский Сонгодо госпиталь; ⁴Институт Общественного Здравоохранения Монголии; ⁵Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. При обследовании 240 коренных жителей Монголии (монголов) установлено распределение по статусу питания. У больных, страдающих ожирением отмечено выраженное увеличение компонентных состава тела по сравнению у людей с нормальной массой тела. Полученные данные свидетельствуют о том, что определить компонентного состава тела может с успехом использоваться для больным с избыточным весом и с ожирением необходимо проведение оценки пищевого рациона и его коррекции с целью оптимизации лечения и профилактики осложнений.

Ключевые слова: компонентный состав тела, монголы, статус питания.

THE ELEMENT COMPOSITION OF BODIES OF MONGOLIAN PEOPLE

B. Oungerel, G. Otgon, Narjaa, U. Tserendolgor, N. Kozlova, L. Ignatjeva
(Scientific Research Institute of Mongolia, Mongolian State Medical University, Ulan Bator Songdo Hospital, Institute of Public Health of Mongolia, Irkutsk State Medical University)

Summary. There have been examined 240 native inhabitants of Mongolia. In the patients with obesity the expressed increase in element composition of a body, as compared with the people with normal body mass, has been revealed. The data obtained show that definition of element composition of a body can be used successfully in the treatment of the patients with overweight and obesity. It is necessary to conduct the estimation of dietary intake and its correction with the purpose of treatment optimization and prevention of complications.

Key words: element composition of a body, Mongols, nutritional state.

Для более тонкой дифференцированной оценки статуса питания человека применяется анализ компонентного состава тела, под которым понимается количественное соотношение основных структурных элементов, обладающих различной метаболической и функциональной активностью (мышечный, костный, жировой, водный компоненты).

Были разработаны сложные модели, а именно трех- и четырехкомпонентные модели. Эти модели подразделяют состава тела не только жировую массу и безжировую массу, а также в общую воду тела, костную массу и остаточную массу (Withers et al. 1996). Масса тела человека является суммой массы костей, мышц, внутренних органов, жидкости и жировой ткани. Вода

ИМТ у исследуемых

ИМТ	Класс массы тела	Показатель					
		Мужчина		Женщина		Всего	
		количество	%	количество	%	количество	%
Ниже 25 кг/м ²	Нормальная масса тела	29	28,7	66	47,5	95	39,6
25-29,9 кг/м ²	Избыточная масса тела	43	42,6	43	31,0	86	35,8
30-34,9 кг/м ²	Ожирение 1 степени	17	16,8	21	15,1	38	15,8
35,0-39,9 кг/м ²	Ожирение 2 степени	9	8,9	8	5,7	17	7,1
40,0 кг/м ² и выше	Ожирение 3 степени	3	3,0	1	0,7	4	1,7
Сумма		101	100	139	100	240	100

составляет 60-65% от общей массы тела и является быстро изменяющейся субстанцией, хотя и в небольших количествах. В теле человека принято различать два компонента — безжировую (тощую) и жировую части. Безжировая масса тела представлена белком, водой и минеральными веществами. У здорового человека “тощая” масса тела имеет постоянный состав: вода 72-74%, белок — около 20%, калий 60-70 ммоль/кг у мужчин и 50-60 ммоль/кг у женщин. В отличие от “тощей” части тела, количества жировой ткани может изменяться в значительных пределах.

Количественная характеристика состава тела, оценка соотношения жира и других компонентов являются отражением баланса энергии и степени удовлетворения потребности организма в ней.

Материалы и методы

Исследование выполнено в больнице УБ-Сонгдо на 240 монголов с нормальной и избыточной массой тела в г. Улан-Баторе в возрасте от 16 до 75 лет по методом случайного выборка. Все участники исследования дали добровольное письменное согласие на участие в нём.

Для оценки роста и массы тела, индекс массы тела (ИМТ), тощей массы тела (ТМТ), жировой массы тела (ЖМТ) и водного баланса организма, распределение жировой массы тела использовали спектральную биоимпедансометрию — “X-scan PLUS+body composition analyzer”, Javon, Корея.

У всех определяли ИМТ и компонентного состава тела по спектральной биоимпедансометрии. В зависимости от индекса массы тела всех обследованных разделены на 2 группы. Первую (контрольную) группу составили люди с нормальным индексом массы тела — 95 человек. Вторую группу относят к людям с избыточным весом и с ожирением, имеющимся 3 степени. Средний возраст обследованных в 1-й группе составил 43,69±8,19 лет, во 2-й группе — 47,79 ±12,55 года.

Результаты исследования

В нашем исследовании были 101 мужчина и 139 женщин. К группе нормальной массы относятся 28,7% мужчин и 47,5% женщин. Избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9 кг/м²) наблюдалась у 42,6% мужчин и 31,0% женщин, ожирение 1 степени (ИМТ 30-34,9 кг/м²) было выявлено у 16,8% мужчин и 15,1% женщин, ожирение 2 степени (35,0-39,9

Таблица 1

кг/м²) у 8,9% мужчин и 5,7% женщин, ожирение 3 степени (40,0 кг/м² и выше) у 3,0% мужчин и 0,7% женщин. Число мужчин с избыточной массой тела значительно выше чем с нормальной массой. Всего с избыточной массой тела и с ожирением среди мужчин оказалось 71,3%, среди женщин — 52,5%. Из этого видно что в Монголии у мужчин избыточная масса и ожирение 1,35 раз больше чем у женщин (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, ИМТ у мужчин и женщин имел существенные отличия. Так у мужчин преобладала избыточная масса тела — 42,6%, тогда как у женщин в 47,5% случаев преобладала нормальная масса тела. По обоим полам 39,6% — с нормальным ИМТ, 60,4% — с избыточным и с ожирением.

Анализ состава тела у больных в зависимости от степени ожирения представлен на таблице 2. Из представленных данных видно, что средний рост у исследуемых всех групп был практически одинаковым, в то же время масса тела оказалась различной и зависела от степени ожирения. Так, при избыточной массой тела была на 21,84 кг больше, чем при нормальной массой тела, а при 1 степени ожирения она увеличивалась в среднем еще на 9,72 кг. Наибольший прирост жировой массы тела отмечен при 3 степени ожирения — на 19,37 кг больше, чем у больных 2 степени ожирения. Безжировая масса тела также изменялась пропорционально увеличению ИМТ. У людей с нормальным весом безжировая масса были 42,39±6,63 кг, у людей с избыточной массой тела и с ожирением последует : 51,92±9,10 кг; 55,14±10,04 кг; 58,04±11,23 кг и 69,05±4,61 кг. Скелетно-мышечная масса у лиц с нормальной массой тела наблюдалась 17,14±3,62 кг, у лиц с избыточным и с ожирением колеблются от 22,60±6,28 до 31,02±7,61. Различия у них наблюдались незначительные.

Таблица 2

Состав тела исследуемых в зависимости от ИМТ

Показатели	ИМТ				
	Нормальная M±SD Ниже 25 кг/м ²	Избыточная M±SD 25-29,9 кг/м ²	Ожирение 1 степени M±SD 30-34,9 кг/м ²	Ожирение 2 степени M±SD 35,0-39,9 кг/м ²	Ожирение 3 степени M±SD 40,0 кг/м ² и выше
Рост (см)	164,61±8,15	165,05±9,37	163,32±9,30	160,33±10,11	163,67±7,58
Масса тела (кг)	53,98±6,38	75,82±8,98	85,58±10,42	95,80±11,92	115,17±11,66
Жировая масса тела (кг)	11,58±2,47	23,90±3,14	30,44±3,53	37,76±3,86	46,12±13,82
Безжировая масса тела (кг)	42,39±6,63	51,92±9,10	55,14±10,04	58,04±11,23	69,05±4,61
Тощая масса тела (кг)	39,29±6,27	47,61±8,58	50,31±9,45	52,65±10,55	62,62±4,76
Скелетно-мышечная масса (кг)	17,14±3,62	22,60±6,28	24,18±7,28	24,77±6,80	31,02±7,61
Висцеральная жировая масса (кг)	1,21±0,33	3,48±0,66	4,86±0,80	7,07±1,20	9,17±3,15
Площадь висцерального жира (см ²)	45,8±17,81	120,90±36,71	162,92±51,55	250,58±64,26	283,75±110,13
Подкожная жировая масса (г)	10,43±2,26	20,38±2,71	25,58±3,09	30,69±3,05	36,95±10,90
Общая вода тела (кг)	30,46±4,66	37,38±6,54	39,70±7,23	42,37±9,15	49,72±3,29
Внеклеточная вода тела (кг)	12,22±2,41	14,54±2,45	15,61±2,70	16,66±3,03	19,62±1,18
Внутриклеточная вода тела (кг)	18,74±3,19	22,70±4,27	24,08±4,65	25,11±5,11	30,10±2,11
Минералы (г)	3,1±0,38	4,30±0,54	4,83±0,61	5,38±0,71	6,42±0,56
Белки (г)	8,76±1,5	10,23±2,04	10,60±2,22	10,87±2,45	12,90±1,53

Висцеральная жировая масса у человека с нормальной массой тела равнялась $1,21 \pm 0,33$ кг, у человек с избыточной массой и с ожирением выявились от $3,48 \pm 0,66$ кг до $9,17 \pm 3,15$ кг. Площадь висцерального жира тела при обследованных с нормальной массой тела были $45,8 \pm 17,8$ см². При избыточной массой тела площадь висцерального жира увеличивался по сравнению с людей нормальной массой на $75,1 \pm 18,8$ см² (он был равен $120,90 \pm 36,71$ см²), при 1 степени ожирения увеличивался на $42,02 \pm 14,84$ см² с предыдущей ($162,92 \pm 51,55$ см²), при 2 степени ожирения на $87,66 \pm 12,71$ см² ($250,58 \pm 64,26$ см²), при 3 степени ожирения на $33,17 \pm 45,87$ см² ($283,75 \pm 110,13$ см²), то есть этот компонент по сравнению у людей с нормальными массами 2 раза больше увеличился у больных с избыточной массой и с ожирением.

С увеличением массы тела наблюдалось очень выраженное увеличение площадь висцерального жира.

Так, у исследуемых с нормальной массой тела площадь висцерального жира была $45,8 \pm 17,81$ см², тогда как у людей с избыточной массой тела — $120,90 \pm 36,71$ см², то есть этот компонент по сравнению у людей с нормальными массами 2 раза больше увеличился у больных с ожирением. Так как с увеличением степени ожирения установлено выраженное увеличением компонентного состава тела: жирового компонента тела и безжирового компонента тела и другие компоненты.

Таким образом, у больных, страдающих ожирением отмечено выраженное увеличение компонентных состава тела по сравнению у людей с нормальной массой тела. Полученные данные свидетельствуют о том, что определить компонентного состава тела может с успехом использоваться для больным с избыточным весом и с ожирением необходимо проведение оценки пищевого рациона и его коррекции с целью оптимизации лечения и профилактики осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Халдварт бусувчний Эрсдэлт хүчин зүйлсийн Тархалтын түвшин тогтоох судалгаа. — 2006. ЭМЯ. НЭМХ, ДЭМБ, Номхон далайн баруун бүс. Улаанбаатар.
2. Булгакова С.В. Некоторые стороны патогенеза различных форм ожирения: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Самара, 2000. — 23 с.
3. Букавнева Н.С., Блохина Л.В., Никитюк Д.Б. «Результаты антропометрического исследования больных, страдающих ожирением на фоне сердечно-сосудистой патологии. // Вопросы питания. — 2005. — №6. — С.27-28.
4. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Артериальное гипертензия и ожирение: принципы рациональной терапии // Consilium medicum. — 2003. — №5(9). — С. 23-28.
5. ВОЗ. Информационный бюллетень №311, Сентябрь 2006 года.
6. Гинзбург М.М., Козуница Г.С., Котельников Г.П. Ожирение как болезни образа жизни. Современные аспекты профилактики и лечения. — Самара: Изд-во Самарского гос. мед. ун-та, 1997.
7. Демидова Т.Ю., Селиванова А.В., Аметов А.С. Роль жировой ткани в развитии метаболических нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с ожирением. // Терапевтический архив. — 2006. — №11. — С. 64-69.
8. Кондратьева Л.В. Бигуаниды в лечении сахарного диабета 2 типа. Современный взгляд на проблему. // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т.13. №6. — С. 305-310.
9. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Метаболический синдром. // Гепатология. — 2004. — №2. — С. 4-15.
10. Мартынова А.Г., Кодочигова А.И., Киричук В.Ф., Ермолаев А.А. Артериальная гипертензия и масса тела, решенные и не решенные проблемы. // Клиническая медицина. — 2005. — №8. — С. 32-36.
11. Матав С.И., Василькова Т.Н., Кушнерчук О.В. и др. Анализ состава тела у больных с метаболическим синдромом методом биоимпедансометрии // Вопросы питания. — 2007. — Т. 76. №6. — С. 17-20.
12. Мамедов М.Н. Алгоритмы диагностики и лечения метаболического синдрома в клинико-амбулаторных условиях. // Кардиология. — 2005. — №5. — С. 92-99.
13. Мкртумян А.Н. Ожирение-проблема XXI века. Пути решения. // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13. №7. — С. 449-450.
14. Никитина Е.А., Евдокимова Т.А. Ожирение и роль физических нагрузок в его профилактике и лечении (Обзор литературы). // ЛФК и массаж. — С.7-13.
15. Попова Ю.П., Федорцова Л.Н., Шевякова Л.В., Бейол Е.А. Избыточная масса тела в молодом возрасте-фактор риска развития болезней метаболизма. // Вопросы питания. — 1989. — № 1. — С. 1-15.
16. Петухов А.Б., Маев И.В. Биоимпедансная спектроскопия в оценке состава тела организма. // Российский медицинский журнал. — 2002. — №6. — С. 47-51.
17. Рапопорт С.И., Лобода А.Ю. Проблема ожирения в клинике внутренних болезней. // Клиническая медицина. — 2008. — №11. — С. 15-23.
18. Сорокин Д.В. Клинико-патогенетические особенности липидного обмена у больных ожирением и заболеваниями желчевыводящих путей. — Тюмень: Тюменская гос.мед.акад, 2002. — 26 с.
19. Хазанов А.И. Функциональная диагностика болезней печени. — М.: Медицина, 1995. — 302 с.
20. Rush E.C., Plank L.D., Coward W.A. Energy expenditure of young Polynesian and European women in New Zealand and relations to body composition. // American Journal of Clinical Nutrition. — 1999. — Vol.69, No. 1. — P. 43-48.
21. McCarron D.A., Morris C.D., Henzy H.J. 'Blood pressure and nutrient instable in the United States. // Sinse. — 1984. — Vol. 224 (4656). — P. 1392-1398.
22. Отгонтуяа Д., Khor G.L., Lye M.S., Norhaizan M.E. Obesity among Mongolian adults from Urban and Rural Areas // Mal J Nutr. — 2009. — Vol. 15(2). — P. 185-194.
23. World Health organization WHO. 2000. Obesity, Epidemic, // WHO Technical Report Series No 894: WHO, Geneva.
24. World Health organization, Western Pacific Region (2000), The Asia Pacific Perspective: Redefining obesity and its treatment, WHO Interim Report on Obesity, Australia.
25. World health organization (2003). Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic diseases; // WHO Technical Report Series No 916: WHO, Geneva.
26. World Health organization WHO. 2006. // Fact sheet 311: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. Retrieved September, 2006.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1
Козлова Наталья Михайловна — заведующая кафедрой, профессор, д.м.н.,
Игнатъева Лариса Павловна — заведующая кафедрой, профессор, д.б.н.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ ЛУЧЕВОЙ КОСТИ В ТИПИЧНОМ МЕСТЕ

Екатерина Геннадьевна Ангарская, Бадмажаб Эрдынеевич Мункожаргалов.
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии с курсом нейрохирургии,
зав. — д.м.н., проф. В.Г. Виноградов)

Резюме. Представлен анализ ближайших и отдаленных результатов консервативного лечения переломов лучевой кости в типичном месте. Установлено, что консервативное лечение переломов лучевой кости в типичном месте, заключающееся в проведении закрытой ручной репозиции и последующей длительной иммобилизации конечности в гипсовых шингах, не приводит к улучшению анатомических и функциональных результатов лечения.

Ключевые слова: переломы лучевой кости в типичном месте, консервативное лечение, результаты.

THE FEATHURES OF COLLES' FRACTURES

E.G. Angarskaya, B.E. Munkosargalov
(Irkutsk State Medical University)

Summary. The comparative analysis of epidemiological features of Colles' fractures in women and men is presented. In women the dependence of frequency of fractures and terms of invalidity on age have been revealed, terms of adhesion of fractures do not depend on age.

Key words. Colles' fractures, therapy, features.

Переломы лучевой кости в типичном месте (ПЛКТМ) составляют до 25% всех переломов и до 90% среди переломов костей предплечья [2,4,6,8,14].

Начиная с работ А. Colles [12], эти переломы относились к повреждениям опорно-двигательной системы с благоприятным исходом. Но в последнее время появились публикации, в которых переломы лучевой кости в типичном месте оцениваются уже как комплексное повреждение с не всегда благоприятным исходом лечения [1,2,3,4,6,8,14,15]. При консервативном лечении, когда используется закрытая ручная репозиция, восстановить анатомические взаимоотношения в лучезапястном суставе и дистальном лучелоктевом суставе (ДЛЛС), нарушенные в момент травмы, удается лишь частично, а в отдаленные сроки достигнутая коррекция в значительной мере утрачивается [6].

В настоящее время в лечении ПЛКТМ есть тенденция к полемике о положении, в котором необходимо фиксировать предплечье. Есть три варианта положений: положение крайней пронации, среднее положение ротации и положение крайней супинации. О положении предплечья в гипсовой шине единого мнения пока нет [10].

Дистальный лучелоктевой сустав наиболее стабилен в крайних положениях ротации (пронация или супинация), поэтому фиксация предплечья после ПЛКТМ при консервативном лечении как правило осуществляется в положении супинации или пронации [5, 9].

О сроках иммобилизации предплечья также нет единого мнения. В основном при переломах без смещения отломков срок иммобилизации 3-5 недель, со смещением — 6-7, многооскольчатых — 7-8 недель. По данным зарубежных авторов сроки иммобилизации больше на 1-2 недели и доходят до 12 недель при переломах со смещением [10,14].

Нарушение функции в области лучезапястного сустава после стандартного консервативного лечения выражено в ограничении сгибания и разгибания в области лучезапястного сустава, ограничении или отсутствии лучевой и локтевой девиации кисти, ограничении ротационных движений предплечья. [2,6].

Частота осложнений после консервативного лечения ПЛКТМ достигает 30%. Причиной такого высокого процента лечебных неудач заключается в анатомо-функциональных и биомеханических особенностях предплечья, затрудняющих репозицию, стабилизацию и правильное сращение отломков [1,6,7]. При изучении отдаленных результатов ряд авторов отмечает высокий процент карпальной нестабильности — 26% [5,6] и нестабильности дистального лучелоктевого сустава — 43% [6], а также развитие синдрома Зудека — 10,7-29,4% [8].

Целью настоящей работы было изучение клинических, рентгенологических и функциональных результатов консервативного лечения переломов лучевой кости в типичном месте.

Материалы и методы

Обследовано 52 больных с ПЛКТМ, находившихся на амбулаторном лечении в травматологическом пункте №3 Свердловского района г. Иркутска в 2007 г. Из них женщин — 44 (84,6%), мужчин — 8 (15,4%). В статистический анализ включены данные всех пациентов. Средний возраст пациентов на момент травмы составлял $54,2 \pm 3,6$ лет (от 18 до 72 лет). Все переломы были разгибательными, по типу А. Colles. Преобладали ПЛКТМ справа — 42 случая (80,8%). Все повреждения были закрытыми. ПЛКТМ со смещением составили 40 случаев (76,9%). Пациентам с ПЛКТМ без смещения проводилась иммобилизация ладонной гипсовой шиной до верхней трети предплечья в положении супинации предплечья. Всем пациентам с ПЛКТМ со смещением проводилась закрытая ручная репозиция и иммобилизация тыльной гипсовой шиной до верхней трети предплечья в положении его пронации, сгибании и локтевой девиации кисти. Средняя продолжительность иммобилизации составила $31,3 \pm 4,3$ дня, средние сроки нетрудоспособности составили $36,7 \pm 3,7$ дней.

Клинический результат оценивали по модифицированной балльной системе оценки результатов лечения Green и O'Brien (1978) [13], где использованы критерии: боль, функциональное состояние, амплитуда движений, суммарное сгибание — разгибание, сила кулачного захвата. Максимальное количество баллов по каждому из пяти критериев — 25. Окончательный результат по сумме баллов: отличный — 90-100, хороший — 80-89, удовлетворительный — 65-79, неудовлетворительный — менее 65.

Всем пациентам проводили рентгенографию в двух стандартных проекциях до и после репозиции, через 3 и 12 месяцев после травмы. На снимках определяли радиоульнарный индекс, угол наклона суставной поверхности лучевой кости в сагитальной и фронтальной плоскостях.

Пациентам проведена электромиография (ЭМГ). Обследование проводили через 3 и 12 месяцев после травмы.

Все больные выразили добровольное информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ проведен с использованием программ статистического анализа Microsoft Excel 2007, Statistica 5.1. Данные в тексте представлены в абсолютных и относительных величинах, в виде $M \pm SD$ (среднее \pm стандартное отклонение). Критический уровень значимости при проверке статистических данных равен 0,05.

Результаты и обсуждение

При оценке результатов консервативного лечения по модифицированной балльной системе оценки результатов лечения Green и O'Brien (1978) выявлено, что через 3 месяца после травмы жалобы на боль в кистевом су-

Таблица 1
Результаты консервативного лечения ПЛКТМ по методике Green и O'Brien (1978)

Оценка результата	Сроки после травмы	
	3 месяца после травмы	12 месяцев после травмы
Отличный	9 (17,3%)	12 (23,0%)
Хороший	6 (11,5%)	11 (21,2%)
Удовлетворительный	22 (42,3%)	19 (36,5%)
Неудовлетворительный	15 (28,8%)	10 (19,2%)

ставе или нижней трети предплечья разной степени выраженности предъявляли 36 (69,2%) больных, а через 12 месяцев — 18 (34,6%).

Таблица 2
Рентгенологические характеристики состояния суставной поверхности лучевой кости ($M \pm m$)

Показатели	До репозиции	После репозиции	10 дней после травмы	12 мес. после травмы
Угол суставной поверхности лучевой кости в боковой проекции, град.	16,87±1,05	18,96±0,82	17,96±0,78	17,02±1,03
Лучелоктевой индекс, мм.	-2,44±0,41	-1,22±0,28	-2,25±0,36	-2,41±0,39

При оценке функционального состояния выявлено, что не могут работать из-за боли через 3 месяца после травмы 4 (7,7%) пациента, через 12 месяцев таковых не выявлено. При оценке суммарного сгибания-разгибания ограничение движений через 3 месяца после травмы выявлено у 48 (92,3%) больных, через год — у 38 (73,0%).

При исследовании силы кулачного захвата обнаружено, что на поврежденной конечности она достоверно меньше, чем на здоровой и составляет через 3 месяца

Таблица 3
Динамика суммарной БА мышц верхней конечности после консервативного лечения при ПЛКТМ (мкВ)

Мышцы	После иммобилизации		Через 3 месяца после травмы		Через 1 год после травмы	
	(n=42)		(n=38)		(n=33)	
	Неповрежденная	Поврежденная	Неповрежденная	Поврежденная	Неповрежденная	Поврежденная
Двуглавая мышца плеча	509,4±45,3	141,9±22,3	521,8±37,4	207,8±31,5	607,8±39,6	412,3±42,1
Плечелучевая мышца	670,2±49,2	272,8±28,3	682,4±51,3	325,6±34,3	694,3±61,7	498,1±52,4

Примечание. Выделенные **жирным шрифтом** данные: $p < 0,05$ в сравнении с показателями на неповрежденной конечности.

после травмы 13,48±0,56 и 23,54±1,03 кг соответственно ($p < 0,001$), через 1 год после травмы — соответственно 19,36±0,82 и 24,47±1,12 кг ($p < 0,05$).

Оценка результатов консервативного лечения ПЛКТМ представлена в табл. 1. Хорошие и отличные ре-

зультаты через 3 месяца после травмы составляют 28,8% от всех больных, через год после травмы — 44,2%.

Дополнительно выявляли нарушение ротационных движений. Ограничение пронации выявлено через 3 месяца после травмы у 12 (23,1%), через год — у 7 (13,5%) пациентов, а ограничение супинации в те же сроки соответственно у 48 (92,3%), и 44 (84,6%) пациентов. Следует отметить, что неограниченная пронация выявлена только у больных при ПЛКТМ со смещением, когда иммобилизация осуществлялась в положении пронации.

При рентгенологическом исследовании по результатам измерения углов наклона суставной поверхности лучевой кости и радиоульнарного индекса до и после

Таблица 2

репозиции, а также на контрольных рентгенограммах через 10 дней, 3 месяца, 12 месяцев после травмы (табл.2) выявлено, что имеется тенденция к вторичному смещению дистального костного фрагмента лучевой кости.

Все рентгенологические показатели к году после травмы приближаются к таковым до репозиции. Лучелоктевой индекс через год после травмы становится достоверно меньше, чем после репозиции ($p < 0,05$), приближаясь к значению до репозиции.

После проведения всем больным электромиографии в сроки после прекращения иммобилизации, через 3 месяца после травмы, а также через 1 год после травмы проведено сравнение суммарной биоэлектрической активности (БА) поверхностно расположенных мышц

Таблица 3

верхней конечности, участвующих в ротационных движениях проведен анализ динамики восстановления указанных мышц после иммобилизации.

При анализе представленных в табл. 4 данных электромиографии выявлено, что суммарная БА исследованных мышц на поврежденной конечности не восстанавливается и через год после травмы. При сопоставлении значений БА мышц неповрежденной и поврежденной верхней конечности во всех случаях выявлено достоверное различие показателей.

Таким образом, консервативное лечение переломов лучевой кости в типичном месте, заключающееся в проведении закрытой ручной репозиции и последующей длительной иммобилизации конечности в гипсовых шинах, не приводит к улучшению анатомических и функциональных результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Али Исам. Хирургическое лечение последствий переломов костей предплечья методами наложения и чрескостного остеосинтеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 25 с.
2. Ашкенази А.И. Хирургия кистевого сустава. — М.: Медицина, 1990. — 352 с.
3. Галямов Д.Л. Нарушение нейротрофического контроля мышц при посттравматических иммобилизационных контрактурах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 1995. — 14 с.
4. Голубев И.О. Повреждения и заболевания дистального лучелоктевого сустава. Часть II. Лечение. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 1998. — №4. — С. 60-63.
5. Голубев И.О., Шершинева О.Г. Диагностика острой карпальной нестабильности при переломах лучевой кости в «ти-

- пичном месте». // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 1998. — №4. — С. 20-23.
6. Голубев И.О., Шершинева О.Г., Климин Д.Н. Два года после перелома Коллиса (Пристальный взгляд на результаты консервативного лечения). // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 1999. — № 3. — С. 26-31.
7. Семенкин О.М., Измалков С.Н., Иванов М.А. и др. Корригирующая остеотомия дистального метаэпифиза лучевой кости при его неправильно сросшихся переломах. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2006. — №2. — 85-88.
8. Сивун Н.Ф. Комплексная медицинская реабилитация больных с посттравматическим синдромом Зудека при дистальных переломах лучевой кости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 1999. — 22 с.
9. Симаков В.И. Переломы лучевой кости в типичном

месте. // Фельдшер и акушерка. — 1990. — №3. — С.40-42.
 10.Симон Р.Р., Кенигснхт С.Дж. Неотложная ортопедия конечности. Пер. с англ. — М.: Медицина, 1998. — 624 с.
 11.Шехтман А.Г. Рентгенодиагностика повреждений дистального лучелоктевого сустава. // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1990. — № 4. — С. 41-42.
 12.Colles A. On the fracture of the carpal extremity of the radius. // Edinburg Med. Surg. J. — 1814. — Vol. 10. — P. 182-186.

13.Green D.P., O'Brien E.T. Open reduction of carpal dislocation: indication and operative techniques // J. Hand Surg. — 1978. — Vol.3, N 2. — P. 250-265.
 14.Hunter J., Mackin J.M.E., Callahan A.D. Rehabilitation of the hand: surgery and therapy — 4 ed. — St. Louis; Baltimore, 1995. — Vol. 1-2. — P.1901.
 15.Szabo R.M. Common hand problems. — Philadelphia, 1992. — P.200.

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания,1, тел. (3952) 243825, e-mail: yekaterina.angarskaja@yandex.ru

Ангарская Екатерина Геннадьевна — ассистент, к.м.н., Мункожаргалов Бадмажаб Эрдынеевич — доцент, к.м.н.

© КАРАБИНСКАЯ О.А., ИЗАТУЛИН В.Г., МАКАРОВ О.А., КОЛЕСНИКОВА О.В., КАЛЯГИН А.Н., АТАМАНЮК А.Б. — 2011
 УДК: 61:378.1]-057.875:316.33

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ СТУДЕНТОВ, ПЕРВЫХ ЛЕТ ОБУЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

Ольга Арнольдовна Карабинская, Владимир Григорьевич Изатулин, Олег Александрович Макаров, Оксана Владимировна Колесникова, Алексей Николаевич Калягин, Александр Болеславович Атаманюк (Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, курс психологии и педиатрики, зав. — к.м.н., доц. А.Б. Атаманюк, кафедра общей гигиены, зав. — д.м.н., проф., акад. РАМН М.Ф. Савченков, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, зав. — д.б.н., проф. Л.С. Васильева, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н. А.Н. Калягин)

Резюме. Определены показатели качества жизни 167 студентов Иркутского государственного медицинского университета. Рассчитаны интегральные средние значения физического компонента здоровья (PH) — $64,33 \pm 3,73$ и психологического компонента здоровья (MH) — $54,71 \pm 6,99$. Выявлен более высокий показатель как психологического компонента здоровья (MH), так и физического компонента здоровья (PH), у студентов лечебного факультета (MH — $59,17 \pm 6,81$ и PH — $68,43 \pm 5,92$) и более низкий — у студентов педиатрического факультета (MH — $56,04 \pm 7,17$ и PH — $65,29 \pm 5,75$) по сравнению со средним уровнем.

Ключевые слова: качество жизни, SF-36, здоровье, студенты медицинских вузов.

THE ESTIMATION OF QUALITY OF STUDENTS LIFE DURING THE FIRST YEARS OF TRAINING AT MEDICAL HIGHER SCHOOL

O.A. Karabinskaya, V.G. Izatulin, O.A. Makarov, O.V. Kolesnikova, A.N. Kalyagin, O.A. Atamanjuk (Irkutsk State Medical University)

Summary. The indicators of quality of life of 167 students of ISMU have been defined. The average values of the integral component of physical health (PH) — $(64,33 \pm 5,83)$ and component of mental health (MH) — $(54,71 \pm 6,99)$ have been calculated. There has been revealed the more higher indicator of both the component of psychological health (MH), and the component of physical health (PH), in the students of the medical faculty (MH) — $(59,17 \pm 6,81)$ and (PH) — $(68,43 \pm 5,92)$ and lower in the students of Faculty of Pediatrics (MH) — $(56,04 \pm 7,17)$ and (PH) — $(65,29 \pm 5,75)$, as compared with an average level.

Key words: quality of life, SF-36, health, medical students.

Одной из первоочередных задач медико-социальной политики Российской Федерации является повышение уровня здоровья граждан, крайне необходимое для качественной реализации экономического, интеллектуального, трудового, культурного и демографического потенциала страны [3].

Проблема здоровья студентов высших учебных заведений в настоящее время является государственной задачей, так как именно студенческая молодежь является наиболее социально не защищённой и чувствительной к социально — экономическим преобразованиям, происходящим в России за последние десятилетия. В этой связи особый интерес представляет студенческая молодежь, которая будет определять состояние интеллектуального уровня нашей страны, ее конкурентоспособность в ближайшие годы.

Студенческая молодежь — это особая социальная группа, объединенная определенным возрастом, специфическими условиями труда и жизни. В этот период проходит адаптация к новым социально-экономическим условиям, значительно возрастают умственно-эмоциональные нагрузки при снижении двигательной активности.

В это время отмечается рост заболеваемости студентов на фоне снижения общего уровня их психофизического развития. По данным исследований последних лет около 70% студентов страдает функ-

циональными и соматическими заболеваниями.

Н.А. Агаджанян в своей работе [1], приводит данные о том, что за годы обучения в вузе число здоровых студентов уменьшается на 25,9%, а хронически больных увеличивается на 20%. Таким образом, за время обучения в вузе одна пятая часть студентов переходит из категории относительно здоровых в категорию страдающих хроническими заболеваниями. Автор делает вывод, что именно эти студенты плохо адаптируются к учебной деятельности.

В настоящее время в науке «о человеке» все шире используется критерий «качество жизни», который позволяет оценить различные стороны существования личности. Главными критериями его являются объективные показатели состояния здоровья и субъективная оценка личностью степени удовлетворения своих физиологических, материальных и духовных потребностей.

Цель работы: определить качество жизни студентов медицинского вуза (ИГМУ) и провести сравнительную оценку между показателями лечебного, педиатрического и фармацевтического факультетов.

Материалы и методы

В ходе исследования были опрошены 167 студентов 1-2 курсов, из них 63 студента лечебного факультета, 63 студента педиатрического факультета и 41 студента

Таблица 1

Статистическая характеристика групп респондентов

Факультет	Количество наблюдений	Средний возраст	Гендерный состав	
			Женщины	Мужчины
Лечебный	63	18,1 ± 0,9	40 ± 0,1	23 ± 0,9
Педиатрический	63	19,1 ± 0,8	42 ± 0,1	21 ± 0,38
Фармацевтический	41	18,5 ± 1,5	33 ± 1,01	8 ± 1,9
Итого:	167	18,6 ± 1,6	115 ± 1,21	52 ± 3,18

фармацевтического факультета. Средний возраст респондентов составил 18,6±1,6 гендерный состав: женщины — (115±1,8), мужчины — (51±0,8). В таблице 1 представлена более подробная статистическая характеристика каждой группы обследованных лиц.

Для оценки качества жизни использован, опросник SF-36 (Short Form Health Survey), позволяющий представить интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанную на его субъективном восприятии [4]. Содержащиеся в опроснике 36 пунктов сгруппированы в 8 групп, по которым оценивается возможность человека выполнять свою профессиональную работу и повседневную физическую нагрузку, субъективная оценка настроения и общего состояния здоровья, эмоциональная способность общаться с другими людьми и др.

Интегральные показатели качества жизни по опроснику SF-36-физического компонента здоровья (PH) и психологического компонента здоровья (MH) расчи-

Диапазон распределения значений показателя общего здоровья (GH) имеет незначительные различия между лечебным, педиатрическим и фармацевтическим факультетами (табл. 2), и среднее значение (GH) — 45,78.

Параметр психического здоровья (MH) в среднем составил 63,44 балла. Выше среднего значение у студентов лечебного факультета — 66,08, тогда как у студентов педиатров он достигает только 60,64 и у студентов фармацевтического факультета 63,60.

Наибольшее расхождение результатов наблюдаются в значении показателя ролевого эмоционального функционирования (RE), от максимального значения у студентов лечебного факультета (75,49), до минимального значения у студентов фармацевтического факультета (57,66), и в среднем составляет — 65,34.

Средний показатель социального функционирования (SF) в выборке составил 52,06 диапазон значений от минимального у студентов фармацевтического факультета — 50,50, до максимального — 53,91 у студентов лечебного факультета.

Жизненная активность (VT) у студентов педиатрического факультета снижена, и лишь незначительно превышает 50% барьер. Незначительно выше уровень (VT) отмечен у студентов лечебного факультета (58,90).

Сравнительный анализ показателей, шкалы физического компонента качества жизни — (PH) студентов ИГМУ показал, что значения показателя «физического функционирования» (PF) — характеризующего диа-

Таблица 2

Средние значения показателей качества жизни студентов лечебного, педиатрического факультетов Иркутского государственного медицинского университета (баллы)

Факультеты ИГМУ	Показатель качества жизни (баллы)									
	PF	RP	BP	GH	MH	RE	SF	VT	PH	MH
Лечебный n=63	92.81	75.37	33.73	47.57	66.08	75.49	53.91	58.90	68.43 ± 5.92	59.17 ± 6.81
Педиатрический n=63	93.43	65.53	31.42	45.43	60.64	62.87	51.79	54.38	65.29 ± 5.75	56.04 ± 7.17
Фармацевтический n=41	85.95	62.80	21.40	44.35	63.60	57.66	50.50	55.95	59.26 ± 5.08	48.93 ± 4.61
Средний показатель n=167	90,73	67,23	28,85	45,78	63,44	65,34	52,06	56,41	64.33 ± 3.73	54.71 ± 4.85

тываются путем анализа по существующим «ключам» параметров физического функционирования (PF), ролевого физического функционирования (RP), ролевого эмоционального функционирования (RE), жизненной активности (VT), психического здоровья (MH), социального функционирования (SF), интенсивности боли (BP), общего здоровья (GH). Цифровые результаты исследования качества жизни могут колебаться от 0 (максимальное нарушение функции) до 100 (максимальное здоровье) [5].

Статистический анализ проводили с использованием компьютерных программ Excel, Statgrafics, пакета программ Statistica v. 6.1 (StatSoft, USA, 1999), с использованием сглаживания методом скользящей средней.

Результаты и обсуждение

Проведённое исследование показало, что показатель физического функционирования (PF) составил у лечебного факультета 92,81, у студентов педиатрического факультета он был незначительно выше — 93,43, а у студентов фармацевтического факультета его значение намного ниже и составляет 85,93. Среднее значение — 90,73.

Значение ролевого физического функционирования (RP) максимально у студентов лечебного факультета (75,37), что превышает аналогичный показатель педиатрического на 10%, а фармацевтического почти на 12 баллов. Среднее значение — 70,45 (табл.1).

Показатель интенсивности боли и дискомфорта (BP) крайне низкий, среднее значение его составляет только 28,85. Согласно ответам респондентов, болевые ощущения беспокоят часто, и носят интенсивный характер.

Значение по шкале «ролевое функционирование» (PR) ниже, чем по шкале «физическое функционирование» (PF), при этом соотношение величин по факультетам показывает резкое снижение значения (PR) у студентов фармацевтического факультета — 62,80, по сравнению с лечебным факультетом — 75,37, это показывает, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием. Выявлен небольшой разрыв между значением показателя (PR) у педиатрического факультета — 65,53 и средним показателем — 67,23.

Показатель интенсивности «боли и дискомфорта» (BP) крайне низкий, у студентов фармацевтического

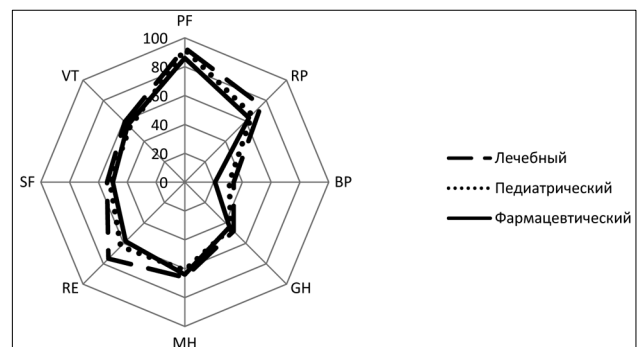


Рис. 1. Показатели качества жизни студентов ИГМУ

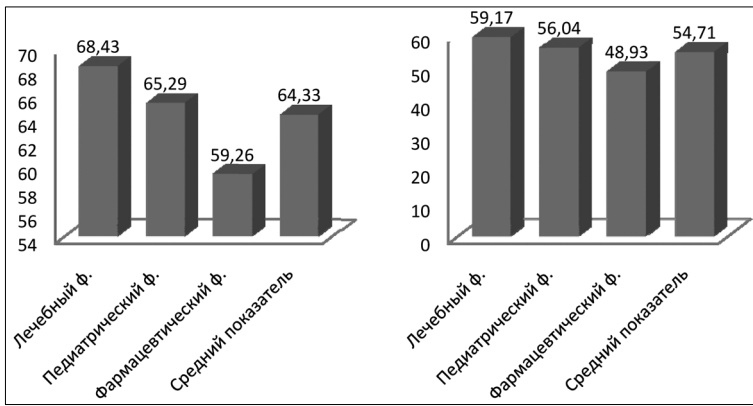


Рис. 2. Интегральный показатель (PH) по факультетам и в среднем по выборке. Рис. 3 Интегральный показатель (MH) по факультетам и в среднем по выборке.

факультета — 21,40 этим и обусловлены низкие показатели «физическое функционирование» (PF) и «ролевое функционирование» (PR), болевые ощущения беспокоят часто и носят интенсивный характер. Намного выше показатели у студентов лечебного факультета — 33,73 и студентов педиатрического факультета — 31,42. Средний показатель — 28,85.

Отмечаются очень низкие показатели в самооценке «общее здоровье» (GH). У студентов лечебного, педиатрического и фармацевтического факультетов — 47,57; 45,43 и 44,35 соответственно. Средний показатель составляет — 45,78. Такая низкая самооценка состояния своего здоровья, несомненно, отражает объективную картину здоровья студентов первых лет обучения. Как известно, студенты, особенно первокурсники, относятся к группе населения с повышенным уровнем риска заболеваний [2]. Адаптация к комплексу новых факторов, специфичных для высшей школы, сопровождается, как правило, значительным напряжением компенсаторных приспособительных систем организма студентов. У студентов, вчерашних школьников, перестройка к новым социальным условиям вызывает активную мобилизацию, а затем истощение физических резервов организма, особенно в первые годы обучения [1].

Сравнительный анализ психологического компонента качества жизни — (МН) студентов (ИГМУ), показал, что значения у показателя «социальное функционирование» (SF) незначительно превышают 50% барьер: у студентов лечебного факультета — 53,91, у педиатрического факультета — 51,79 и у фармацевтического факультета — 50,50, что обусловлено очень низкими показателями

«боль и дискомфорт» (BP). Значения шкалы «социальное функционирование» отражают степень ограничений в социальной жизни, эмоциональную и физическую способность общаться с другими людьми.

Показатели «жизненная активность» (VT), так же не имеют высоких значений, у студентов лечебного факультета — 58,90, у студентов педиатрического факультета — 54,38 и у студентов фармацевтического факультета — 55,95, что незначительно ниже среднего показателя — 56,41. характеризует жизненную энергию в противовес усталости, Подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным.

Показатель «ролевого эмоционального функционирования» (RE) дающий оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности, диапазон значений от максимального у студентов лечебного факультета — 75,49 до минимального у студентов фармацевтического факультета — 57,79. Величина среднего показателя — 65,34 незначительно превышает значения у студентов педиатрического факультета — 62,87.

«Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» позволяет судить о влиянии эмоционального состояния на повседневную деятельность [5]. Средний интегральный показатель физического компонента здоровья (PH), в выборке составил $64,33 \pm 3,73$ (диапазон значений от минимального — $59,26 \pm 5,08$ у студентов фармацевтического факультета, до максимального — $68,43 \pm 6,3$ у студентов лечебного факультета) (рис. 2).

Средний показатель психологического компонента здоровья (MH), по трём факультетам составил $54,71 \pm 4,85$ (диапазон значений от минимального $48,93 \pm 4,61$ у студентов фармацевтического факультета, до максимального $59,17 \pm 6,81$ у студентов лечебного факультета) (рис 3).

На основании результатов проведенного исследования можно заключить что: качество жизни студентов первых лет обучения снижено. Снижен эмоциональный контроль, преобладает чувство усталости. Постоянное умственное и психо-эмоциональное напряжение, частые нарушения режима труда, отдыха и питания студенческой молодежи снижает процесс адаптации, способствует развитию заболеваний, влияет напрямую на качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Пономарева В.В., Ермакова Н.В. Проблема здоровья студентов и перспектива развития. // Материалы 1-й Всероссийской научной конференции «Образ жизни и здоровье студентов». — М., 1995. — С. 5-9.
2. Асхабова Л.М., Махулова П.М. Медико-социальные аспекты характеристик здоровья студентов-медиков. // Материалы 1-й Всероссийской научной конференции «Образ жизни и здоровье студентов». — М., 1995. — С.24-26.
3. Медведев Д.А. Вступительное слово на заседании Совета Безопасности по вопросу совершенствования государствен-

ной политики в области борьбы с распространением наркотиков (8 сентября 2009 года, Москва, Кремль) [Текст]. — <http://kremlin.ru/transcripts/5393>.

4. Jenkinson C., Coulter A., Wright L. Short form 36 (SF-36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age // Br. Med. J. — 1993. — Vol. 306. — P. 1437-1440.

5. The World Health Organization Quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization Soc. The WHOQOL Group // Sc. Med. — 1995. — Vol. 41. — P. 1403-1409.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ

Карабинская Ольга Арнольдовна — ассистент,
Изагулин Владимир Григорьевич профессор д.м.н.,
Макаров Олег Александрович — профессор, д.м.н.,
Колесникова Оксана Владимировна — ассистент, к.б.н.,
Калягин Алексей Николаевич — проректор, заведующий кафедрой, д.м.н.,
Атаманюк Александр Болеславович — заведующий курсом, доцент, к.м.н.

ТУБЕРКУЛЕЗ: ЭТИОЛОГИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА ФОРМ И СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ МИКОБАКТЕРИЙ

Владимир Владимирович Свистунов
(Клиническая больница №1 г. Иркутска, гл. врач — Л.А. Павлюк,
патологоанатомическое отделение, зав. — к.м.н. В.В. Свистунов)

Резюме. Проанализированы материалы 89 аутопсий умерших от туберкулеза в соматических стационарах г. Иркутска. На основе сравнения структурных изменений, получены данные об их зависимости от генотипов микобактерий. Представлен случай заболевания, этиология которого была одновременно связана с несколькими разновидностями пекинского генотипа.

Ключевые слова: туберкулез, этиология, генотипы микобактерий, вирулентность.

TUBERCULOSIS: AN ETIOLOGY AND THE CHARACTERISTIC OF FORMS AND THE STRUCTURAL CHANGES CAUSED BY VARIOUS GENOTYPES M. TUBERCULOSIS

Vladimir V. Svistunov
(Irkutsk Clinical Hospital of №1)

Summary. Materials 89 autopsys died of a tuberculosis in somatic hospitals of Irkutsk are analysed. On the basis of comparison of structural changes, the data about their dependence on genotypes *M. tuberculosis* is obtained. The disease case which etiology has been simultaneously connected with several versions of the Peking genotype is presented.

Key words: a tuberculosis, an etiology, genotypes *M. tuberculosis*, virulentnost.

С конца 80-х годов прошлого столетия в мире отмечен рост летальности от инфекционных заболеваний, в том числе от туберкулеза. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в 2007 г. в мире было зарегистрировано 9,27 млн. новых случаев этого заболевания [1]. В России заболеваемость туберкулезом в том же году составляла 82,6 на 100тыс. населения [2]. Наряду с увеличением общего числа бактериальных инфекций, период последнего десятилетия в Иркутске характеризовался резким подъемом числа летальных исходов от туберкулеза. При этом в структуре стали преобладать генерализованные формы заболевания с нетипичной микроскопической картиной, преимущественно альтернативным характером изменений, отрицательными или сомнительными результатами окрашивания срезов по Циль-Нильсену, которые было сложно, а порой невозможно рассматривать в рамках действующей классификации туберкулеза. Большинство отечественных и зарубежных авторов связывают их появление с глубокими нарушениями в иммунной сфере, обусловленными ВИЧ-инфекцией [1,2], при этом другие возможные причины, например, вирулентность различных штаммов микобактерий, практически не рассматриваются, что, по нашему мнению, противоречит классическим представлениям об инфекционных заболеваниях.

Генотип микобактерии туберкулеза В (Beijing, «пекинский генотип»), известен с 90-х годов прошлого века как W-штамм, выявленный в США и обладающий, способностью, в отличие от генотипов Т и LAM, приобретать лекарственную устойчивость [4]. Исследование туберкулеза в Юго-Восточной Азии и Китае, выявило, что преобладающий там штамм «Пекин», практически идентичен W-генотипу, что позволяет рассматривать оба штамма как варианты «пекинского генотипа» [7]. Его существенными отличиями от других штаммов, в том числе от Т и LAM, являются выраженные «патогенные» свойства. Он отличается способностью к диссеминации и генерализации туберкулезного процесса, при нем достоверно чаще встречаются внелёгочные формы [6, 10]. В отличие от генотипов Т и LAM он экспрессирует гораздо большее количество провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-12, TNF- α). Причем уровень экспрессии не зависит от числа микробных тел, поэтому даже единичные возбудители способны инициировать воспаление [9]. Клинически достоверно чаще случаи заболевания сопровождаются фебрилитетом [9]. Его отличительной особенностью является

и то, что в условиях т.н. нестерильного иммунитета, сформированного как БЦЖ вакциной, так и местными штаммами, его воздействие на иммунную систему приводит к конфликту, следствием чего может быть реактивация «дремлющего» генотипа и/или суперинфекция несколькими генотипами *M. tuberculosis*. Лечение противотуберкулезными препаратами в этих условиях может выступать в качестве «естественного отбора», поскольку штамм, способный быстрее сформировать лекарственную устойчивость, имеет преимущество как внутри одного организма, так и в популяции. Известно, что «пекинский генотип» обладает выраженной лекарственной устойчивостью, он наиболее эффективен в этом отношении, чем и объясняется его распространенность в России. В странах Европы он составляет до 50% всех резистентных штаммов, а основными источниками инфекции являются иммигранты из стран бывшего СССР [3]. В Китае этот штамм является эндемичным, его распространенность составляет от 70 до 90%, поэтому в отсутствие взаимодействия с другими генотипами его роль в формировании лекарственной устойчивости незначительна [5, 8].

Особенности вирулентных свойств микобактерий, в первую очередь генотипа В, позволяют, по крайней мере, предположить, что они могут иметь ведущее значение в понимании некоторых аспектов, связанных с эпидемиологией, этиологией, патогенезом и патологической анатомией современного туберкулеза. В частности, масштабы современной эпидемии туберкулеза в мире связывают именно с генотипом В. Его склонностью к диссеминации можно объяснить преобладание генерализованных форм в структуре заболевания. Возможно, с вирулентностью штамма связаны и некоторые особенности микроскопической картины, например, преобладание альтернативных форм, что возможно связано не только глубокими нарушениями в иммунной системе человека, но и особенностями реакций организма в ходе его взаимодействия с возбудителем. Возможно, что отрицательные или сомнительные результаты окрашивания препаратов по Циль-Нильсену связаны с малым числом микробных тел в очаге поражения, поскольку единичные микробные тела способны инициировать воспаление.

Цель настоящей работы: выявление возможной зависимости между характером структурных изменений и генотипами микобактерий.

Материалы и методы

Материалом для анализа послужили случаи 89 аутопсий умерших от туберкулеза в соматических стационарах города, выполненные в патологоанатомическом отделении Клинической больницы №1 г. Иркутска в период с 2008 по 2009 г. и 6 месяцев 2010г. В ходе исследования проводились сопоставления умерших по полу и возрасту, учитывались анамнестические сведения о вредных привычках, наличии ВИЧ-инфекции. Вскрытия производились в полном объеме с проведением морфологического исследования.

При сравнении наблюдений по выбранным критериям все случаи были распределены на 2 группы (табл. 1). В I группе (27 наблюдений), вошли случаи туберкулеза с макро- и микроскопической картиной, близкой к классической, положительными результатами окрашивания по Циль-Нильсену, а сопоставление их с формами действующей классификации туберкулеза не выявило никаких несоответствий.

Во II группу (62 наблюдения), вошли случаи генерализованного крупноочагового туберкулеза с нетипичной микроскопической картиной, отсутствием или нетипичными клеточными реакциями, отрицательными (чаще) или сомнительными результатами окрашивания срезов по Циль-Нильсену, их сопоставление с формами действующей классификации в большинстве было не возможным.

Для выявления генотипа микобактерий нативный материал из очагов казеоза, взятый в ходе аутопсий, исследовался методом ПЦР по методике, соответствующей принятым международным стандартам. В качестве критериев оценки морфологических изменений использовались следующие: характер воспаления (альтеративное, экссудативное, продуктивное), выраженность клеточных и тканевых реакций, возможность определения микобактерий при окрашивании срезов по методу Циль-Нильсена. После обработки случая по выбранным параметрам и с учетом этиологии, все наблюдения распределялись по однородным группам, которые затем сравнивались, кроме того, производилось сличение выявленных форм заболевания с формами действующей классификации туберкулеза. Полностью обработаны 52 наблюдения, 37 находятся в работе. Вместе с тем, для получения некоторых статистических сведений (пол, возраст, наличие вредных привычек, сведения о ВИЧ-инфекции), были использованы материалы всех 89 наблюдений.

Результаты и обсуждение

Большинство исследованных были мужчины — 57 (64%) случаев. Возраст умерших колебался от 19 до 78 лет, однако преобладали лица в возрастной группе от 25 до 35 лет (63%). Из 89 наблюдений документально подтвержденных случаев ВИЧ-инфекции было 15 (17%). Однако следует учесть, что большинство больных поступали в стационар в экстренном порядке, без соответствующих документов, а из-за тяжести состояния сбор анамнеза был затруднен. По данным медицинской документации, упоминания об употреблении внутривенных наркотиков имелись в 46 (52%) наблюдениях, причём среди них в группе умерших до 40 лет — у 76% пациентов.

В I-й группе (27 наблюдений) все умершие распределены по возрасту так: старше 40 лет (19 случаев), 7 — от 30 до 39 лет и 1 — мужчина 28 лет. ВИЧ-инфицированных было 2, оба мужчины в возрасте 28 и 31 год. Во II-ой группе (62 наблюдения) возраст умерших составил от 19 до 40 лет, из них ВИЧ-инфицированных было 13, все в возрасте до 40 лет.

Из 89 случаев генотип микобактерий установлен в 52 (37 случаев находятся в работе).

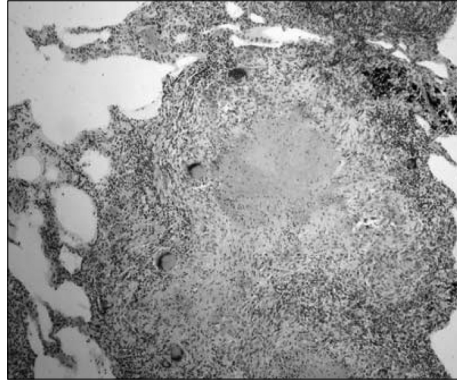


Рис. 1. Легкое. Типичная туберкулезная гранулема. Гематоксилин-эозин, увеличение x 10.

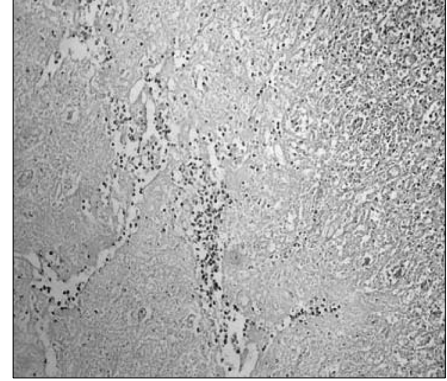


Рис. 2. Лимфоузел. Крупный очаг творожистого некроза без клеточных и тканевых реакций. В центре видны лейкоциты. Гематоксилин-эозин, увеличение x.10.

Характеристика групп по выбранным параметрам

Группа I — 27 наблюдений, максимально приближалась к классическим формам туберкулеза с типичной микроскопической картиной, преобладанием продуктивных изменений с типичными клеточными и тканевыми реакциями (рис 1). Окрашивание срезов по Циль-Нильсену выполненное в 16 случаях, в 13-ти было положительным, в 3-х — слабо положительным. Этиология большинства наблюдений (11 из 13) была связана с микобактериями генотипов T (8) и LAM (3), в 2-х случаях был определен генотип В. Сравнение форм этой группы с формами действующей классификации туберкулеза, не выявило серьезных противоречий.

Во II группу (62 наблюдения) вошли случаи генерализованного крупноочагового туберкулеза с преимущественно альтеративным типом воспаления, нетипичной микроскопической картиной, которая не давала представлений ни о первичности поражений, ни о динамике структурных изменений (рис 2).

По-сути эти формы больше напоминала первично-генерализованный туберкулез взрослых, развившийся в результате суперинфицирования. В 34 из 62 случаев обнаруживались крупные очаги некрозов без клеточных и тканевых реакций. В 28 наблюдениях имелись

Таблица 1

Формы туберкулеза, выявленные в ходе аутопсий среди умерших в соматических стационарах г. Иркутска в период с 2008 по 2009 и 6 месяцев 2010г.

№ п/п	Формы туберкулеза	Число и процент случаев
I группа		
1	Туберкулез легких с прогрессированием и генерализацией	12 (13,5%)
2	Легочный туберкулез без поражения других органов	8 (9,0%)
3	Гематогенный туберкулез (ОТС-3*, ОМТ-2**)	5 (5,6%)
4	Костно-суставной с гематогенной диссеминацией	2 (2,2%)
5	Всего	27(30,4%)
II группа		
5	Генерализованный крупноочаговый туберкулез	62(69,6%)
6	в том числе абдоминальных форм с прободением кишечника	34 (38,2%)

* острейший туберкулезный сепсис

** общий милиарный туберкулез.

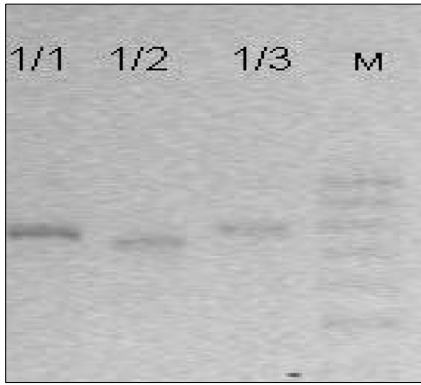


Рис. 3. Различия в размере ПЦР продуктов.

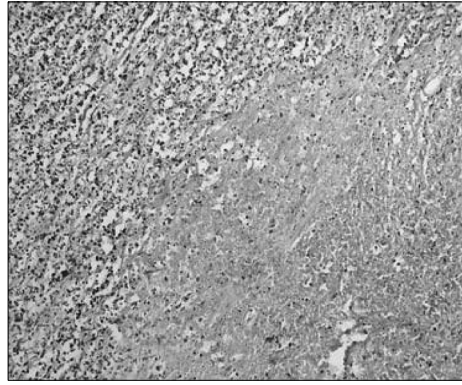


Рис. 4. Умершая 3. Лимфоузел. Очаг казеозного некроза, клеточных и тканевых реакций нет. Гематоксилин-эозин, увеличение x10.

признаки нетипичных экссудативных проявлений в виде лейкоцитарной инфильтрации в очагах казеозного некроза. В 23 случаях были выявлены гигантские клетки, которые в отличие от классических были меньших размеров, угловатой формы, число ядер снижено. В части наблюдений, в некоторых органах, выявлялись признаки слабых экссудативных и продуктивных изменений, встречались единичные нетипичные гигантские клетки. Окрашивание срезов по Циль-Нильсену в этой группе выполнено в 34 случаях, из них в 21 результат оказался отрицательным, в 9 сомнительным, в 4 положительным. Этиология большинства наблюдений (32) была связана с наиболее вирулентными микобактериями генотипа В (*Beijing*), в то время как на менее вирулентные штаммы Т и LAM пришлось 7 наблюдений (4 и 3 случая соответственно).

Особый интерес представляли случаи из этой группы, в которых на фоне преимущественно альтеративных изменений, выявлялись признаки слабо выраженных продуктивных реакций. При этом различия органных поражений не позволяли их рассматривать как динамику структурных изменений. Это позволило высказать предположение о возможности инфицирования организма несколькими генотипами микобактерий одновременно. Для проверки такого предположения число образцов для проведения молекулярно-биологического исследования было увеличено, причем материал забирался из различных органов. В первой же серии, у умершей 3, 33-х лет, (S-194/11), при молекулярно-биологическом исследовании были получены результаты о различиях генетического материала в образцах. Весь материал относился к пекинскому генотипу, однако образцы 1/1 и 1/3 к субтипу M7, в то время как образец 1/2, содержал микобактериальную ДНК субтипов M2 или M11 (рис. 3).

Микроскопическая картина была неоднородной, резко преобладали альтеративные изменения, однако в некоторых органах, имелись признаки слабых продуктивных реакций (см. рис. 4-5).

Сопоставление групп по выбранным критериям свидетельствует об их различии. Предварительные результаты, полученные в ходе исследования, позволяют высказать об имеющейся зависимости между харак-

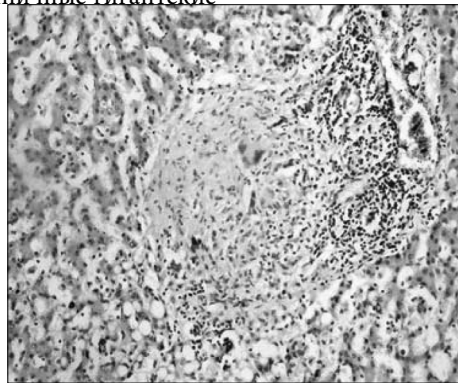


Рис. 5. То же наблюдение. Печень. Гранулема с признаками продуктивных изменений. Видны нетипичные гигантские клетки. Гематоксилин-эозин, увеличение x10.

тером структурных изменений и генотипами микобактерий. В случаях из I группы, по своим характеристикам наиболее приближенной к классическим изменениям, этиология заболевания в большинстве была связана с менее вирулентными штаммами микобактерий (Т и LAM), в то время как во II группе крупноочагового генерализованного туберкулеза, чаще выявлялся наиболее вирулентный генотип В (*Beijing*).

Предварительные результаты исследования наглядно демонстрируют насколько сложным и до конца неясным заболеванием на сегодняшний день остается туберкулез. Вполне вероятно, что многие аспекты заболевания связаны с этиологией. Особенно интересными и перспективными, в этом отношении, могут быть данные об участии нескольких генотипов микобактерий в развитии заболевания (подобных примеров в доступной литературе мы не встретили). Такое предположение может внести изменения в наши представления об этиологии, эпидемиологии, путях инфицирования, патогенезе и разнообразии структурных изменений при туберкулезе. Эти сведения могут быть полезными для клинической практики, поскольку полученный результат допускает возможность перекрестного инфицирования больных, находящихся на лечении в специализированных лечебных учреждениях. На их основе могут быть разработаны материалы для внесения изменений в действующую классификацию туберкулеза.

На сегодняшний день известно более 90 типов микобактерий, однако их свойства еще недостаточно изучены. Нам мало что известно о т.н. S- и L-формах микобактерий, которые по своим биохимическим свойствам отличаются от традиционных штаммов. На наш взгляд, лишь тесное взаимодействие специалистов разных областей медицины может быть залогом успешного решения многих проблем, связанных с туберкулезом.

Таким образом, этиология большинства случаев умерших от туберкулеза в соматических стационарах г. Иркутска была связана с пекинским генотипом (В, *Beijing*). Преобладали генерализованные крупноочаговые формы заболевания (66,9%), сопоставление которых с формами действующей классификации не всегда было возможным. Предварительные результаты, полученные в ходе настоящего исследования, позволяют предположить, что характер структурных изменений при туберкулезе может быть обусловлен не только серьезными дефектами в иммунной системе, связанными с ВИЧ-инфекцией и наркоманией, но и находится в зависимости от генотипа микобактерий, что само по себе не противоречит классическим представлениям об инфекционных заболеваниях.

Этиология заболевания может быть связана с несколькими генотипами микобактерий одновременно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная борьба с туберкулезом (доклад) / ВОЗ. — 2009. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/index.html.

2. Онищенко Г.А. Глобальная профилактика туберкулеза и малярии в свете решений «Большой восьмерки» // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2008. — Т. 3. — С. 19-22.

3. Devaux I., Kremer K., Heersma H., et al. Clusters of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis cases, Europe. // *Emerg. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 15, 7. — P. 1052-1060.
4. Edlin B.R., Tokars J.I., Grieco M.N., et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 326. — P. 1514-1521.
5. Glynn J.R., Kremer K., Borgdorff M.W., Rodriguez M.P. Beijing/W genotype Mycobacterium tuberculosis and drug resistance. // *Emerg. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 12, N. 5. — P. 736-743.
6. Kong Y., Cave M.D., Zhang L., et al. Association between Mycobacterium tuberculosis Beijing/W lineage infection and extrathoracic tuberculosis: Insights from epidemiologic and clinical characterization of the three principal genetic groups of M. tuberculosis clinical isolates // *J. Clin. Microbiol.* — 2007. — Vol. 45. — P. 409-414.

7. Kurepina N.E., Sreevatsan S., Plikaytis B.B., et al. Characterization of the phylogenetic distribution and chromosomal insertion sites of five IS6110 elements in Mycobacterium tuberculosis: non-random integration in the dnaA-dnaN region // *Tuber. Lung Dis.* — 1998. — Vol. 79. — P. 31-42.
8. Li W. M., Wang S.M., Li C.Y., et al. Molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis in China: a nationwide random survey in 2000. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2005. — Vol. 9, N. 12. — P. 1314-1319.
9. Lopez B., Aguilar D., Orozco H., et al. A marked difference in pathogenesis and immune response induced by different Mycobacterium tuberculosis genotypes // *Clin. Exp. Immunol.* — 2003. — Vol. — P. 30-37.
10. Thwaites G., Gaws M., Chau T., et al. Relationship between Mycobacterium tuberculosis genotype and the clinical phenotype of pulmonary and meningeal tuberculosis // *J. Clin. Microbiol.* — 2008. — Vol. 46. — P. 1363-1368.

Информация об авторе: 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118, Клиническая больница №1 г. Иркутска
Свиштунов Владимир Владимирович — заведующий отделением, к.м.н.

© ЧЕРТОВСКИХ М.М., ЧЕРТОВСКИХ М.Н., КУЛИНИЧ С.И. — 2011
УДК 618.1-02:6.18.39:615.256.55

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ АПОПЛЕКСИИ ЯИЧНИКА

Маргарита Михайловна Чертовских, Михаил Николаевич Чертовских, Светлана Ивановна Кулинич
(Иркутская государственная академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах,
кафедра акушерства и гинекологии, зав. — д.м.н., проф. С.И. Кулинич)

Резюме. Представлен анализ проспективных и ретроспективных наблюдений за 211 больными с диагнозом апоплексия яичника (АЯ). Основным звеном патогенеза болевой и геморрагической форм разрыва яичников, является хроническое воспаление, обусловленное специфической и неспецифической инфекцией. Хирургическая санация брюшной полости при апоплексии яичника с кровопотерей 50 мл предпочтительнее консервативного лечения для сохранения репродуктивной функции. Проведение поэтапной комплексной реабилитации у женщин после АЯ, снижает риск рецидивов заболевания и трубно-перитонеального бесплодия в последующем.

Ключевые слова: апоплексия яичника, лапароскопия, репродуктивная функция.

THE PROBLEM OF THE REPRODUCTIVE FUNCTION PRESERVATION IN YOUNG WOMEN AFTER OVARIAN APOPLEXY

M.M. Chertovskikh, M.N. Chertovskikh, S.I. Kulnich
(Irkutsk State Academy for Postgraduate Medical Education)

Summary. The analysis of prospective and retrospective supervision of 211 patients with the diagnosis ovarian apoplexy has been presented. The basic link of the genesis of painful and hemorrhage rupture forms of ovaries, is the chronic inflammation, caused by a specific and nonspecific infection. Surgical sanation of abdominal cavity in ovarian apoplexy with the hemorrhage 50 ml is more preferable than conservative treatment to preserve reproductive function. Carrying out the stage-by-stage complex rehabilitation in women after ovarian apoplexy reduces risk of relapses of disease and tubal sterility in the future.

Key words: ovarian apoplexy, reproductive function, laparoscopy.

Интерес к изучению апоплексии яичника (АЯ) обусловлен увеличением частоты данного заболевания у женщин детородного возраста (17%) и частыми рецидивами заболевания, достигающие 40%. Реализуют репродуктивную функцию после овариальных кровотечений лишь 27% женщин [1,3,6].

В клинической практике при легкой форме заболевания, с кровопотерей не более 150 мл, чаще предпочтение отдаётся консервативному методу лечения. Однако не эвакуированная из брюшной полости кровь приводит к формированию спаечного процесса и трубно-перитонеальной формы бесплодия [4,7,5]. В литературе отсутствуют принципы дифференцированного подхода к выбору метода лечения и объёма оперативного вмешательства, а так же отсутствуют рекомендации по реабилитации больных, перенёвших апоплексию яичника. При хирургическом лечении методом выбора является лапароскопия, при которой возможна адекватная санация малого таза позволяющая минимизировать риск формирования в последующем спаечного процесса. В связи с этим возникает необходимость разработки чётких критериев для выбора метода лечения и комплекса

реабилитационных мероприятий, позволяющих сохранить репродуктивную функцию и избежать рецидива заболевания.

Цель исследования: изучить состояние репродуктивной функции у женщин, перенесших апоплексию яичника, в зависимости от метода лечения.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели были проведены проспективные и ретроспективные наблюдения у 211 больных с установленным клиническим диагнозом «апоплексия яичника» получивших лечение в Иркутском городском перинатальном центре с 2003 по 2011 г. Из общего числа пациенток, в зависимости от вида лечения — хирургического или консервативного сформировано 2 группы: I (основная) проспективная группа — 32 пациентки с АЯ прооперированные и прошедшие реабилитацию по предложенной нами схеме (антибактериальное, противовирусное, гормональное лечение и диэлектронейростимуляция (ДЭНС-терапия)) и 33 женщины с консервативным лечением и проведён-

ной реабилитацией; II (контрольную) ретроспективную группу составили 71 больная с АЯ прооперированные без реабилитации и 75 пациенток с АЯ пролеченные консервативно, без последующей реабилитации.

В работе учтены этические принципы, представленные в Хельсинской декларации по защите прав человека.

Для сравнительного анализа исследуемых групп мы изучили: возраст менархе, начало половой жизни, наличие в анамнезе специфических и неспецифических воспалительных заболеваний половых органов, нарушений менструальной функции, жалобы при поступлении, паритет, причины бесплодия, способы контрацепции, данные ультразвукового исследования (УЗИ) и эндоскопического исследования, полученные перед и после операций.

Для оценки репродуктивной функции из числа специальных методов в работе использованы: лабораторные, для оценки гормонального статуса путем определения содержания гормонов в сыворотке крови с 2-7 день менструального цикла (пролактин (ПРЛ), фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), прогестерона, кортизола, тестостерона); УЗИ органов малого таза на аппарате «АЛОСА-3500» в фолликулиновую и лютеиновую фазы цикла, для изучения состояния эндометрия, наличия желтого тела; проходимость маточных труб и наличие спаечного процесса оценивали по данным гистеросальпингографии (ГСГ), second-look лапароскопии и пельвиоскопии; морфологические методы исследования яичников (биопсии) и эндометрия (Пайпель-биопсия).

В основной группе всем пациентам с апоплексией яичника, независимо от формы заболевания (болевая или геморрагическая), был проведён комплекс реабилитационных мероприятий. Он включал: электроимпульсную терапию в раннем послеоперационном периоде на фоне этиотропного лечения, прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) не менее 3 месяцев с первого дня менструального цикла, исследование мочевого тракта на инфекции, изучение и необходимая коррекция гормонального статуса и менструального цикла.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Statistica for Windows v. 6.0. Сравнительный анализ проводился с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона для упорядоченных градаций (в случае, когда один из двух факторов имеет только две категории, а второй фактор может быть распределён в альтернативных взаимоисключающих градациях, которые в некотором смысле упорядочены). Статистическая значимость различий между группами оценивалась с использованием таблиц сопряжённости и критерия χ^2 . Критерий χ^2 (с поправкой Йейтса) и точный критерий Фишера (для малых частот) — являются непараметрическими методами, не требуют никаких предположений относительно параметров совокупности (численность, распределение переменных), из которой извлечены выборки. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ 211 историй болезни пациенток с диагнозом АЯ показал, что основными жалобами при поступлении были: боли внизу живота с иррадиацией в прямую кишку, паховую область, слабость, головокружение, нарушения менструального цикла в виде межменструальных кровотечений.

Провоцирующим фактором, вызвавшим кровоизлияние, служил половой акт. При рецидивах апоплексия яичника возникала чаще в состоянии покоя или при незначительной физической нагрузке. АЯ у 82,1% пациенток возникла во вторую фазу менструального цикла, у 17,2% во время овуляции. В фолликулярную фазу АЯ нами не зарегистрирована ни в одном случае, т.е. апо-

плексия яичника — болезнь овулировавшего фолликула.

Факторами риска в возникновении АЯ были: сопутствующая патология (хронический цервицит, пиелонефрит, цистит, тонзиллит и др.); высокая частота гинекологических заболеваний в анамнезе (табл. 1).

Таблица 1

Гинекологические заболевания в анамнезе у больных с апоплексией яичника

Параметры	Основная группа (n=65)		Контрольная группа (n=146)		p
	n	%	n	%	
Сальпингоофорит	28	43,1	59	40,4	0,83
Заболевания шейки матки	39	60,0	82	56,2	0,71
Миома матки	1	1,5	4	2,7	0,97
АЯ в анамнезе	14	21,5	32	22,0	0,9
Зрелая тератома яичника	1	1,5	3	2,1	0,77
АЯ +Бесплодие I, II	11	17,0	26	17,8	0,968
Сальпингоофорит+ Заболевания шейки матки	20	30,8	41	28,1	0,816
Хронический эндометрит в анамнезе	4	6,2	9	6,2	0,76
Полипы цервикального канала	3	4,6	6	4,2	0,84

На первом месте были заболевания шейки матки. Это хронические цервициты, ассоциированные с вирусной или другой микрофлорой. Так, в I группе поражения шейки матки были выявлены у 39 (60,0%), во II — у 82 (56,2%) больных.

Воспалительные заболевания придатков матки в анамнезе выявлены в I группе у 28 (43,1%) женщин, во II — у 59 (40,4%) больных. АЯ в анамнезе, при изучении I группы была выявлена — у 14 (21,5%) и во II — у 32 (22,0%) больных.

Наиболее частыми комбинациями гинекологических заболеваний были: сальпингоофорит + заболева-

Таблица 2

Структура возбудителей ИППП у пациенток с АЯ в анамнезе

Видовой состав возбудителей	Количество случаев ИППП в группах с АЯ	
	(n=211)	(n=211)
Моноинфекция, в т.ч.:	31	14,7
— хламидии	3	1,4
— микоуреаплазмы	15	7,1
— трихомонады	5	2,4
— гонококки	2	1
— вирус папилломы человека (ВПЧ)	6	2,8
Ассоциации микроорганизмов, в т.ч.:	82	38,9
— микро- и уреаплазмы+ВПЧ	16	7,6
— хламидии+трихомонады	7	3,3
— гонококки+трихомонады	5	2,4
— микро- и уреаплазмы+трихомонады	13	6,2
— микро- и уреаплазмы+трихомонады+ВПЧ	18	8,5
— хламидии+микоуреаплазмы+ВПЧ	6	2,8
— хламидии+мико- и уреаплазмы+трихомонады+ВПЧ	7	3,3
— гонококки+трихомонады+хламидии+ВПЧ	6	2,8
Другие комбинации 2-х, 3-х и более возбудителей	4	1,9
Не обследовались на ИППП	98	46,4

ния шейки матки в I и II группах — у 20 (30,8%) и 41 (28,1%) больных; апоплексия яичника в анамнезе + бесплодие — у 11 (17,0%) в I группе и у 26 (17,8%) пациенток II группы. Хронический эндометрит был выявлен в I группе — у 4 (6,2%) и II — у 9 (6,2%) пациентов. Полип цервикального канала были в I группе — у 3 (4,6%), во II — у 6 (4,2%) пациентов. Полип эндометрия, маркер хронического эндометрита, выявлен во I группе — у 2 (3,1%) пациентов, во II — у 5 (3,4%).

Таким образом, полученные анамнестические данные свидетельствуют о высокой частоте инфицированности половой системы у женщин с апоплексией яичника, что заставляет думать о нарушении кровообращения в яичнике, дистрофических изменениях в структурах — строме, сосудах, нервных окончаниях, наличии лимфоидной инфильтрации фолликулов стромы.

Беременность, закончившаяся родами была в I группе у 21 (32,3%), во II — у 49 (33,6%) больных. Артифициальные аборт в I группе — у 13 (20,0%), во II — у 29 (19,9%) больных. Самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе имели в I группе — 8 (12,3%), во II группе — 17 (11,6%) пациенток. Внематочная беременность имела место в анамнезе в I группе — у 3 (4,6%) и во II — у 6 (4,1%) пациенток. Бесплодие выявлено в I группе — у 15 (23,1%), во II группе у 37 (25,3%) больных (табл.3).

Таблица 3

Паритет у пациенток с АЯ в исследуемых группах

Параметры	Основная группа (n=65)		Контрольная группа (n=146)		P
	n	%	n	%	
Роды	21	32,3	49	33,6	0,984
Аборты артифициальные	13	20,0	29	19,9	0,87
Бесплодие I, II	15	23,1	37	25,3	0,875
Аборт самопроизвольный	8	12,3	17	11,6	0,926
Искусственный выкидыш (медицинские показания)	3	4,6	6	4,1	0,84
Внематочная беременность	3	4,6	6	4,1	0,84

Полученные данные наглядно показывают осложнённый гинекологический и акушерский анамнез в исследуемых группах. Высокое число репродуктивных потерь связано как с большим количеством артифициальных абортов, так и с потерей желанной беременности.

Реализация репродуктивной функции после перенесенной АЯ характеризуется снижением общего числа беременностей, повышением числа внематочных беременностей, невынашивания беременности и бесплодием.

Некоторые авторы считают гормональные нарушения основным звеном в патогенезе АЯ [2]. Результаты наших исследований показали, что однозначно высказаться в пользу ведущего значения гормональных нарушений в патогенезе АЯ нельзя, вероятнее всего они возникают вторично, являясь ответом на повреждение структур яичника воспалительным процессом.

По данным ряда авторов, у большого числа больных с АЯ имеются нарушения овариально-менструального цикла. Мы изучили возраст наступления менархе, характер менструаций, наличие нарушений менструальной функции и пришли к выводу, что большая часть пациенток (75%) имели нормальный менструальный цикл.

Одним из серьёзных осложнений АЯ может быть формирование в малом тазу спаечного процесса, который влечёт за собой целый ряд негативных последствий, таких как трубно-перитонеальная форма бесплодия, внематочная беременность и т.д. Следовательно, одним

из критериев, оценивающих эффективность проведённого лечения, будет отсутствие спаечного процесса вообще, либо снижение случаев формирования III-IV степени спаечного процесса.

Известно, что одним из факторов или субстратов способствующих формированию спаек в брюшной полости является кровь. Однако для малого таза попадание малого количества крови не является пусковым механизмом запускающим каскад процессов спайкообразования, поскольку у многих женщин репродуктивного возраста имеется ретроградный заброс менструальной крови по маточным трубам и кровоизлияния во время овуляции. До настоящего времени, нет чётких данных, при каких объёмах кровопотери при апоплексии яичника формируется спаечный процесс в малом тазу. Поэтому, в соответствии с поставленными задачами, мы провели сравнительный анализ формирования степени спаечного процесса в зависимости от величины кровопотери, метода лечения и проведения последующей реабилитации.

Анализ полученных результатов показал, что хирургическое лечение при кровопотере 50 мл, предпочтительнее по всем параметрам, чем консервативное. Умеренной и тяжёлой степени (III-IV) спаечного процесса не было выявлено ни в одной из групп, а спаечного процесса минимальной и средней (I-II) степени было меньше, чем при выборе консервативной тактики ведения.

Следовательно — основное значение в профилактике формирования спаечного процесса после апоплексии яичника, имеет не последующая реабилитационная терапия, а тщательная санация брюшной полости от крови, что возможно только при операции.

Для оценки репродуктивной функции после АЯ мы провели анализ частоты наступления беременности у пациенток основной и контрольной групп (табл. 4).

Таблица 4

Реализация репродуктивной функции в группах с хирургическим ведением

Исходы	С реабилитацией (n=32)		Без реабилитации (n=71)		p
	n	%	n	%	
Роды	24	75	13	18,3	<0,00001
Бесплодие	1	3,1	5	7	0,74
Самопроизвольный аборт	2	6,3	11	15,5	0,32
Неразвивающаяся беременность	1	3,1	8	11,3	0,33
Внематочная беременность	-	-	1	1,4	-
Использовали контрацепцию	4	12,5	33	46,5	<0,00001

В группе с хирургическим лечением и проведённой реабилитацией — у 24 (75%) пациенток беременности закончились нормальными родами. Бесплодие было — у 1 (3,1%) пациентки. Случаев самопроизвольных абортов было — 2 (6,3%), беременность прервалась по типу неразвивающейся беременности — у 1 (3,1%) больной. В группе без реабилитации результаты были хуже, роды были — у 13 (18,3%) женщин, бесплодие было — у 5 (7%) женщин, случаев самопроизвольных абортов — 11 (15,5%), неразвивающаяся беременность — у 8 (11,3%) и внематочная беременность по типу трубного аборта наблюдалась — у 1 (1,4%) пациентки.

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что в группе с хирургическим лечением и проведённой реабилитацией родов больше, чем в группе без реабилитации (p<0,001).

В группе с консервативным лечением и проведённой реабилитацией роды были — у 7 (21,1%), диагноз

Таблица 5

Реализация репродуктивной функции
в группах с консервативным ведением

Исходы	С реабилитацией (n=33)		Без реабилитации (n=75)		p
	n	%	n	%	
Роды	7	21,1	9	12	0,94
Бесплодие	16	48,5	36	48	0,87
Самопроизвольный аборт	3	9,1	11	14,7	0,63
Неразвивающаяся беременность	1	3,1	7	9,3	0,45
Внематочная беременность	3	9,1	5	6,7	0,96
Использовали контрацепцию	3	9,1	7	9,3	0,75

бесплодия установлен — у 16 (48,5%) больных. Случаев самопроизвольных абортов было — у 3 (9,1%), неразвивающаяся беременность — у 1 (3,1%), внематочная беременность наступила — у 3 (9,1%) пациенток.

Таблица 6

Реализация репродуктивной функции
в группах прошедших реабилитацию

Исходы	Хирургическая группа (n=32)		Консервативная группа (n=33)		P
	n	%	n	%	
Роды	24	75	7	21,2	<0,0001
Бесплодие	1	3,1	16	48,5	0,0001
Самопроизвольный аборт	2	6,3	3	9,1	0,97
Неразвивающаяся беременность	1	3,1	1	3	0,48
Внематочная беременность	0	-	3	9,1	-
Использовали контрацепцию	4	12,5	3	9,1	0,96

Таблица 7

Реализация репродуктивной функции
в группах не прошедших реабилитацию

Исходы	Хирургическая группа (n=71)		Консервативная группа (n=75)		P
	n	%	n	%	
Роды	13	18,3	9	12	0,34
Бесплодие	5	7	36	48	<0,0001
Самопроизвольный аборт	11	15,5	11	14,7	0,93
Неразвивающаяся беременность	8	11,3	7	9,3	0,91
Внематочная беременность	1	1,4	5	6,7	0,24
Использовали контрацепцию	33	46,5	7	9,3	0,7

В группе без реабилитации результаты были хуже, у 9 (12%) пациенток беременности закончились нормальными родами, диагноз бесплодие установлен — у 36 (48%), самопроизвольный аборт случился — у 11 (14,7%), неразвивающаяся беременность — у 7 (9,3%) и внематочная беременность — у 5 (6,7%) больных.

точная беременность наступила — у 5 (6,7%) больных.

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что в группе с консервативным лечением пациенток и с проведённой реабилитацией показатели реализации репродуктивной функции лучше, но статистически не значимы, чем в группе, где реабилитация не проводилась вообще.

При сравнении групп хирургической и консервативной, в которых проводилась реабилитация, родов больше было у пациенток с хирургическим лечением, чем с консервативным (p<0,001).

В группе с хирургическим лечением диагноз бесплодие установлен — у 1 (3,1%) больной, с консервативным лечением — у 16 (48,5%) пациенток (p<0,001).

При сравнении хирургической и консервативной групп без реабилитации, лучше результаты были в группе с хирургическим лечением, так роды наступили — у 13 (18,3%) пациенток, в группе с консервативным лечением результаты были хуже, только — у 9 (12%) были роды.

В группе с консервативным лечением без реабилитации пациенток с бесплодием было больше, чем с хирургическим лечением (p<0,001).

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что хирургическое лечение с последующей реабилитацией влияет на реализацию репродуктивной функции и количество родов больше, а консервативное ведение способствует развитию трубноперитонеальной формы бесплодия (p<0,001).

Проведение реабилитационных мероприятий позволяет санировать инфекционное поражение фолликулов яичника и тем самым снижает риск рецидивов заболевания.

Санационная лапароскопия должна применяться даже при небольших потерях крови и разрывах фолликула на стадии овуляции или желтого тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Азиев О.В., Белоухов В.М. и др. Лапароскопия в гинекологии. — М., 2000. — 325 с.
2. Бреусенко В.Г., Евсеев А.А., Голова Ю.А., Панкова О.Ю. Гормональный статус у больных с апоплексией яичника. // Вестник. Росс. ассоц. акушеров и гинекологов. — 2000. — №1. — С. 33-38.
3. Кулаков В.И., Гаспаров А.С., Косаченко А.Г. Ургентная гинекология: новый взгляд // Журнал акушерства и жен. болезней. — 2001. — Т. 50. — №3. — С. 15-18.
4. Оразмурадова Л.Д., Тер-Овакимян А.Э. Отдаленные результаты оперативного и консервативного лечения апоплексии яичника // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Сер. Мед. — 2008. — №1. — С. 18-22.
5. Панькова М.В. Роль специфической и неспецифической урогенитальной инфекции в развитии ургентной негнойной патологии яичника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2007 — 30 с.
6. Тер-Овакимян А.Э., Оразмурадова Л.Д. Репродуктивное здоровье женщин, перенесших апоплексию яичника // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2008. — № 1. — С.14-17.
7. Тер-Овакимян А.Э., Элибекова О.С., Гаспаров А.С., Реркин И.А. Апоплексия яичника: клинические формы, методы и отдаленные результаты лечения // Материалы VIII Российского форума «Мать и дитя». — М., 2006. — С. 531.

Информация об авторах: 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, ИГИУВ, e-mail: cmn69@yandex.ru

Чертовских Маргарита Михайловна — аспирант кафедры,
Чертовских Михаил Николаевич — доцент, к.м.н.,
Кулинич Светлана Ивановна — заведующая кафедрой, д.м.н., профессор.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© ХОБРАКОВА В.Б., АРХИПОВА Э.В. — 2011
УДК615.322

ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛАПЧАТКИ БЕЛОЙ И КОМПЛЕКСНОГО СРЕДСТВА «ТИРЕОТОН»

Валентина Бимбаевна Хобракова, Эржена Владимировна Архипова

(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ, директор — д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов)

Резюме. В опытах на мышах линий СВА и F₁ (СВАхС57В1/6) установлено иммунокорригирующее действие сухого экстракта лапчатки белой и созданного на его основе комплексного лекарственного средства «Тиреотон». Показано, что испытуемые средства способны ослаблять супрессивное действие цитостатика азатиоприна на антителогенез, клеточноопосредованную иммунную реакцию гиперчувствительности замедленного типа и фагоцитоз макрофагов, что выражается в повышении иммунологических показателей.

Ключевые слова: сухой экстракт лапчатки белой, комплексное лекарственное средство «Тиреотон», иммунитет, иммуномодулятор, иммунодефицит, азатиоприн, антителообразование, гиперчувствительность замедленного типа, фагоцитоз.

IMMUNOCORRECTING EFFECT OF THE DRY EXTRACT FROM *POTENTILLA ALBA* L. AND COMPLEX REMEDY "TIREOTON"

V.B. Khobrakova, E.V. Arkhipova

(Institute of General and Experimental Biology, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, Ulan-Ude)

Summary. The immunocorrecting activity of the dry extract from *Potentilla alba* L. and complex remedy "Tireoton" created on its base has been established in experiments on the СВА and F₁ (СВАхС57В1/6) mice. The dry extract from *Potentilla alba* L. and "Tireoton" are capable to decrease suppressive action of cytostatic azatioprin on antibody genesis, cellular indirect immune reaction of hypersensitivity of slow type and phagocytosis of macrophages, that is expressed by the increasing of immune indices.

Key words: the dry extract from *Potentilla alba* L., complex remedy "Tireoton", immunity, immunomodulator, immunodeficiency, azatioprin, antibody genesis, hypersensitivity of slow type, phagocytosis.

В связи с широким распространением заболеваний щитовидной железы в настоящее время актуальной проблемой является поиск и разработка новых эффективных лекарственных средств, способных предупредить и корригировать нарушения, вызванные дефицитом йода в организме. Перспективным направлением является поиск средств растительного происхождения, обладающих наряду с широким спектром активности малой токсичностью и безопасностью. Одним из лекарственных растений, применяемых в традиционной и народной медицине для лечения и профилактики заболеваний щитовидной железы, является лапчатка белая (*Potentilla alba* L., семейство розоцветные — *Rosaceae*) [2]. Полезные свойства лапчатки белой обусловлены ее уникальным химическим составом, который до настоящего времени мало изучен. Известно, что подземная часть растения (корневища с корнями) содержит углеводы (крахмал), иридоиды, сапонины, фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды (кверцетин), дубильные вещества (галлотанин) до 17% (максимум в фазу цветения). Надземная часть (трава) содержит иридоиды, сапонины, фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды (рутин), дубильные вещества — до 6%. В листьях обнаружены фенолкарбоновые кислоты и их производные (п-кумаровая, эллаговая кислоты), флавоноиды (кверцетин, кемпферол, цианидин) [7]. Установлено, что трава лапчатки белой является концентратом микроэлементов (Mn, Zn, Cu, Se, Co, Fe, Si, Al). Также показано, что лапчатка белая содержит элементарный йод и анион йодистой кислоты [2]. Препараты лапчатки белой издавна применяли в народной медицине для лечения заболеваний щитовидной железы. В Белоруссии благодаря широкому употреблению отвара лапчатки белой практически не было очагов эндемического зоба. Кроме того, в белорусской народной медицине отвар травы лапчатки белой используют для лечения гинекологических и кожных заболеваний. В Болгарии отвар корневищ этого растения используют при диарее, желудочно-кишечных коликах как вяжущее и гемоста-

тическое средство. Экспериментальными исследованиями установлено, что извлечения из травы лапчатки белой оказывают диуретическое и антибактериальное действие, стимулируют функции центральной нервной системы [7]. Особое значение приобретает использование лапчатки белой в зонах с особым социально-экономическим статусом («чернобыльская» и т.п.) с целью выведения из организма человека радионуклидов, а также в йоддефицитных регионах. Как известно, недостаток йода сопровождается развитием вторичных иммунодефицитов. В связи с этим, представляет интерес определение иммунокорригирующего действия сухого экстракта из корневищ лапчатки белой, а также созданного на его основе комплексного лекарственного средства «Тиреотон», состоящего из сухих экстрактов лапчатки белой, шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi), родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L) в соотношении 50, 25, 25%, соответственно, при экспериментальной иммунодепрессии.

Целью настоящего исследования явилось определение влияния сухого экстракта из корневищ лапчатки белой и комплексного лекарственного средства «Тиреотон» на показатели клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа при экспериментальной иммунодепрессии, вызванной азатиоприном.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на мышах самцах линии СВА и F₁ (СВАхС57В1/6) массой 18-20 г. Эксперименты проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Минздрава СССР №755 от 12.08.1977 г.) и «Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей». Эвтаназию животных осуществляли методом мгновенной декапитации под лёгким эфирным наркозом.

Действие исследуемого средства было изучено на животных, находящихся в состоянии иммунодепрессии, вызванной цитостатиком азатиоприном, который вводили контрольной группе животных в дозе 50 мг/кг перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней [3].

Сухой экстракт лапчатки белой и «Тиреотон» вводили опытным группам мышей на фоне азатиоприна в экспериментально-терапевтических дозах 10 мг/кг и 50 мг/кг перорально 1 раз в сутки в течение 14 дней. Интактная группа животных получала воду очищенную по аналогичной схеме.

Состояние гуморального иммунитета оценивали по количеству антителообразующих клеток (АОК), определяемых методом локального гемолиза по А. J. Cunningham (1965) [10]. Мышей иммунизировали внутрибрюшинно ЭБ в дозе 2×10^8 клеток/мышь. Величину иммунного ответа оценивали по числу АОК на селезенку и на 10^6 клеток с ядрами на 5-е сутки после иммунизации.

Влияние экстракта лапчатки белой и «Тиреотон» на антителообразование

Группы животных	Абсолютное число АОК на селезенку	Число АОК на 10^6 спленоцитов
Интактная, n=10	87524±4114	606±34
Контрольная (азатиоприн), n=10	53013±3691	373±16
Опытная (азатиоприн + экстракт лапчатки белой), n=10	90610±5988*	647±47*
Опытная (азатиоприн+«Тиреотон»), n=10	96657±8130*	619±51*

Примечание: здесь и далее n — количество животных в группе, * — означает, что разница статистически значима ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем.

Состояние клеточного звена иммунного ответа оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) согласно стандартной методике локальной ГЗТ [6]. Мышей сенсибилизировали внутрибрюшинным введением 0,1%-ой взвеси эритроцитов барана (ЭБ) в физиологическом растворе. На 4-е сутки под подошвенный апоневроз задней лапки вводили разрешающую дозу антигена — 50 мкл 50%-ой взвеси ЭБ. В контралатеральную лапку инъецировали физиологический раствор в том же объеме. Оценку реакции ГЗТ проводили спустя 24 часа по разнице массы опытной (Ро) и контрольной (Рк) лапок.

Состояние макрофагального звена иммунного ответа оценивали в реакции фагоцитоза перитонеальных макрофагов в отношении частиц коллоидной туши. Оптическую плотность лизата клеток перитонеального экссудата, отражающую количество туши, поглощенной перитонеальными макрофагами, определяли при длине волны 620 нм [6].

Значимость различий между сравниваемыми группами оценивали по критерию Манна-Уитни с применением пакета программ Biostat 6.0. Различия считали значимыми при вероятности 95% ($p \leq 0,05$) [5].

Результаты и обсуждение

При исследовании влияния экстракта лапчатки белой и «Тиреотон» на процессы антителообразования установлено, что данные средства восстанавливают показатели гуморального иммунного ответа в условиях азатиоприновой иммуносупрессии. При введении экстракта лапчатки белой и «Тиреотон» на фоне иммуносупрессии наблюдали достоверное увеличение количества АОК в абсолютных значениях в 1,7 и 1,8 раза, соответственно, и при расчете на 10^6 спленоцитов — в среднем в 1,7 раза по сравнению с контролем (тогда как введение азатиоприна приводило к снижению как абсолютного

Таблица 2
Влияние экстракта лапчатки белой и «Тиреотон» на выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ)

Группы животных	ИР ГЗТ, %
Интактная, n=10	32,50±2,58
Контрольная (азатиоприн), n=10	16,22±0,90
Опытная (азатиоприн + экстракт лапчатки белой), n=10	41,57±3,76*
Опытная (азатиоприн+«Тиреотон»), n=10	36,77±3,66*

числа АОК, так и числа АОК на 10^6 спленоцитов на 39% и 38%, соответственно, по сравнению с теми же показателями в интактной группе) (табл. 1).

При исследовании влияния экстракта лапчатки белой и «Тиреотон» на клеточно-опосредованную реакцию ГЗТ установлено, что испытуемые средства восстанавливают индекс данной реакции (ИР ГЗТ) в условиях азатиоприновой иммуносупрессии. При введении экстракта лапчатки белой и «Тиреотон» на фоне иммунодепрессии наблюдали увеличение ИР ГЗТ в 2,6 и 2,3 раза, соответственно, по сравнению с контролем (тогда как введение азатиоприна приводило к снижению ИР ГЗТ на 50% по сравнению с тем же показателем в интактной группе) (табл.2).

При исследовании влияния сухого экстракта лапчатки белой и «Тиреотон» на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов в отношении частиц коллоидной туши наблюдали увеличение фагоцитарного индекса в 1,6 и 2,2 раза, соответственно, по сравнению с данными в контрольной группе (тогда как введение азатиоприна приводило к снижению фагоцитарного индекса на 32% по сравнению с тем же показателем в интактной группе) (табл.3).

Таблица 3
Влияние экстракта лапчатки белой и «Тиреотон» на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов

Группы животных	Фагоцитарный индекс, Оптическая плотность, усл.ед.
Интактная, n=10	0,234±0,011
Контрольная (азатиоприн), n=10	0,158±0,004
Опытная (азатиоприн + экстракт лапчатки белой), n=10	0,260±0,010*
Опытная (азатиоприн+«Тиреотон»), n=10	0,340±0,005

Таким образом, сухой экстракт лапчатки белой и созданное на его основе комплексное лекарственное средство «Тиреотон» способны ослаблять супрессивное действие азатиоприна на показатели клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа. Эффективность исследуемых средств обусловлена совокупным действием комплекса биологически активных веществ, преимущественно, флавоноидами, фенолкарбоновыми кислотами, дубильными веществами, тритерпеновыми сапонинами, обладающими выраженными иммуномодулирующими свойствами [1,4,8,9].

Полученные данные позволяют заключить, что сухой экстракт лапчатки белой и «Тиреотон» являются эффективными иммунокорректирующими средствами, что аргументирует целесообразность их применения в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний, в том числе, заболеваний щитовидной железы.

ЛИТЕРАТУРА

- Бакуридзе А.Д., Курцикидзе М.Ш., Писарев В.М. и др. Иммуномодуляторы растительного происхождения // Хим.-фармац. журн. — 1993. — № 8. — С. 43-47.
- Грищенко О.М. Фитохимический состав лапчатки бе-

лой // Фармацевтический журнал. — 1977. — № 1. — С. 88-91.
 3. Лазарева Д.Н., Алехин Е.К. Стимуляторы иммунитета. — М., 1985. — 256с.
 4. Лазарева Д.Н., Плечев В.В., Морозова Т.В., Самигуллина Л.И. Растения, стимулирующие иммунитет. — Уфа, 2005. — 96 с.
 5. Лакин Г.Ф. Биометрия. — М., 1990. — 352 с.
 6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. — М., 2005. — С. 80.
 7. Смык Г.К. Лапчатка белая — эффективное средство для лечения заболеваний щитовидной железы // Фармацевтический журнал. — 1975 — №2. — С.58-62.

8. Токешиова Л.Е. Лекарственные растения и их препараты, используемые в качестве иммуномодуляторов // Materials of the II International Conference “Natural Products: Chemistry, Technology and Medicinal Perspectives”. — Алматы, 2007. — С. 161.
 9. Толкачев О.Н., Шипулина Л.Д., Шейченко О.П. Новые растительные полифенолы — активные противовирусные агенты и иммуномодуляторы // Int. J. Immunorehabil. — 1999. — № 14. — С. 9.
 10. Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting single antibodyforming cells // Nature. — 1965. — Vol.207. — № 5001. — P.1106-1107.

Информация об авторах: 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН; тел: (3012) 43-47-43, факс: (3012) 43-30-34, e-mail: val0808@mail.ru
 Хобракова Валентина Бимбаевна — к.б.н., с.н.с.,
 Архипова Эржена Владимировна — аспирант.

© ДАМБИЙНЯМ ЖАМБАНИНЖ, ЦЭВЭЭН ДАВААСУРЭН, ГЭНДЭНЖАМЦ ЭРДЭНЭЦЭЦЭГ, ДОРЖБАЛ ЭНХЖАРГАЛ, ДЭНСМАА ДУНГЭРДОРЖ — 2011

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ИЗ КАКАЛИИ КОПЬЕВИДНОЙ С ПЛЁНОЧНЫМ ПОКРЫТИЕМ

Дамбийням Жамбанинж, Цэвээн Даваасурэн, Гэндэнжамц Эрдэнэцэцэг, Доржбал Энхжаргал, Дэнсмаа Дунгэрдорж (Фармацевтический Институт, директор — Д. Энхжаргал, Монгольский Государственный Медицинский Университет, ректор -Ц.Лхагвасурэн, Улан-Батор, Монголия)

Резюме. Из густого экстракта *Какалии копьевидной* (*Cacalia hastata* L.) получали таблетки с плёночным покрытием, используя различные вспомогательные вещества. Проведена стандартизация качества полученных таблеток с плёночной оболочкой по таким критериям, как внешний вид, средняя масса, отклонение в массе отдельных таблеток, содержание действующих веществ, прочность, распадаемость и растворимость. В результате исследования была установлена возможность производства таблеток из густого экстракта *Какалии копьевидной* с плёночным покрытием, обладающих гастропротекторным и антиульцерогенным действием для лечения язв желудка и 12-перстной кишки.

Ключевые слова: *Какалия копьевидная*, таблетка с плёночным покрытием, густого экстракта, язв желудка

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF FILM COATED TABLET FROM CACALIA HASTATA L.

Dambiinyam Jambaninj, Tseveen Davaasuren, Gendenjamts Erdenetsereg, Dorjbal Enkhjargal, Densmaa Dungere dorj (School of Pharmacy, Health Sciences University of Mongolia)

Summary. We developed the film coating tablets from thick extract of *Cacalia hastata* L., which is widely growing among Mongolian plant flora, by using auxiliary substances. Film coating tablets were determined by quality criteria, such as: appearance characteristics, tablet weight, variation of average weight, dissolution characteristics, firmness, contents uniformity and solubility. The result of this research shows that, it is possible to produce film coating tablet from *Cacalia hastata* L., the remedy has gastro-protective and anti-ulcer activity for the treatment of gastro-duodenal ulcers.

Key words: *Cacalia hastata*, thick extract, film coating tablets, gastro-duodenal ulcers.

В связи с особенностями климата Монголии и питания монголов, заболевания органов желудочно-кишечного тракта занимают 2-е место среди пяти болезней, обуславливающих основную заболеваемость и 4-е место среди основных причин смертности населения [9].

Большинство лекарств, используемых для лечения болезней органов системы пищеварения Монголия импортирует из-за границы. Разработка отечественного препарата с гастропротекторным действием для лечения язв желудка и 12-перстной кишки является одной из актуальных задач фармацевтической отрасли страны.

С целью решения вопросов разработки отечественных лекарственных средств гастропротективного действия была поставлена задача создания таблеток из густого экстракта *Какалии копьевидной* с плёночным покрытием.

Какалия копьевидная (*Cacalia hastata* L.) — монгольское название — *Илдэн игушин* — многолетнее травянистое растение семейства *Сложноцветных -Asteraceae*. Распространено, главным образом, в Хэнтее, Хангае, Монгольской Даурии. Встречается по листовым лесам и опушкам, лугам и луговым склонам, уремам и ивнякам (поемных лесах и кустарниках по берегу речек) [4,6,10].

В *Какалии копьевидной* обнаружен алкалоид хастацин, обладающий спазмолитическим действием, а также в ней в значительных количествах содержится кремний, способствующий ускорению регенерации тканей [2,6]. Растение содержит дубильные вещества, флавоноиды, винную кислоту, в нем отмечается высокое содержание каротина и аскорбиновой кислоты, которые также вносят значительный вклад в его ранозаживляющее и антиоксидантное действие. В традиционной монгольской медицине надземная часть *Какалии копьевидной* издавна употреблялась при повышении температуры и простудных заболеваниях, а также при заболеваниях желчевыводящих путей и для лечения различных инфекционных болезней. В Тибетской медицине *Какалию копьевидную* называют “Королём, лечащим травмы и раны” и используют надземную часть растения при лечении воспалений дыхательных путей и горла, лёгких, гнойных ран, язвенных воспалений и для остановки кровотечения [6].

Фармацевтическими исследованиями было доказано, что листья и цветы *Какалии копьевидной* снимают воспаление, уничтожают бактерии, интенсифицируют заживление ран, а алкалоид хастацин по силе снятия спазма мускулатуры обладает преимуществом перед платифиллином. Также установлено, что экстракт из

Таблица 1

Результаты исследования технологических свойств гранулят из *Какалии копьевидной*

Разновидность гранулят	Влажность, %	Текучесть, г/см ³	Насыпная масса, г/см ³	Фракционный состав гранулят, %			
				2-1 мм	1-0,5 мм	0,5-0,2 мм	Меньше 0,2 мм
Гранулы с лактозой	5,57±0,08	0,74±0,11	0,69±0,16	29,57±0,09	43,23±1,31	25,70±0,09	1,50±0,09
Гранулы с глюкозой	5,67±0,09	0,66±0,89	0,56±0,14	30,50±0,09	44,80±0,09	23,20±0,09	1,50±0,09
Гранулы с метилцеллюлозой	4,25±0,05	0,82±0,09	0,71±0,15	17,55±0,09	52,65±1,15	28,60±0,09	1,20±0,09
Гранулы с натрия гидрокарбонатом	4,20±0,06	0,91±0,10	0,76±0,12	16,23±0,09	55,07±1,57	27,50±0,09	1,20±0,09

P≤0,05 или точность статистики 95%,

частей растения *Какалии копьевидной* снижает перекисное окисление липидов, укрепляет мембраны клеток, уменьшает выделение гистамина в очаге воспаления, оказывает противовоспалительное и гастропротекторное действие посредством ускорения восстановления тканей [2,3].

Д.Алтанчимэг (2001) установлена структура алкалоидов группы пирролизидина (платифиллина и хастаина), выделенных из надземной части *Какалии копьевидной* и показано, что эти алкалоиды не оказывают токсического воздействия на людей и животных [1].

Ц.Володя и др. (2002) исследовали содержание биологически активных веществ в растении *Какалии копьевидной* и изучали их фармакологическое действие. Установлено, что эти биологически активные вещества обладают мембраноукрепляющим, гастропротекторным, иммуностимулирующим, антиоксидантным и противовоспалительным эффектами. Так же установлено, что LD₅₀ экстракта *Какалии копьевидной* при парентеральном введении составляет 1,454 мг/кг, и по классификации токсичности веществ при введении под кожу и в брюшную полость животного (по К.К.Сидорову, 1973) и относится к классу малотоксичных или практически нетоксичных веществ [3,8].

В связи с этим возникает возможность и необходимость разработки из *Какалии копьевидной* таблеток с гастропротекторным действием для лечения язвы желудка и 12-перстной кишки.

Целью настоящей работы явилось исследование технологического процесса создания из густого экстракта *Cacalia hastata L.* таблеток с пленочным покрытием, обладающих гастропротекторным и антиульцерогенным действием.

Материалы и методы

В качестве объекта исследования использовали надземную часть растения *Какалия копьевидная*, собранного во время цветения в аймаке Сэлэнгэ.

Оценка качества сырья *Какалии копьевидной* была проведена согласно стандарту MNS-2897-90 по внешнему виду, цвету, запаху, вкусу, влажности, зольности сырья и содержанию органических, минеральных смесей и действующих веществ.

Была проведена стандартизация густого экстракта *Какалии копьевидной* по таким критериям, как внешний вид /цвет, запах, вкус, влажность, содержание действующих веществ, содержание тяжелых металлов, макро и микроэлементов.

Общее количество бактерий, количество грибков было определено согласно стандартам MNS-5189-2002, MNS-5190-2002, MNS-5193-2002, MNS-5194-2002.

Исследования состава гранульных фракций были проведены по методу Козейна, насыпная масса, текучесть определены по методу И.А.Муравьева, Ю.Г.Пшукова [5].

При создании таблеток с пленочным покрытием был использован способ влажного гранулирования с последующим нанесением пленочной оболочки.

При оценке качества нового лекарственного препарата были определены внешний вид, средняя масса таблеток и отклонение в массе отдельных таблеток, прочность, распадаемость, растворимость согласно Фармакопее Монголии. Растворимость таблеток определяли на приборе "Dissolution tester" («Вращающаяся корзинка»), пробы брались через 15, 30, 45, 60, 90, 120 минут, определялось количество растворившихся веществ.

Определение содержания таких биологически активных веществ, как суммы алкалоидов, флаваноидов и каротиноидов проводили спектрофотометрическим методом [7], содержание витамина С — йодометрическим методом и содержание дубильных веществ — фармакопейным методом [10].

Статистическая обработка результатов исследования была сделана методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Были проведены сравнительные испытания разработки состава и технологии таблеток из густого экстракта *Какалии копьевидной* с использованием различных вспомогательных веществ, в которых расчетное содержание биологически активных веществ было не менее 1 мг алкалоида в одной таблетке с последующим исследованием распадаемости и растворимости.

В качестве вспомогательных веществ были использованы такие вещества, как глюкоза, лактоза, крахмал, желатин, метилцеллюлоза, натрия карбоксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидон и гидроксипропилметилцеллюлоза.

С использованием различных наполняющих и связующих веществ было проведено влажное гранулирование густого экстракта *Какалии копьевидной* и высушивание гранулята до 2-3%-ной влажности. Были получены сухие гранулы размером 0,5-1,0 мм. Были проведены сравнительные исследования технологических свойств гранул с определением фракционного состава, насыпной массы и текучести.

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Как видно из результатов исследования технологических свойств гранулят, сравнительно лучшими свойствами обладают таблетки, приготовленные с использованием гидрокарбоната натрия в качестве наполняющего вещества. С целью дальнейшего улучшения технологических свойств гранулят, обеспечения равномерного наполнения гранулами отверстий матрицы, а также для избежания налипания на пуансоны таблеточной машины гранулят опудривали скользящими и смазывающими

Таблица 2

Результаты сравнительного исследования качественных показателей таблеток из *Какалии копьевидной*

Разновидность таблеток	Прочность		Распадаемость, мин	Растворимость, %, (время)
	На давление, Ньютон	По истираемости, %		
Таблетки с лактозой	3,0±0,94	96,2±0,16	3,75±0,15	90% (45 мин)
Таблетки с глюкозой	3,1±0,83	97,7±0,15	3,75±0,17	92% (45 мин)
Таблетки с метилцеллюлозой	4,2±0,95	98,7±0,01	29±1,05	80% (40 мин)
Таблетки с натрий гидрокарбонатом	4,5±0,85	98,8±0,01	60±1,15	75% (45 мин)

P≤0,05 или точность статистики 95%,

Результаты оценки качества таблеток из *Какалии копьевидной* с плёночной оболочкой

№	Критерий	Единица измерения	Для таблеток какалии с плёночной оболочкой
1	Внешний вид	Таблетки двояковыпуклой круглой формы с ровной поверхностью, с горьким вкусом, светлозелёного цвета	
2	Средняя масса таблеток	Не менее, чем (мг)	300
3	Отклонение в массе таблеток	Не более, чем (%)	±5
4	Прочность на давления	Не меньше, чем (мПа)	1,0
5	Прочность на истирание	Не меньше, чем (%)	98
6	Распадаемость	Не меньше, чем (мин)	60
7	Растворимость	Не меньше, чем (%)	Первые 45 мин — 75%
8	Содержание суммы алкалоидов в одной таблетке	Не менее, чем (мг)	1
9	Содержание суммы каротиноидов в пересчете на β-каротин в одной таблетке	Не менее, чем (мг%)	1,5
10	Микробное загрязнение /общее количество бактерий/	Не более, чем	1x10 ⁴
11	Тяжелые металлы	Не более, чем (%)	0,05

$P < 0,02$ или точность статистики 98%,

В результате исследований была установлена возможность производства таблеток из *Какалии копьевидной* с пленочной оболочкой и были разработаны состав и технология производства таблеток в условиях Монголии.

ми веществами. При изучении технологических свойств гранулят показано, что после обработки скользкими, смазывающими веществами наблюдалось улучшение технологических свойств гранулят на 10-20%. Готовые гранулы были спрессованы под давлением 400-700 мПа, получены таблетки со средней массой 300 мг.

Таблетки из *Какалии копьевидной* имели двояковыпуклую круглую форму с диаметром 12 мм, толщиной 0,35 мм, с ровной поверхностью, светлозелёного цвета, обладали горьким вкусом. Сравнительные исследования качественных показателей приготовленных таблеток из *Какалии копьевидной* были проведены по таким критериям, как прочность, распадаемость и растворимость. Результаты исследования качественных показателей представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, качественным критериям отвечали таблетки с гидрокарбонатом натрия, полученные после гранулирования с использованием 7,5%-ного раствора карбоксиметилцеллюлоза натрия и 4%-ного раствора желатина в качестве связующих веществ, с последующим покрытием плёночной оболочкой из спиртового раствора гидроксипропилцеллюлозы.

Оценка качества полученных таблеток из *Какалии копьевидной* была проведена по следующим критериям: внешний вид, средняя масса таблеток и отклонение в массе отдельных таблеток, прочность, распадаемость, растворимость и содержание действующих веществ и микробное загрязнение. Результаты оценки качества таблеток представлены в таблице 3.

Количественное содержание суммы алкалоидов в одной таблетке составляет 1 мг, а каротиноидов в пересчете на β-каротин в одной таблетке — не менее чем 1,5 мг%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алтанчимэг Д. Химический состав и структура пирролизидиновых алкалоидов некоторых видов растений Монголии: Автореф. дис. ... д-ра хим. наук. — Улан-Батор, 2001. — 32 с.
2. Бальхаев М.И., Убаишаев И.О., Лубсандоржиева П.Б., Бальхаев И.М. и др. Перспективы изучения препаратов какалии копьевидной. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2005. — №3(41). — С.199-200.
3. Володя Ц. Гастропротекторное действие лекарственных препаратов растительного происхождения: Автореф. дис. ... д-ра ветер. наук. — Улан-Батор, 2002. — 36 с.
4. Грбов В.И. Определитель сосудистых растений Монголии. — Л.: Наука, 1982. — 254 с.
5. Муравьев И.А., Пишук Ю.Г. Теоретические основы производства жидких экстрактов методом реперколяции с законченным циклом. — Пятигорск, 1985. — 48 с.
6. Лигаа У., Даваасурэн Ц., Нинжил Н. Применение

Монгольских лекарственных растений в восточной и северной народной медицине. — Улан-Батор, 2005. — С. 222-223.

7. Оленников Д.Н., Потанина О.Г., Танхаева Л.М., Николаева Г.Г. Фармакогностическая характеристика листьев *Какалии копьевидной* (*Cacalia hastata* L.). // Химия растительного сырья. — 2004. — №3. — С.43-52.

8. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных химических веществ. — М., 1973. — Вып. 13. — С.47-60.

9. Статистика здоровья — 2009. Агентство здоровья Монголии. — Улан-Батор, 2009. — С.40-45.

10. Государственная фармакопея СССР. Десятое издание. — М.: Медицина, 1968. — С.816.

11. Хайдав Ц., Алтанчимэг Б., Варламова Т.С. Лекарственные растения в монгольской медицине. — Улан-Батор: Академия наук МНР, 1985. — С.137-138.

Информация об авторах: Фармацевтический Институт, Монгольский Государственный Медицинский Университет. School of Pharmacy, Health Science University of Mongolia, Zorig Str.-3, P.O. — 48, Box -186, Ulaanbaatar, 210148, Mongolia E-mail: ninj_zaya@yahoo.com.

Дамбийням Жамбанинж — м.ф.н. (M.Sc).

Цэвэн Давасурэн — ассистент, профессор, д.ф.н. (Ph.D).

Гэндэнжамц Эрдэнэцэцэг — профессор, д.ф.н. (Ph.D).

Доржбал Энхжаргал — ассистент профессор, д.ф.н. (Ph.D).

Дэнсмаа Дунгэрдорж — академик, профессор, д.ф.н. (Sc.D).

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© НЕДЕЛЬКО Н.Ф., ДРОГАНОВ М.И., БУТОРИНА М.Н., ЛЕЛЮХ Т.Д. — 2011
УДК616-003.214-073.48

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ РАСЧЛЕНЕНИЯ ЖИВОРОЖДЕННОГО МЛАДЕНЦА НЕОБЫЧНЫМ СПОСОБОМ

*Николай Фёдорович Неделько, Михаил Ардалионович Дроганов,
Мария Николаевна Буторина, Татьяна Дмитриевна Лелюх*
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра судебной медицины с основами правоведения, зав. — д.м.н. Ю.С. Исаев)

Резюме. В статье приводится информация о расчленении новорожденного, недоношенного, зрелого, жизнеспособного, живорожденного младенца необычным способом — пилой.

Ключевые слова: новорожденный, недоношенный, зрелый, жизнеспособный, живорожденный младенец, расчленение пилой.

A RARE CASE OF PARTITION OF LIVE — BORNE BABY BY UNUSUAL WAY

N.F. Nedelko, M.A. Droganov, M.N. Butorina, T.D. Leljuh
(Irkutsk State Medical University)

Summary. The information of a partition of a newborn, prematurely born, mature, viable, live-borne baby by unusual way — a saw has been presented in the paper.

Key words: newborn, prematurely born, mature, viable, live-borne baby, partition by a saw.

Как свидетельствует судебно-медицинская практика, повреждения, возникающие от острых предметов как способ лишения жизни новорожденного, встречаются крайне редко. Между тем, в нашей практике имел место уникальный случай расчленения живорожденного младенца редким способом, который мы и приводим.

Предварительные сведения. Из постановления о назначении судебно-медицинской экспертизы известно, что 20.04.2011 г. на участке, расположенном вблизи от общежития №1 пос. Молодежный, обнаружен труп новорожденного с признаками насильственной смерти.

Наружное исследование. Труп неизвестного расчлененного новорожденного доставлен в картонной коробке в замороженном состоянии. После оттаивания объекта было произведено судебно-медицинское исследование младенца. Нижняя часть тела отсутствует от уровня 3-го поясничного позвонка. Длина верхней части тела 22-23 см, масса его 1200 г, окружность головки 29 см, грудной клетки — 23 см, ширина плечиков 9,5 см. Кожные покровы тела бледные. В области головы, лица, шеи, туловища, рук следы засохшей крови. В затылочной и теменных областях определяется родовая опухоль. Отверстия носа, рта, ушей свободные. Конъюнктивы бледно-серые. В полости рта инородных предметов нет. Грудная клетка бочкообразная. Межреберные промежутки расширены, хорошо заметны. В естественных складках сыровидная смазка. Представлена часть отделенной, бледной, подсохшей пуповины длиной 41 см, свободные концы которой с относительно ровными краями. Трупное окоченение разрешено. Трупные пятна бледновато-красноватые, расположены на задней поверхности тела, при надавливании не бледнеют.

Повреждения. Плоскость отчленения нижней части тела расположена спереди на 22 см, сзади — на 23 см от центра межтеменной области. Поврежденные края раны на всем протяжении местами волнистые с неровными осадненными краями, с различимыми зазубринами на них, с короткими симметрично расположенными царапинами. С плоскости расчленения выстоят местами поврежденные петли тонкого и толстого кишечника, позвоночный столб до уровня 3-го поясничного позвонка с поврежденными крупными сосудами, поверхностными и глубокими мышцами поясничной области. Край и плоскость отчленения с наложениями подсохшей крови, земляного грунта, подсохшей ливы.

Мягкие ткани по краям расчленения с пропитывающими темно-красными кровоизлияниями.

На верхнем веке справа синюшный кровоподтек с отеком и кровоизлияниями в подлежащие мягкие ткани 2x1 см.

На груди, между правой средней ключичной и срединной линиями, на уровне 2-го и 3-го межреберий 2 раны, расположенные косопродольно, длиной по 0,8 см, глубиной 0,5 см, и отстоящие друг от друга на 2 см. На правой боковой поверхности грудной стенки, между средней ключичной и задней подмышечной линиями, на уровне 4-го и 8-го межреберий 6 ран, расположенных горизонтально, длиной 0,8-1 см, глубиной 0,4-0,6 см. Край у всех ран мелкозубчатые, концы овальные. По ходу раневых каналов в мягких тканях темно-красные кровоизлияния.

Внутреннее исследование. При разрезе родовой опухоли отмечаются темно-красные, студенистого вида пропитывающие сливные кровоизлияния. Кости свода, основания черепа, кости скелета, за исключением 3-го поясничного позвонка, целы. Головной мозг дряблый, представляет собой густую, бесструктурную массу. Высота стояния купола диафрагмы — VI межреберье. Легкие на ощупь эластичные, занимают $\frac{3}{4}$ объема грудной клетки, края их прикрывают сердце. С поверхности и на разрезе они мраморного вида, розовато-красноватые, при надавливании с плоскостей разрезов выделяется не только кровь, но и кровянистая пена. После выделения грудного органокомплекса (лёгкие, сердце, органы шеи), помещения его, отдельно легких и их кусочков в воду легочная жизненная проба оказалась положительной. При исследовании сердечно-сосудистой системы и других систем каких-либо несовместимых с жизнью пороков развития не выявлено. Заслонка овальной отверстия прижата к краю овальной ямки. Боталлов проток не заращен. При вскрытии желудка под водой появляются мелкие и крупные пузырьки воздуха. В желудке немного сероватой слизи, слизистая его бледно-серая. В тостом кишечнике меконий.

При гистологическом исследовании внутренних органов и мягких тканей было установлено: сосуды легких неравномерного кровенаполнения, отмещение эритроцитов от плазмы в просветах, часть сосудов со спавшимися просветами; кровоизлияния в периваскулярной и межтучной строме; многие группы альвеол расправлены, имеют четкие очертания, выполнены гомоген-

ным эозинофильным содержимым с примесью клеток слущенного альвеолярного эпителия, слабо зернистых буроватых масс, эпителиальных клеток, роговых чешуек; вздутые группы альвеол, очаги дис- и ателектаза; бронхи неравномерно расширены, в просветах пласты слущенного эпителия, просветы бронхов крупного калибра, которые сопровождаются гиалиновым хрящом, свободны.

Вышеописанная морфологическая картина позволяет сделать вывод, что легкие дышавшего младенца с признаками аспирации околоплодных вод.

В мягких тканях с плоскости отчленения, из области ран, с поверхности отделения пуповины — роговой слой кожи неравномерно расслоен и отслоен; сосуды дермы в виде клеточных тяжей, в гиподерме протяженные скопления слабо зернистых эозинофильных масс, среди которых различимы контуры эритроцитов, геморрагическая имбиция мышечных волокон скелетной мышцы, сосуды со спавшимися просветами; отек тканей.

При медико-криминалистическом исследовании кожных лоскутов с плоскости отчленения и с области груди с ранами выявлено: по правой передне-боковой поверхности туловища в 1,5 см кверху от края реберной дуги под углом к краю отчленения и параллельно между собой располагаются 10 участков глубокого осаднения кожи неправильной полосовидной и углообразной формы размерами 10x2 мм. Далее, с переходом на переднюю поверхность тела, осаднение приобретает овальную форму размерами по 2x1 мм. На задней и левой боковой поверхностях край отчленения с углообразными и языковидными выступами, местами волнообразный без участков осаднения. Плоскость отчленения повторяет рельеф края кожи. Ячеистое строение сохранено. С плоскости отчленения выступают петли тонкого и толстого кишечника, местами с единичными поверхностными надрезами, в некоторых местах с полным повреждением стенки кишки, и позвоночный столб до уровня 3-го поясничного позвонка с поверхностными и глубокими мышцами. На позвонке, на его хрящевой части, морфологические признаки травмирующего предмета не отобразились. На костной части тела позвонка поверхность разделения неровная с игольчатыми выступами костной ткани на высоту 0,5 мм. Мягкие ткани в области отчленения с пропитывающими темно-красными кровоизлияниями.

Края у всех ран мелконеровные, хорошо сопоставимые, роговой слой вдоль краев равномерно осаднен. Стенки каналов ран бугристые, равномерно скошенные. Ячеистое строение местами сохранено, местами не сохранено. Концы ран не выражены. Ребра каналов повторяют форму концов, отвесные с множественными соединительно-ткаными перемышками.

Срок внутриутробной жизни младенца определяли по длине окружности головки [1]. Окружность головки — 29 см делили на коэффициент — 3,4 и получали число лунных месяцев — 8,5.

Таким образом, на основании судебно-медицинского исследования трупа, результатов дополнительных исследований следует сделать следующие **выводы**:

1. Младенец является новорожденным, что подтверждается наличием родовой опухоли, сыровидной смазки на теле, остатка пуповины и мекония в кишечнике.

2. Младенец родился в срок, спустя 8,5 лунных месяцев, недоношенным, зрелым, жизнеспособным, что подтверждается антропометрическими данными, признаками общего развития и отсутствием пороков развития, несовместимых с жизнью.

3. Учитывая результаты плавательных проб, гистологического исследования лёгких, младенец является живорожденным. Новорожденный жил и дышал от нескольких минут до получаса.

4. Причиной смерти младенца следует считать травматическое расчленение туловища (пиленая рана) с повреждением внутренних органов, крупных сосудов, поясничного отдела позвоночника, осложнившееся острой кровопотерей.

5. Пиленая рана туловища возникла в результате поступательно-возвратных воздействий зубцов ручной пилы в направлении справа налево и несколько спереди назад.

6. Восемь колотых ран грудной клетки справа возникли от ударов колющим плоским предметом шириной на уровне слеодообразования 8-10 мм.

7. Кровоподтек верхнего века справа причинен действием тупого твердого предмета с ограниченной поверхностью соударения.

8. Все вышеуказанные повреждения по своим морфологическим признакам прижизненного происхождения. Что подтверждается результатами выше приведенных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попов В.А., Бабаханян Р.В., Заславский Г.И. Курс лекций по судебной медицине. — СПб., 1999. — 399 с.

2. Хрущевский Э., Штерль-Зейфридова Г. Секция трупов плодов и новорожденных. — М., 1962. — 224 с.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ

Неделько Николай Фёдорович — доцент, к.м.н.,

Дроганов Михаил Ардалионович — врач судебно-медицинский эксперт,

Буторина Мария Николаевна — врач судебно-медицинский эксперт,

Лелюх Татьяна Дмитриевна — врач судебно-медицинский эксперт.

© СЛИЗОВСКИЙ Г.В., МАСЛИКОВ В.М., ГЮНТЕР В.Э., ОСИПКИН В.Г., ВАРЛАМОВ К.Г., КУЖЕЛИВСКИЙ И.И., ШИКУНОВА Я.В., БАБИЧ В.П. — 2011
УДК 616.71-007.235-089.844:546.3

ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ МАТЕРИАЛОВ ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА

Григорий Владимирович Слизовский¹, Вячеслав Михайлович Масликов¹, Виктор Эдуардович Гюнтер², Владимир Григорьевич Осипкин³, Константин Геннадьевич Варламов³, Иван Иванович Кужеливский¹, Яна Владимировна Шикунова¹, Вячеслав Петрович Бабич³

(¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, ректор — акад. 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 данной статье определена актуальность проблемы несовершенного остеогенеза. Описаны подходы хирургической коррекции данной патологии у детей, предложен оригинальный способ хирургического ле-

чения клинических проявлений несовершенного остеогенеза с использованием материалов из никелида титана. Преимущество материалов заключается в биоинертности и высокой прочности. Применение имплантов из никелида титана при хирургическом лечении несовершенного остеогенеза сокращает восстановительный период и улучшает качество жизни больных.

Ключевые слова: несовершенный остеогенез, привычные переломы, регенерация, никелид титана.

SURGICAL CORRECTION OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF BRITTLE BONES USING TITANIUM NICKELIDE MATERIALS

G.V. Slizovsky¹, V.M. Maslikov¹, V.E. Gunter², V.G. Osipkin³, K.G. Varlamov³, I.I. Kuzhelivsky¹, J.V. Shikunova¹, V.P. Babych³
(¹Siberian State Medical University, ²Tomsk; Research Institute of Medical Shape Memory Materials, Tomsk State University; ³City Children's Hospital No.4, Tomsk)

Summary. This article defines urgency of the problem of brittle bones. It describes approaches of surgical correction of this pathology in children, offers original method of surgical treatment of clinical aspects of brittle bones using titanium nickelide materials. The advantage of materials consists in bioinertness and high durability. Use of titanium nickelide implants in brittle bones treatment process reduces recovery period and improves quality of life of patients.

Key words: brittle bones, usual fractures, regeneration, titanium nickelide.

Несовершенный остеогенез (НО), или ломкость костей является врожденным пороком костеобразования. Это заболевание всего организма с преимущественным поражением костной ткани и относится к большой группе заболеваний — osteogenesis imperfecta. НО чаще встречается у лиц мужского пола [1, 4].

Клиническая картина НО характеризуется в основном множественными переломами длинных трубчатых костей, которые в дальнейшем приводят к искривлению конечностей и прогрессированию мышечной атрофии. Необходимо отметить, что у таких больных имеется клиническая особенность — наличие голубых склер и «янтарные зубы», а с возрастом формируется треугольной формы лицо. После рождения ребенка переломы костей возникают от разных причин — пеленание или перекармливание ребенка, при попытке сесть, встать на ножки, во время выполнения массажа. Переломы у больных с НО сопровождаются классическими признаками: болезненность, припухлость, крепитация отломков консолидация происходит в обычные сроки, соответственно возрасту ребенка. Необходимо отметить, что с ростом ребёнка и с изменением статико-динамических условий происходит формирование деформации нижних конечностей, что в дальнейшем определяет их форму. Наиболее частой деформацией на бедре — искривление под углом открытым кнутри и кзади по типу «галифе». Кости голени искривляются в сагиттальной плоскости, принимая саблевидную форму. В дальнейшем у детей с НО с ростом возникает заметное несоответствие между укороченными конечностями и нормально развитым туловищем [3].

Лечение больных с НО состоит в обеспечении надлежащего ухода, профилактике переломов, предупреждения деформаций, укрепления мышечной системы и скелета, устранении развившихся деформаций.

Для хирургической коррекции деформаций нижних конечностей разработано и применяется в ортопедии достаточно много методов: остеоклазии, остеотомии, сегментарные остеотомии, для фиксации отломков и

пользуются металлические стержни с гетерокостью, декортикация, сегментарная остеотомия и пластика с помощью аллотрансплантатов по типу «вязанки хвороста». Применение дистракционных аппаратов Илизарова для исправления деформаций на почве НО затруднительно из-за остеопороза и прорезывания спиц [2, 5].

Все это приводит больного к глубокой инвалидности, что определяет актуальность данной патологии как в выборе хирургической стратегии, так и в тактике восстановительного лечения.

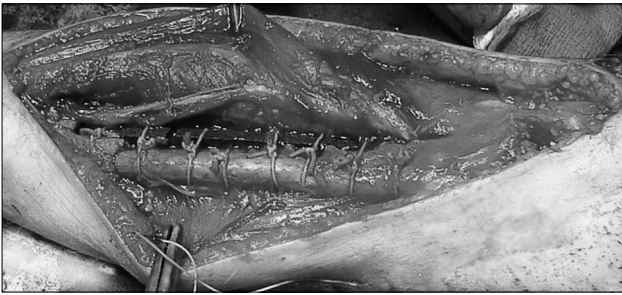
Цель работы. Оценить эффективность применения материалов из никелида титана при хирургической коррекции клинических проявлений НО у детей.

Материалы и методы

Для решения данной проблемы на базе Сибирского государственного медицинского университета, совместно с НИИ медицинских материалов с памятью формы при Томском государственном университете и детской больницы №4 г. Томска разработан и внедрен метод хирургической коррекции деформаций у больных с НО с использованием материалов из никелида титана. Все клинические исследования и манипуляции соответствовали этическим стандартам (заключение ЭК при СибГМУ №228 от 23.10.2007г.), родители в обязательном порядке подписывали протокол добровольного информированного согласия.

Описание способа оперативного лечения. Положение больного на спине. Выполнение операции обязательно под жгутом. После рассечения надкостницы на всем протяжении деформированной кости при помощи долота производится отделение надкостницы вместе с тонкими пластинками кортикальной кости. Для устранения деформации кости производится сегментарная остеотомия при помощи пилы (в зависимости от степени и локализации деформации от 2 до 4 сегментов). Ось конечности корректируется путем перемещения и со-



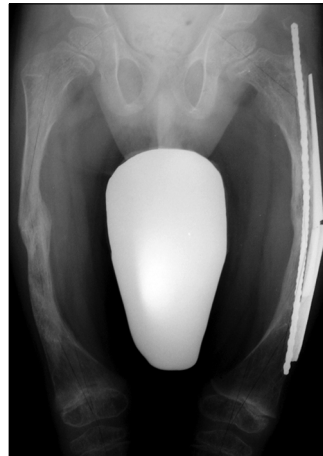


поставления сегментов, которые нанизываются на биоинертный гладкий витой стержень из никелида титана, введенный интрамедулярно. Дополнительно вокруг сегментов поднадкостнично укладываются в виде черепицы пластины на ширину кости из пористо-проницаемого никелида титана, которые фиксируются циркулярными кетгутовыми швами. Гипсовая иммобилизация от 1 до 3 месяцев. После снятия гипсовых повязок больному проводится курс восстановительного лечения с последующей подготовкой к лечебному протезированию.

Результаты и обсуждение

Динамическое наблюдение за больными, оперированными по данной методике, показало, что находящийся интрамедулярно биоинертный гладкий витой стержень из никелида титана предотвращает переломы костей за счет прочности, а пористо-проницаемые пластины из никелида титана не только выполняют роль дополнительной фиксации, но и способствуют образованию костного биокомпозита за счет которого повышается прочность кости. По данной методике оперировано 2 больных (5 операций) с НО и получен удовлетворительный результат. Применение данной методики оправдано, так как материалы из никелида титана биоинертны и оптимальны для остеогенеза. В качестве примера приводится следующее клиническое наблюдение.

Клинический пример. Больной Х., 12 лет (д.р. 29.01.1998 г.), поступил детскую больницу №4 г. Томска 10.08.2004 года с диагнозом: деформации обеих нижних



конечностей на почве НО. Переломы у больного начали происходить в возрасте 2 лет. Всего было около 12 переломов костей нижних и верхних конечностей, в результате которых образовались выраженные деформации нижних конечностей: бедренные кости в виде галифе, саблевидная деформация нижних конечностей (рис. 1-3). Больному проведена операция на левой нижней конечности: поочередная сегментарная остеотомия левой бедренной, большеберцовой и малоберцовой костей с последующей интрамедулярной фиксацией бедренной и большеберцовой костей гладким витым стержнем. Поднадкостничная имплантация пластин из никелида титана в виде черепицы (рис 4). Фиксация конечности кокситной гипсовой повязкой в течение 2,5 месяцев. Через 1 год проведено обследование больного, которое показало, что ось голени и бедра исправлена, имеется хорошая консолидация. После проведенных реабилитационных мероприятий через год произведена аналогичная операция на правой нижней конечности (рис. 5-8).

Таким образом, благодаря биоинертности, высокой прочности и пористости материалов из никелида титана, применение их в оперативном лечении НО оправдано и расширяет возможности для хирургической коррекции деформации, сокращает восстановительный период и улучшает качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берченко Г.Н., Уразильдыев З.И., Кесян Г.А. и др. Несовершенный остеогенез у детей // Ортопед, травматол. — 2000. — №2. — С. 96.
2. Блинков Ю.Ю. Изучение влияния миелопина и его компонентов на иммунологическую реактивность и репаративный остеогенез: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Курск, 2000. — 26 с.
3. Корж А.А., Белоус А.М., Панков Е.Я. Механизмы регенерации костной ткани. — М.: Медицина, 1972. — 232 с.
4. Ревелл П.А. Патология кости. — М.: Медицина, 1993. — 367 с.
5. Рукавишников А.С. Малотравматичная свободная костная пластика как способ стимуляции остеогенеза при нарушениях консолидации переломов костей голени: Автореф. дис... канд. наук. — СПб., 2000. — 32 с.

Информация об авторах: г. Томск, ул. О. Кошевого, 72, тел. (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,
 Осипкин Владимир Григорьевич — заместитель главного врача по лечебной работе,
 Варламов Константин Геннадьевич — врач анестезиолог-реаниматолог,
 Кужеливский Иван Иванович — к.м.н., ассистент, Шикунова Яна Владимировна — аспирант,
 Бабич Вячеслав Петрович — врач травматолог.

© АРИУНАА М., ХАНДСУРЭН Б., БАТБААТАР Г., ЦОГТСАЙХАН С. — 2011
 УДК: 616.527-036.87-02:615.37

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ БУЛЛЕЗНОГО ПЕМФИГОИДА

М.Ариунаа, Б.Хандсурэн, Г.Батбаатар, С.Цогтсайхан
 (Монгольский государственный медицинский университет, ректор — проф. Ц. Лхагвусарен)

Резюме. Эта работа имела целью определение клинических, патогистологических и иммунологических особенностей у больных с буллезным пемфигоидом (БП) и установление определенных критериев для дифференциального

диагноза. Были обследованы 69 пациентов с патологией кожи. У 56 из них на основе клинического и лабораторного исследования были диагностированы пузыри вирусной (положительный anti-HSV1/2 ELISA), аллергический (высокий уровень серологического Ig A ELISA) и другой природы. У 4 из 11 пациентов были продемонстрированы увеличенный титр 1 и 3 аутоантитела и соответственно были диагностированы пузырьчаткой. У 9 пациентах пузыри были сочтены напряженными или везикулами, или эрозией с или без формирования крыши. Патология биопсии кожи продемонстрировала субэпидермальное формирование пузыря и прямое иммунофлюоресцентное исследование, используя античеловеческий IgG, который флуоресцентные антитела показали ясной и сильной флуоресценции в мембранной зоне. Сыворотка БП IgG-аутоантитело связывает с эпидермальной стороной 1M NaCl-кожной пробы непрямо́й иммунофлюоресцентной микроскопией. Установлено, что напряженные пузыри или безикулы, или эрозия с или без формирования крыши, субэпидермального формирования пузыря и осадков аутоантитела являются главными критериями для отличительного диагноза БП.

Ключевые слова: буллезный пемфигоид, дифференциальная диагностика.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BULLOUS PEMPHIGOID CASES USING IMMUNOFLOURSCENT ASSAY

M.Ariunaa^{1,3}, B.Khandsuren², G.Batbaatar³, S.Tsogtsaikhan³
(Mongolian Medical University)

Summary. This clinical case study was aimed to determine peculiarity of clinical, pathohistological and immunological features in patients with bullous pemphigoid (BP) and to establish specific criteria for differential diagnosis. 69 patients with blistering pathology of the skin were enrolled. In 56 of them on the basis of clinical and laboratory investigation were diagnosed blisters of viral (positive anti-HSV1/2 by ELISA), allergic (high level of serum IgE by ELISA) and other origin. In 4 of rest 11 patients were demonstrated elevated titer of desmoglein 1 and 3 autoantibodies and respectively were diagnosed pemphigus. In 9 patients were found tense blisters or vesicles, or erosion with or without roof formation. Pathology of skin biopsy has demonstrated a subepidermal blister formation and direct immunofluorescent investigation using anti-human IgG fluorescent antibodies has shown a clear and strong fluorescence in basement membrane zone. Serum bullous pemphigoid IgG autoantibodies bind to the epidermal side of 1M NaCl-split skin, by indirect immunofluorescence microscopy. There were concluded that tense blisters or vesicles, or erosion with or without roof formation, subepidermal blister formation and deposits of autoantibodies are main criteria for differential diagnosis of BP.

Key words: bullous pemphigoid, differential diagnosis.

Буллезный пемфигоид (БП) представляет собой редкое аутоиммунное заболевание кожи, проявляющееся буллезно-везикулезным поражением кожи у лиц пожилого и старческого возраста [2, 5]. Основным патогенетическим фактором формирования кожных пузырей при этой патологии является появление специфических аутоантител, направленных против якорных белков (BP230 и BP180) эпидермально-дермального перекрестка [2]. Морфологическая характеристика кожных проявлений и патоморфологические исследования биоптата кожи не дает обоснования для дифференциальной диагностики БП от других самостоятельных кожных заболеваний и кожных проявлений системных аутоиммунных заболеваний [5]. Если учесть тот факт, что БП имеет неблагоприятный прогностический исход при неправильно выбранной терапевтической интервенции, то дифференциальная диагностика этой патологии является востребованным мероприятием в дерматологической клинике. Прямая (ПИФМ) и непрямая (НИФМ) иммунофлюоресцентная микроскопия служит высокочувствительным и специфичным методом выявления точной топической локализации депозитов аутоантител в тонкой структуры кожи и дает необходимые результаты для дифференциальной диагностики БП от других пузырьных дерматозов [2,3]. В дерматологической практике Монголии еще не появились исследования посвященные изучению тонкой структуры кожи при помощи иммунофлюоресцентной микроскопии.

Цель и задачи исследования. Целью настоящего исследования является установление специфических клинических, патогистологических и иммунологических критерий, позволяющих провести дифференциальную диагностику буллезного пемфигоида при нынешней технической оснащенности Национального Центра

Дерматологии Монголии. В рамках этой цели были поставлены и решены следующие задачи:

— Провести нозологическую дифференциацию кожных патологий в группе больных с пузырьным дерматозом по данным клинических, патогистологических и иммунологических исследований;

— Установить специфические критерии для проведения дифференциальной диагностики буллезного пемфигоида с другими формами пузырьных дерматозов.

Материалы и методы

В исследование были привлечены 69 больных в возрасте 6-72 лет (38 женщин и 31 мужчин), обратившихся в Национальный Центр Дерматологии по поводу пузырьчатого высыпания кожного покрова в период от июня 2010 года до марта 2011 года. Необходимые данные касающиеся истории жизни, истории болезни и клиническую манифестацию больных были собраны и занесены в специальную карту исследования. Все больные были обследованы на титр IgE в сыворотке периферической крови (Eucardio Inc., USA) и на наличие специфических антител против герпесвирусных (anti-HSV 1&2) антигенов (Magiwell Inc., USA) по иммуноферментному анализу. Всем больным, у которых не обнаружены пузырьные дерматозы аллергической и инфекционной природы на основании анамнестических, клинических и серологических исследований были проведены пунш биопсии кожи и иммуноферментный анализ периферической крови на наличие аутоантител против десмоглеина 1 и 3 (anti-DSG1 и anti-DSG3, MBL, USA). Биоптаты кожи были обработаны и обследованы по стандартному патогистологическому протоколу (MNS 5602-1:2006). Биоптаты также были обработаны по стандартному протоколу и

Таблица 1

Нозологические группы пузырных дерматозов

	Нозологические формы	n	%
1.	Пузыри герпесвирусной природы (анамнез+позитив anti HSV 1&2)	37	53,6
2.	Пузыри аллергической природы (аллергический анамнез+титр IgE >100 IU/mL)	19	27,5
3.	Пузыри неясной этиологии	13	18,9
	Всего	69	100

из них были приготовлены препараты для прямого иммунофлуоресцентного анализа кожи с использованием коммерческих диагностических наборов (Dako, USA) [4]. Преператы были микрокопированы под иммунофлуоресцентным микроскопом с дигитальным выводом данных (Olympus XL51) и полученное изображение было интерпретировано в персональном компьютере с помощью программного обеспечения Discus (DISCUS Software Company, USA).

Результаты и обсуждения

В сыворотке 37(53.6%) больных были обнаружены антитела к антигенам простого вируса герпеса 1 и 2 (у 34 anti-HSV1, у 3-д anti-HSV2 положительный результат),

а у 19 пациентов были обнаружены повышенный титр и сывороточного иммуноглобулина IgE (IgE>100 IU/mL; в среднем 146,4±29,6). На основании этих данных патологии кожи аутоиммунной природы были исключены у этих больных (табл. 1).

У 4-х из 13(18.9%) пациентов с пузырными поражениями кожи с неясной этиологией были определены циркулирующие антитела против десмоглеина 1 и 3 (у 3-х положительная anti-DSG1 реакция, у одного положительные anti-DSG-1 и anti-DSG-3 реакции). При последующим патогистологическом исследовании кожных биоптатов этих 4-х больных были обнаружены внутриэпидермальные пузыри, а цитологическое исследование содержимого пузырей выявило свободные акантолитические клетки (положительный тест Тцанка) и соответственно у этих больных был диагностирован пемфикус. Объективное обследование остальных 9 больных демонстрировало напряженные пузыри или везикулы на эритроматозной фоне кожи (рис. 1) и отрицательный симптом Никольского. Цитологическое исследование содержимых пузырей не выявило акантолитические клетки, а патогистологический анализ обнаружил формируемую в субэпидермальном пространстве полость (рис. 2). При ПИФМ было обнаружено депозиты иммуноглобулина G (IgG) и 3-его компонента (C3) комплемента в зоне базальной мембраны (рис. 3), а при НИФМ были обнаружены депозиты циркулирующих IgG аутоантител на эпидермальной стороне сплита здоровой кожи (рис. 4). На основании этих данных этим 9 больным был поставлен клинический диагноз буллезного пемфигоида. Следует подчеркнуть что, у 6 из этих больных был поставлен предварительный диагноз герпетиформного дерматита и буллезной формы токсико-аллергического дерматита, которые имеют схожую клиническую и гистологическую симптоматику (рисунки 5, 6) [5], а 3 из них имел предварительный диагноз буллезного пемфигоида, что и было подтверждено. Литературные источники указывают, что появление напряженных пузырей или везикул с прозрачным содержимым на эритроматозной фоне кожи и последующая их трансформация во вторичные элементы является главным клиническим проявлением БП [2, 5]. Но, схожими кожными элементами могут быть представлены и такие заболевания, как приобретенный буллезный эпидермолиз (рис. 7 и 8) и герпетиформный дерматит Дюринга (рис. 5) и соответственно кожные проявления не могут служить дока-



Рис. 1. Буллезно-везикулезные элементы на коже больной ЦП. Собственное наблюдение.

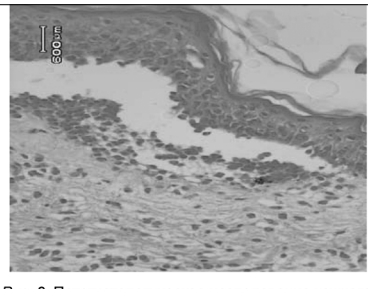


Рис. 2. Патогистологическое исследование кожного биоптата больного буллезным пемфигоидом. Гематоксиллинэозин. x100. Собственное наблюдение

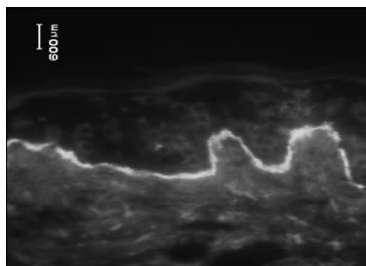


Рис. 3. Депозиты аутоантител в зоне базальной мембраны (anti-human-IgG). Прямая иммунофлуоресценция. x100. Собственное наблюдение

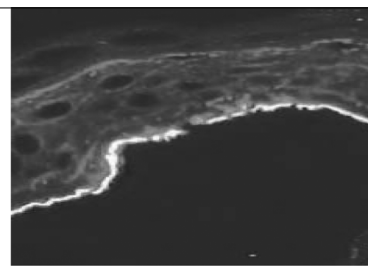


Рис. 4. Буллезный пемфигоид. SSS. Депозиты на эпидермальной стороне кожного сплита. Непрямая иммунофлуоресценция. x400. Собственное наблюдение

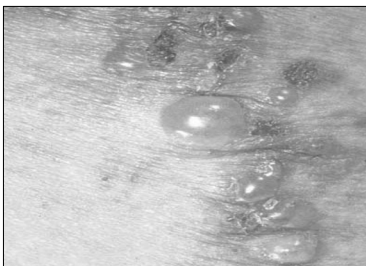


Рис. 5. Буллезно-везикулезные элементы на коже пациента с герпетиформным дерматитом Дюринга. Взято из medschoolforums.com

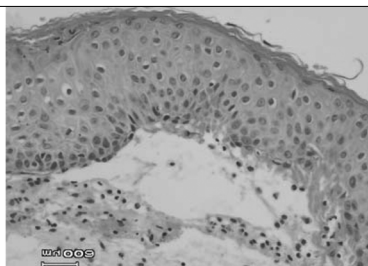


Рис. 6. Герпетиформный дерматит Дюринга. Субэпидермальные полости. Гематоксиллинэозин. x400. Собственное наблюдение



Рис. 7. Кожные элементы при приобретенном буллезном эпидермолизе. Взято из medschoolforums.com.

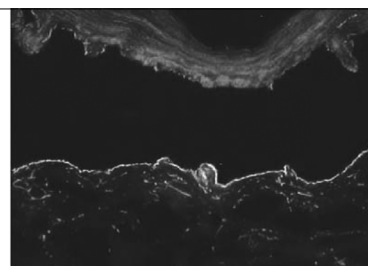


Рис. 8. Приобретенный буллезный эпидермолиз. SSS. Депозиты IgG на дермальной стороне. Непрямая иммунофлуоресценция. x400. Взято из Mayo Clinic Atlas of Immunofluorescence in Dermatology

зательным критерием дифференциальной диагностики БП. Обнаружение субэпидермальных полостей (рис. 2) при патогистологическом исследовании кожных биоптатов служит одним из патогномичных признаков БП [3, 5], но похожие полости могут быть обнаружены и при герпетическом дерматите Дюринга, приобретенном буллезном эпидермолизе и линейном IgA дерматите [2]. У больных с БП при ПИФМ обнаружили депозиты не IgA аутоантител как при линейном IgA дерматозе, а IgG аутоантител (рис. 3). Очень похожая IgG депозиты в ПИФМ наблюдается и при приобретенном буллезном эпидермолизе. Но НИФМ показал что депозиты при БП

локализованы в эпидермальной стороне сплита (рис. 4), а не дермальной как при приобретенном буллезном эпидермолизе (рис. 10) [1, 3].

Таким образом, аутоиммунный буллезный дерматит был диагностирован у 18,9% наблюдаемых нами больных с буллезно-везикулезными поражениями кожи. Установлены основные дифференциально-диагностические критерии буллезного пемфигоида такие, как депозиты IgG аутоантител и C3 на эпидермальной стороне зоны базальной мембраны, при наличии напряженных пузырей, везикул и эрозий на коже и образования субэпидермальных полостей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amer N.K., Nicolas M.E. Mayo clinic atlas of immunofluorescence in dermatology. — Singapore, MAYO CLINIC SCIENTIFIC PRESS. TAYLOR & FRANCIS GROUP, 2006.
2. Hertl M. Humoral and cellular autoimmunity in autoimmune bullous skin disorders. // *Int Arch Allergy Immunol.* — 2000. — Vol. 91. — P. 100.
3. Kirtschig G., Wojnarowska F. Autoimmune blistering diseases:

An update of diagnostic methods and investigations. // *Clin Exp Dermatol.* — 1994. — Vol. 19. — P. 97-112.

4. Protocols for immunofluorescent investigation of the skin: Autoimmune bullous diseases An immunofluorescence patterns. — Singapore, Mayo clinic press, 2007. — P. 45-54.

5. Wojnarowska F., Venning V.A., Burge S.M. Immunobullous diseases. // Burns T.B.S., Cox N., Griffiths C. (ed.) *Rook's textbook of dermatology seventh edition.* — Oxford, Blackwell publishing, Inc, 2004. — P. 2031-2090.

© ЕРМОЛАЕВ Ю.Ф., КОРАИДИ Л.С., МОСКАЛЕВ А.Г., СЕРЕДА Э.В. — 2011
УДК: 616.714+616.831]-001.31-036:616.89-008.45].47

ФРОНТО-БАЗАЛЬНАЯ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА

Юрий Федорович Ермолаев¹, Леонид Ставрович Кораиди^{1,2},
Александр Геннадьевич Москалев², Эдуард Валерьевич Середя²

(¹Иркутская 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; ²ГУЗ Иркутская областная клиническая больница, гл. врач — к.м.н. П.Е.Дудин)

Резюме. Проведен анализ собственного материала и представлены клинические наблюдения при сложных фронто-базальных повреждениях черепа и головного мозга. При этой локализации может легко возникнуть ликворея и пневмоцефалия (иногда напряженная). Прямые взаимоотношения с придаточными пазухами носа создают условия для возникновения инфекционных осложнений. Все это требует тщательной, как первичной хирургической обработки, так и последующего сложного косметического моделирования для закрытия возникающих костных дефектов. Нередко формируется мнестико-интеллектуальное снижение.

Ключевые слова: фронто-базальный, ликворея, пневмоцефалия, порэнцефалия, фронто-орбитальный.

FRONTO-BASAL TRAUMA OF SCULL AND BRAIN

Y.F. Ermolayev¹, L.S. Korayidi^{1,2}, A.G. Moskalyov², E.V. Sereda²

(¹Irkutsk State Medical Academy for Postgraduate Education; ²Irkutsk Regional clinical hospital)

Summary. It was analyzed own clinical observation the fronto-basal complicated injuries of skull and brain. In this situation the liquor have easy oozing out. Therefore, it may be emerged the pneumo-cephalia. In addition, because of direct cooperation with sinuses it may be arised the infectious complications. So, it must be elaborated the primary surgical treatment and subsequent cosmetic making for shutting the bones defects. Also, it will be the mental and intellectual descent.

Key words: fronto-basal, the liquor has oozing out, pneumo-encephalia, pore-encephalia, fronto-orbital.

Черепно-мозговая травма относится к одной из ведущих причин смертности и инвалидизации трудоспособного населения. Ее распространенность составляет в России от 1,8 до 4,7 на 1000 населения в год. Тяжелые формы встречаются около 40%. По локализации преобладают повреждения лобной доли, составляя 45-50%. Это объясняется тем, что по своему объему она значительно превышает другие отделы мозга. Второе, при этой локализации часто возникают очаги повреждения по типу контрудара, особенно при приложении травмирующей силы в области затылка. Не меньшее значение имеют и случаи прямой травмы лобной области. За счет больших размеров лобные доли приобретают большую амплитуду движения, соударяясь с костными структурами, которые их ограничивают (передние, боковые, базальные), они получают дополнительные повреждения.

В тоже время из-за относительной удаленности от стволовых структур дислокационная симптоматика транстенториального уровня при ушибах этой локализации развивается медленнее, но легко формируется боковая дислокация под серповидный отросток за счет резервного пространства противоположного полушария.

Выраженность клинической симптоматики ушиба лобной доли имеет разную степень от незначительных признаков до тяжелого состояния. Нарушения психики могут развиваться постепенно или волнообразно с внезапным нарастанием, особенно у лиц с бифронтальными ушибами [7].

Нами была поставлена задача анализа особенностей клинического течения и лечебных мероприятий острого и отдаленного периодов прямых открытых проникающих фронто-базальных повреждений.

На основании многолетнего опыта лечения больных в отделении нейрохирургии Иркутской областной клинической больницы мы выделяем группу проникающих фронтально-орбитальных ранений предметами с малой площадью воздействия. Известно, что подобная травма может легко возникнуть в любом возрасте, особенно у детей из-за незначительной прочности костных структур фронтально-орбитальной области, как с повреждением, так и с сохранностью глазного яблока, глазодвигательных нервов и орбитальных мышц. При этом часто полностью отсутствует обычная общемозговая симптоматика в первые часы после получения травмы (утрата сознания, рвота и др.), дезориентирующая пострадавших, их родственников и медперсонал об опасности подобных повреждений. В литературе описаны ранения деревянными палочками для еды [11], назогастральным зондом, карандашами, металлическими пластинами [10], ранение строительным гвоздем [4], диском шлифовально-режущего станка и при умышленных травмах [9].

Нами наблюдались случаи проникающих фронтально-базальных ранений проволокой, цанговым карандашом, березовым сучком с повреждением глазного яблока, крышки орбиты и формированием базального абсцесса мозга. В одном из клинических примеров подросток, смастерив самопал, получил проникающее слепое ранение шпингалетом (части смонтированной в самопал), который, не повредив глазное яблоко, диагонально снизу вверх прошел через все левое полушарие и оказался парасагиттально под костью в теменно-затылочной области. Во время первичной хирургической обработки в результате удаления инородного тела из дополнительной костно-пластической трепанации, образовалась сквозная трансцеребральная рана. При этом наблюдалось достаточно хорошее восстановление (без инфекционных осложнений) с некоторыми остаточными очаговыми неврологическими симптомами.

По данным клинического опыта подобный вид проникающих ранений имеет несколько направлений. Наиболее частый из них — это крыша орбиты и прилегающее мозговое вещество. Глубина раневого канала колеблется от незначительного до проникновения ранящего снаряда в передний рог бокового желудочка. Второй вариант направления повреждения — срединные структуры мозга, в том числе III желудочек. Третий вариант в наблюдавшихся случаях имел направление к верхней глазничной щели с повреждением проходящих в ней структур (III, IV, VI и I ветвь V нерва). Такие виды ранений опасны инфекцией, кровотечением и стойкими дефектами функций черепно-мозговых нервов.

Ко второй группе, по нашим данным, относятся более массивные прямые повреждения фронтально-базальной локализации, которые сопровождаются многооскольчатыми переломами кранио-фациальных костных структур, нередко со значительным вдавлением и повреждениями передней и даже средней черепных ям. При этом всегда вовлекаются лобные и решетчатые пазухи, создающие прецеденты попадания воздуха в полость черепа (пневмоцефалия) [2] со скоплением газа субарахноидально и в цистернах. Воздух чаще всего самостоятельно рассасывается по мере прекращения ликвореи. Реже встречаются паренхиматозная и внутрижелудочковая аэроцефалия вследствие травматической порэнцефалии. Повреждение инфицированных придаточных пазух носа и возникающая ликворея создают в одних случаях условия для развития менингита, менингоэнцефалита и даже венитрикулита в остром периоде, в других — формируется поздний абсцесс лобной доли. К этому следует добавить, что иногда состояние пострадавшего может ухудшиться из-за развития стойкой ликворной гипотензии (посто-

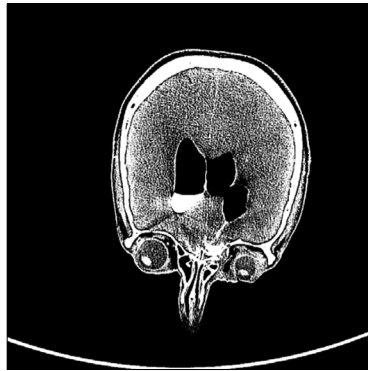


Рис. 1. Расширенные передние отделы боковых желудочков, заполнены воздухом. Слева небольшое скопление контраста. Справа контрастированная «дорожка» к базальным отделам мозга.

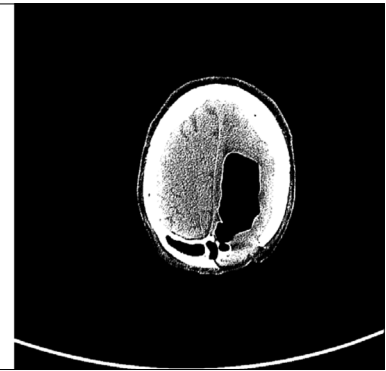


Рис. 2. Порэнцефалическая киста лобной доли заполнена воздухом и сообщается с поврежденной лобной пазухой.

янная потеря ЦСЖ через ликворный свищ). По данным собственных наблюдений стойкая назоликворея встречается в пределах 1,7-2%. Нами наблюдался редкий случай напряженной пневмоцефалии у больного в подострый период ЧМТ. В районной больнице ему произведена первичная хирургическая обработка открытого многооскольчатого вдавленного перелома лобной кости с их резекцией. Проведено обычное лечение и пациент поступил на долечивание в нейрохирургическое отделение областной больницы в компенсированном состоянии. Затем в течение последующих дней обследования и лечения у него усилилась головная боль, появилась многократная рвота, изменилось сознание. В зоне костного дефекта лобной кости, который был запавшим при поступлении, возникло выбухание мягких тканей. При простой краниографии выявлено большое скопление воздуха в передних отделах правого полушария со смещением мозговых структур. Учитывая отсутствие костных стенок, больному в асептических условиях произведена чрезкожная интракраниальная пункция с удалением (отсасыванием) воздуха. Состояние его стабилизировалось. В последующем произведена пластика костного дефекта.

Клиническое наблюдение 1. Больной Б., 47 лет доставлен машиной скорой медицинской помощи в отделение нейрохирургии 05.03.2010 г. Жалобы на выраженную головную боль, головокружение, кровотечение из носа. Со слов пострадавшего за 2-3 часа до поступления во время работы с пилой «Парма» получил повреждение лица и головы. Сознание не терял, тошноты, рвоты не было. Легкая заторможенность и неадекватность. Слабо выражены менингеальные знаки, в неврологическом статусе — четких очаговых симптомов нет. При осмотре окулистом выявлено: сквозная рана века справа с дефектом тканей до внутреннего угла глаза; рваная рана нижнего века также с дефектом тканей; движения глазного яблока в полном объеме, глаз «раздражен»; оптические среды прозрачны. Произведена первичная хирургическая обработка ран век. Больной осмотрен лорврачом.

Проведена высокоразрешающая мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга с первичной коллимацией 64x0,6 мм, толщиной реформированных срезов 1,0-5,0 мм и последующим трехмерным анализом изображений в MPR, VRT и INSP реконструкциях. Выявлены справа многооскольчатые переломы передней и медиальной стенок верхнечелюстной пазухи со смещением отломков в мягкие ткани и пазуху; переломы нижней, медиальной и верхней стенок правой орбиты; переломы чешуи лобной кости, с нарушением целостности наружной и внутренней стенок лобной пазухи с эктопией отломков в мягкие ткани и полость черепа. Скопление воздуха в лобной области и в межполушарной щели в виде отдельных пузырьков. Желудочки мозга незначительно расширены. Субарахноидальное



Рис. 3. МСКТ, 3D реконструкция черепа больного после первичной хирургической обработки.

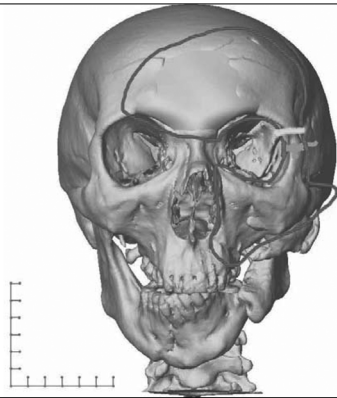


Рис. 4. Планирование реконструкции сложнорельефных костных дефектов.

пространство лакунарно расширено и содержит значительное количество геморрагического содержимого. В орбите определяются множественные скопления воздуха, повреждение глазного яблока не определяется. Полигемосинусит.

06.03.2010 г. больному произведена отсроченная хирургическая обработка с удалением вдавленных костных фрагментов лобной кости и инородных тел. Обнаружено повреждение ТМО, лобной пазухи и ее слизистой (последняя удалена). Рана обработана антисептиками, дефекты ТМО и пазухи «укрыты» пластинами тахокомба. Послойные швы на рану. Повязка. Состояние больного оставалось относительно стабильным. Однако отмечалась назоликворея. Увеличилось выбухание мягких тканей в трепанационный дефект, появилась опасность возникновения ликвореи и через операционную рану. В связи с этим с 11.03.2010 г. установлен на несколько суток лямбда-дренаж для постоянного сброса ликвора. Больной получал антибактериальную терапию. 25.03.2010 г. произведена контрольная МСКТ головного мозга с контрастированием ликворных пространств омнипаком 300-20,0 мл (рис. 1, 2). Контрастное вещество визуализируется во фронтальных пазухах, скапливается в нижних отделах левого бокового желудочка и базальных цистернах. Боковые и III желудочки резко расширены, заполнены воздухом. В области переднего рога правого бокового желудочка имеется больших размеров порэнцефалическая киста, от которой «отходит» контрастированный свищевой ход, распространяющийся к средней линии в сторону решетчатого лабиринта. Порэнцефалическая киста, заполненная воздухом, открывается в лобную пазуху справа. Субарахноидальные пространства практически не просматриваются, что может указывать на увеличение внутричерепного давления расширенными боковыми желудочками. Все вышеописанное указывало на вторичные нарастающие повреждения мозга, укладываемые в известную теорию первичных и вторичных явлений развития травматической болезни мозга. В связи с этим сделана попытка дренажа левого бокового желудочка по Аренту. Дополнительно эндолумбально вводился меронем 50 мг.

После стабилизации состояния, больному 07.04.2010 г. произведена косто-пластическая трепанация из бифронтального доступа с детальной ревизией фронто-базальной зоны. Обнаружена ликворная фистула, дефект ТМО ушит с использованием местных тканей (надкостницы), укреплен пластиной тахокомба. Заживление первичным натяжением. Контрольная МСКТ 9.04.2010 г., нейровизуализационная картина имеет прежние характеристики. Назоликворея нет. Больной выписан в компенсированном состоянии 19.04.2010 г. с диагнозом: открытое проникающее кранио-фациальное ранение цепной пилой с повреждением лобной доли; многооскольчатый вдавленный перелом лобной кости справа, верхней челюсти, решетчатой кости, лобной пазухи, стенок

гайморовой пазухи справа; рваные раны лобной области, обоих век правого глаза с дефектом кожи; контузия правого глаза; гемосинус справа. Осложнение основного заболевания: назоликворея, «напряженная» пневмоцефалия (пневмовентрикуломегалия); порэнцефалическая киста правой лобной доли; грубые мнестико-интеллектуальные расстройства; постгеморрагическая анемия средней степени.

Клиническое наблюдение 2. Больной А., 47 лет поступил в отделение нейрохирургии 19.05.2008 г. для пластика костного дефекта кранио-фациальной области слева. Из анамнеза известно, что в июне 2007 года во время работы получил открытое проникающее ранение осколком диска илифуровальной машины. Состояние больного тяжелое. Имелась сочетанная травма: открытая проникающая ЧМТ, ушиб головного мозга тяжелой степени

с повреждением лобных долей; вдавленный многооскольчатый перелом лобной кости с переходом на основание передней и средней черепных ям (крыша орбиты, решетчатой и основной костей); многооскольчатый перелом верхней и нижней челюсти. Больному произведена расширенная первичная хирургическая обработка ран, с удалением костных отломков. Для ограничения вскрытых придаточных пазух носа была использована пластика местными тканями в сочетании с заменителями ТМО (надкостница, тахокомб). Такой тщательно выверенный подход позволил в последующем избежать ликвореи. Состояние больного оставалось тяжелым, в течение более 3 недель он находился в палате интенсивной терапии. Ведущим клиническим синдромом был психоорганический синдром, а в последующем и мнестико-интеллектуальное снижение, грубые зрительные нарушения (посттравматическая полная атрофия зрительного нерва справа, васкуляризированное бельмо роговицы, п/травматическая субатрофия, вторичная глаукома левого глаза). Картина сложного дефекта краниофациальной области представлена на рисунке 3 и 4 в InSraies-программе. 27.05.2008 г. больному произведена контурная пластика краниофациальной области титановой сетчатой пластиной, предварительно изготовленной на основе компьютерного моделирования с использованием 3D реконструкции модели черепа больного. Пациент выписан в компенсированном состоянии с лечебными и трудовыми рекомендациями.

Представленные случаи имеют сложные, сочетанные зоны повреждения (кранио-фациальные и фронто-базальные) костных структур лицевого и мозгового черепа, головного мозга, лорорганов и зрительной системы в разной степени выраженности. В острый период при подобных травмах всегда стоит вопрос квалифицированной первичной хирургической обработки проникающих ранений.

Она предусматривает, во-первых, ликвидацию инородных тел, удаление смещенных костных фрагментов или их исправление и фиксацию.

Во-вторых, при хирургии фронто-базальных отделов черепа и головного мозга важно применять современные технологии для предотвращения ликвореи и пневмоцефалии (особенно напряженной). Всегда необходима тщательная герметизация полости черепа с использованием надкостницы, заменителей твердой мозговой оболочки и клеевых композиций. Практически всегда при открытых фронто-базальных повреждениях проводится антибактериальная терапия, в части случаев, с эндолумбальным введением адаптированных для ЦНС антибиотиков. В первом нашем наблюдении развивается вторичная, отсроченная, напряженная пневмовентрикулоцефалия и порэнцефалическая киста с формированием ликворного свища в базальных отделах вещества лобной доли в дополнении к травматическому ликворному свищу в ТМО и костях передней череп-

ной ямы. Патогенез такого формирования напряженной пневмовентрикуломегалии и порэнцефалической кисты можно объяснить несколькими факторами. Это вторичная «перфорация» поврежденных структур лобной доли с формированием в ней свищевого хода. Далее, за счет длительного люмбального дренажа и возникшей разницы вне— (повышение давления в полостях носа при чихании, кашле и др.) и внутричерепного давления по клапанному механизму, вместо удаленной порции СМЖ поступает воздух (в нашем наблюдении не субарахноидально, а непосредственно в желудочки мозга). Такие явления могут происходить даже при обычном дыхании. Во время вдоха объем мозга увеличивается, при выдохе уменьшается. При этом периодически при уравнивании внутричерепного давления мозг прикрывает дефект в ТМО [2,3,5,8]. С каждым этапом посту-

пления воздуха повышается ВЧД [1] и «напряженная» пневмоцефалия.

В третьих, тщательная хирургия является профилактикой возможных ранних или поздних воспалительных осложнений. Рациональная первичная обработка возможна при участии специалистов, которые занимаются челюстно-лицевой областью (стоматологи, окулисты, лорврачи и нейрохирурги). Подобный подход позволяет предотвратить дополнительные осложнения, а также создает условия для последующей косметической пластики дефектов кранио-фациальной зоны [6]. Лучшим для этих целей является отсроченное компьютерное моделирование титановых пластин для закрытия таких повреждений с учетом индивидуальных особенностей дефекта лицевого и мозгового черепа (второе наблюдение).

ЛИТЕРАТУРА

1. Благовещенская Н.С. Сочетанные поражения лобных пазух и мозга. — М.: Медицина, 1972. — 272 с.
2. Карякин Н.Н., Качков И.А., Киселев А.М. Пневмоцефалия // Нейрохирургия. — 2002. — №2. — С. 64-68.
3. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. / Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова — М.: Антидор, 2002. — Т. III. — 631 с.
4. Кордаш Р.В., Кристесавили Д.В., Иванов И.Л. Трансорбитальное ранение с повреждением решетчатой кости строительным гвоздем // Нейрохирургия. — 2009. — № 1. — С. 55-56.
5. Лебедев В.В., Иоффе Ю.С., Карамышев Р.А. Посттравматическая ликворея и ее лечение // Нейрохирургия. — 1999. — № 3. — С. 3-9.
6. Левченко О.В., Шалумов А.З., Фарафонов А.В. Использование безрамной навигации для пластики обширного дефекта костей лобно-глазничной об-

- ласти // Нейрохирургия. — 2009. — № 1. — С. 57-62.
7. Лекции по черепно-мозговой травме. / Под ред. В.В. Крылова — М.: Медицина, 2010. — С. 320.
8. Хатомкин Д.М., Усанов Е.И., Максимов В.В., Осетров А.С. Случай хирургического лечения пациента с посттравматической напряженной пневмоцефалией и назальной ликвореей // Нейрохирургия. — 2009. — № 4. — С. 50-55.
9. Шагинян Г.Г., Смирнов В.А., Морозова Л.А. Хирургическое лечение больных с проникающими кранио-орбито-базальными ранениями // Нейрохирургия. — 2004. — №3. — С. 43-46.
10. Bursick D.M., Selker R.G. Intracranial pencil injuries // Surg. Neurol. — 1981. — Vol. 16. № 6. — P. 427-431.
11. Yamamoto I., Yamada Sh., Sato O. Unusual craniocerebral penetrating injury by a chopstick // Surg. Neurol. — 1985. — Vol. 23. № 4. — P. 396-398.

Информация об авторах: 664079, Иркутск, м-н Юбилейный, 100,

ГОУ ДПО ИГМАПО, кафедра неврологии и нейрохирургии, (3952)465326

Ермолаев Юрий Федорович — доцент, к.м.н., Кораиди Леонид Ставрович — профессор, д.м.н., Москалев

Александр Геннадьевич — врач-нейрохирург,

Середа Эдуард Валерьевич — врач-нейрохирург, e-mail: evsereda @ bk. ru

© АНДРЕЕВ П.Ю., ВЯЗЬМИН А.Я., ИЛЬИН В.П. — 2011
УДК 616.314.18 — 002.4.724 — 08

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИНФОРМАТИВНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ПАРАМЕТРОВ КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА, ОСЛОЖНЕННОГО ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ, ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Павел Юрьевич Андреев¹, Аркадий Яковлевич Вязьмин¹, Владимир Петрович Ильин²
(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра ортопедической стоматологии, зав. — д.м.н., проф. А.Я. Вязьмин;

²Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения РАМН, г. Иркутск, директор — чл.-корр. РАМН, проф. Л.И. Колесникова)

Резюме. Проведен сравнительный анализ информативности клинических показателей с функциональными параметрами кровотока в височно-нижнечелюстном суставе и тканях пародонта, у больных с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, осложненного хроническим пародонтитом, до и после лечения. Показаны близость и различия оценок по клиническим показателям и функциональным параметрам кровотока в группах с различной степенью тяжести.

Ключевые слова: синдром дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, хронический пародонтит, сравнительный анализ, информативность, клинические показатели, функциональные параметры кровотока.

THE COMPARATIVE ANALYSIS INFORMATIZATION CLINICAL FACTORS AND PARAMETER BLOODING DESIDE SICK DYSFUNCTIONS WITH SYNDROME TEMPORO-MANDIBULAR JOINT, COMPLICATED CHRONIC PARODONTITIS, BEFORE AND AFTER THE TREATMENT

P.U. Andreev¹, A.Ya. Vazimin¹, V.P. Iljin²

(¹Irkutsk State Medical University; ²Scientific centre of the family health and human reproduction problems, Siberian branch of Russian academy of medical sciences, Irkutsk, Russia)

Summary. Organized the comparative analysis informatization clinical factors with functional parameter bleeding in temporo-mandibular joint and parodont, beside sick dysfunctions with syndrome temporo-mandibular joint, complicated chronic parodontitis, before and after the treatment. They are shown vicinity and differences estimation on clinical factor and functional parameter bleeding in group with different degree gravity.

Key words: syndrome dysfunctions temporo-mandibular joint, chronic parodontit, comparative analysis, informatization, clinical factors, functional parameter bleeding.

Ведущей проблемой стоматологии на сегодняшний день является проведение оценки комплексного лечения больных с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. Для решения данного вопроса требуется четко представлять роль диагностики, которая затрудняется тем, что у пациентов с этой патологией имеется сложная клиническая картина полиэтиологического генеза, часто сопровождающаяся разнообразными клиническими проявлениями. Это требует разработки эффективных диагностических мероприятий [4,5,6,7,8].

Большие сложности возникают в диагностике больных с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), осложненного хроническим пародонтитом. Заболевание отличается большой распространенностью в группах разного возраста, сочетается с патологией внутренних органов. При всем многообразии методов исследования, их результаты не всегда соответствуют клинической картине болезней. Возникает необходимость использования новых точных методов диагностического изучения данных патологий [2,3].

Методов диагностики ВНЧС и пародонта в настоящее время разработано много, некоторые являются общепринятыми, к числу самых распространенных относится рентгенодиагностика. На сегодняшний день можно считать доказанным, что возможности данного метода позволяют хорошо визуализировать анатомические объекты, но не в состоянии отразить все многообразие функциональных взаимоотношений элементов височно-нижнечелюстного сустава и состояний пародонта. Одним из современных является метод дуплексного ультразвукового сканирования, который позволяет изучить функциональное состояние кровотока в области ВНЧС и в пародонте в динамике до и после лечения и поэтому судить об эффективности терапии [1].

Оценка функционального состояния кровотока может иметь большое значение в современной диагностике, особенно при изучении синдрома дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, осложненного хроническим пародонтитом. Здесь подразумевается общее исследование, чему соответствует система кровотока, которая является лимитирующей составляющей синдрома дисфункции и пародонтита. Проблема выходит за рамки стоматологии и имеет общемедицинское значение.

Вопросы диагностики и комплексного лечения синдрома дисфункции ВНЧС и хронического пародонтита до сегодняшнего дня в полном объеме не разработаны, нет единой схемы оказания эффективной помощи больным данной категории. Существуют разные методы симптоматического и комплексного воздействия на эти патологические состояния, однако до настоящего времени конечные результаты часто неэффективны. Предлагаемые исследователями варианты терапии, как правило, не учитывают многофакторность заболеваний.

Критерием правильно проведенной терапии является анализ исходов лечения больных с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, осложненного хроническим пародонтитом, который проводят по клиническим показателям и по функциональным параметрам кровотока в височно-нижнечелюстном суставе и тканях пародонта, до и после лечения. Нами не обнаружено работ, в которых бы проводился сравнительный анализ клинических показателей с функциональными параметрами кровотока для оценки возможности предсказания исходов лечения по состоянию системы кровотока.

Цель работы: Провести сравнительный анализ информативности клинических показателей и параметров кровотока у больных с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, осложненного хроническим

пародонтитом, для оценки возможности предсказания исходов лечения по состоянию системы кровотока.

Материалы и методы

Было проведено комплексное обследование 151 больного с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, осложненного хроническим пародонтитом различной степени тяжести до и после лечения. У обследованных было взято информированное согласие, работа отслеживалась этическим комитетом университета.

Обследование височно-нижнечелюстных суставов и пародонта проводили при помощи клинических и инструментальных методов. В основу постановки диагноза были положены принципы классификации данных заболеваний по степени их тяжести. Клинические методы включали обследование жевательных мышц, полости рта, анализ функциональных взаимоотношений зубных рядов в универсальном артикуляторе, определение глубины пародонтального кармана, патологической подвижности зубов, индекса кровоточивости, индексной оценки динамики пародонтита.

Из инструментальных методов использовали дуплексное ультразвуковое сканирование. Он позволял объективно и доступно неинвазивно исследовать параметры кровотока (пульсационный индекс, индекс резистентности сосудов, скорость кровотока в систолу, диастолическую скорость кровотока, максимальную скорость кровотока) и по их значениям судить о наличии и степени воспаления. При помощи данного метода проводили изучение кровотока левого и правого височно-нижнечелюстного суставов и пародонта в переднем и боковых отделах. Одни и те же показатели кровотока оценивали до и после проведенного лечения, после чего относили больных в соответствующую группу по степени тяжести воспаления.

Для решения поставленной цели было сформировано семь групп больных, из них — три группы больных до лечения и четыре группы пациентов — после лечения. До лечения группы были представлены легкой (57 больных), средней (72 больных) и тяжелой степенью (22 больных). После лечения — легкой, средней, тяжелой степенью (с изменившимся составом в группах) и группой с отсутствием признаков заболевания. Данные приведены в таблице 1.

Полученные данные обрабатывались с применением стандартных статистических параметрических методов с вычислением z-критерия долей. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Вычисления проводили с помощью лицензионного пакета прикладных программ Statistica 6.2 (StatSoft, USA).

Результаты и обсуждение

Методика оценки исходов лечения включала в себя анализ результатов перехода больных из одной группы в другую по итогам проведенного лечения. Так, было отмечено, что часть больных с тяжелой степенью оставалась в группе, а другая — переходила в группу со средней или легкой степенью тяжести. В группе со средней степенью тяжести — часть оставалась, а другая — переходила в группу с легкой степенью тяжести. В группе с легкой степенью тяжести — часть оставалась в группе, а другая — переходила в группу с отсутствием признаков заболевания. Результаты оценки изменений по клиническим показателям, по параметрам пульсационного индекса (PI), индекса резистентности сосудов (RI), величины скорости кровотока в систолу (Vs), величины диастолической скорости кровотока (Vd), максимальной скорости кровотока (Vmax) у больных с синдромом

дисфункции ВНЧС, осложненного хроническим пародонтитом приведены в таблице 1.

Оценка исходов лечения синдрома дисфункции ВНЧС, осложненного хроническим пародонтитом проводилась в группах пациентов с различной степенью тяжести, в сочетании до и после лечения по трем направлениям:

- 1) по клиническим показателям,
- 2) по показателям индексов PI и RI,
- 3) по показателям скорости кровотока Vs, Vd, Vmax.

Данные во втором, четвертом и шестом слева столбце таблицы характеризуют численность больных до лечения по степеням тяжести по следующим уровням: тяжелая степень выявлена у 22 (14,6)%, средняя степень — у 72 (47,7)%, легкая степень — у 57 (37,7)% больных и отсутствие признаков заболевания — не было выявлено.

Оценка изменений по клиническим показателям включала обследование жевательных мышц, полости рта, анализ функциональных взаимоотношений зубных рядов в универсальном артикуляторе, определение глубины пародонтального кармана, патологической подвижности зубов, индекса кровоточивости, индексной оценки динамики пародонтита. Данные приведены в третьем слева столбце таблицы и характеризуют численность пациентов по степеням тяжести после лечения по следующим уровням: тяжелая степень не была выявлена, средняя степень выявлена у 6 (4,0)%, легкая степень — у 98 (64,9)% и отсутствие признаков заболевания — у 47 (31,1)% от общего числа больных. При сравнении численности больных в каждой из групп с различной степенью тяжести, были выявлены изменения. Так, число случаев в группе с тяжелой степенью после лечения уменьшилось у 22 человек, что в процентах к числу до лечения составляет величину 100%. Число случаев в группе со средней степенью тяжести после лечения уменьшилось у 66 (91,66%) человек. Число случаев в группе с легкой степенью тяжести после лечения увеличилось у 41 (58,16%) человек. Число случаев в группе с отсутствием признаков заболевания после лечения увеличилось по сравнению с числом до лечения у 47 (31,1%) человек. Полученные данные характеризуют изменение числа пациентов в группе после проведенного лечения.

Таким образом, был достигнут статистически значимый положительный результат лечения по клиническим показателям: у 31,1% пациентов в группе с отсутствием признаков заболевания, у 58,2%, — в группе с легкой степенью тяжести, у 91,7% — в группе со средней степенью тяжести и у 100% — в группе с тяжелой степенью. После лечения выявлено существенное суммарное улучшение у 89,4% ($z=12,88$; $p<0,05$) пациентов. Максимальный результат получен при лечении больных с тяжелой степенью — у 100%.

Оценка изменений функциональных показателей кровотока, включала определение индекса PI, отражающего упругоэластические свойства артерии и индекса RI сосудов, отражающего состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения. Данные в пятом слева столбце таблицы характеризуют численность пациентов по степеням тяжести после лечения по следующим уровням: тяжелая степень выявлена у 1 (0,7)% больных, средняя степень — у 7 (4,6)%, легкая степень — у 104 (68,9)% и отсутствие признаков заболевания — у 39 (25,8)% от общего числа больных. При сравнении численности больных в каждой из групп с различной степенью тяжести, были выявлены изменения. Так, число больных в группе с тяжелой степенью после лечения уменьшилось на 21 человек, что в процентах к числу до лечения составляет величину 95,45%. Число больных в группе со средней степенью тяжести после лечения уменьшилось на 65 (90,27%) человек. Число больных в группе с легкой степенью тяжести после лечения уве-

личилось на 47 (54,8%) человек. Число случаев в группе с отсутствием признаков заболевания после лечения увеличилось по сравнению с числом до лечения на 39 (25,8%) пациента.

Таким образом, был достигнут статистически значимый положительный результат лечения по показателям индекса PI и RI: у 25,8% пациентов в группе с отсутствием признаков заболевания, у 54,8% — в группе с легкой степенью тяжести, у 90,3% — в группе со средней степенью тяжести и у 95,4% — в группе с тяжелой степенью. После лечения выявлено существенное суммарное улучшение у 82,8% ($z=12,1$; $p<0,05$) пациентов. Максимальный результат получен при лечении больных с тяжелой степенью — у 95,4% ($z=4,6$; $p<0,05$).

Оценка изменений функциональных показателей кровотока, включало определение показателей скорости кровотока Vs, Vd, Vmax сосудов. Данные в седьмом столбце слева таблицы характеризуют численность пациентов по степеням тяжести после лечения по следующим уровням: тяжелая степень выявлена у 1 или 0,66%, средняя степень — у 8 (5,3)%, легкая степень — у 103 (68,2)% больных и отсутствие признаков заболевания — у 39 (25,8)% от общего числа больных. При сравнении численности больных в каждой из групп с различной степенью тяжести, были выявлены изменения. Так, число больных с тяжелой степенью после лечения уменьшилось на 21 человек, что в процентах к числу до лечения составляет величину 95,4%. Число больных со средней степенью тяжести после лечения уменьшилось на 65 (88,9%) человек. Число больных с легкой степенью тяжести после лечения увеличилось на 46 (55,4%) человек. Число случаев с отсутствием признаков заболевания после лечения увеличилось по сравнению с числом до лечения на 39 (25,8%) пациентов.

Таким образом, был достигнут статистически значимый положительный результат лечения по показателям скорости кровотока Vs, Vd, Vmax сосудов, у 25,8% пациентов в группе с отсутствием признаков заболевания, у 55,4% — в группе с легкой степенью тяжести, у 88,9% — в группе со средней степенью тяжести и у 95,4% — в группе с тяжелой степенью. После лечения выявлено существенное суммарное улучшение у 82,1% ($z=11,89$; $p<0,05$) пациентов. Максимальный результат получен при лечении больных с тяжелой степенью — у 95,2% ($z=4,58$; $p<0,05$).

Изучая систему кровотока, можно получить значимую оценку лечения синдрома дисфункции ВНЧС, осложненного хроническим пародонтитом. Исходя из оценки исходов лечения синдрома дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, осложненного хроническим пародонтитом достигнуты значимые результаты по улучшению: клинических показателей, показателей индексов PI и RI, показателей скорости кровотока

Таблица 1
Распределение больных по степеням тяжести синдрома дисфункции ВНЧС, осложненного хроническим пародонтитом до и после лечения

Показатель	Клинические показатели		Показатели индексов PI и RI кровотока		Показатели скорости кровотока Vs, Vd, Vmax	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Степень тяжести						
Отсутствие признаков заболевания	0	47	0	39	0	39
	0,0%	31,1%	0,0%	25,8%	0,0%	25,8%
Легкая	57	98	57	104	57	103
	37,7%	64,9%	37,7%	68,9%	37,7%	68,2%
Средняя	72	6	72	7	72	8
	47,7%	4,0%	47,7%	4,6%	47,7%	5,3%
Тяжелая	22	0	22	1	22	1
	14,6%	0,0%	14,6%	0,7%	14,6%	0,7%
Всего по столбцу	151	151	151	151	151	151
	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Таблица 2

Результаты эффективности проведенного лечения по улучшению показателей у больных с синдромом дисфункции ВНЧС, осложненного хроническим пародонтитом

Показатель	Клинические показатели	Показатели индексов PI и RI кровотока	Показатели скорости кровотока Vs, Vd, Vmax
I место	тяжелая степень	тяжелая степень	тяжелая степень
	100%	95,4%	95,4%
II место	средняя степень	средняя степень	средняя степень
	91,7%	90,3%	88,9%
III место	легкая степень	легкая степень	легкая степень
	58,2%	54,8%	55,4%
IV место	отсутствие признаков заболевания	отсутствие признаков заболевания	отсутствие признаков заболевания
	31,1%	25,8%	25,8%

Vs, Vd, Vmax. Нами выполнена оценка проведенного лечения по степени эффективности, выраженной в четырехместной шкале, в которой I место соответствует максимальной степени эффективности, II место — менее выраженной степени эффективности и так далее. Результаты приведены в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, на I месте по степени эффективности лечения находятся группы больных с тяжелой степенью патологии. Так, по клиническим показателям эффективность составляет 100%, по показателям индексов PI и RI — 95,4%, по показателям скорости кровотока Vs, Vd, Vmax — 95,4%. На II месте — группы больных со средней степенью тяжести, где по клиническим показателям эффективность составляет 91,7%, по показателям индексов PI и RI — 90,3%, по показателям

скорости кровотока Vs, Vd, Vmax — 88,9%. На III месте — располагаются группы больных с легкой степенью тяжести, где по клиническим показателям эффективность составляет 58,2%, по показателям индексов PI и RI — 54,8%, по показателям скорости кровотока Vs, Vd, Vmax — 55,4%. На IV месте — группа пациентов с отсутствием признаков заболевания, где по клиническим показателям эффективность составляет 31,1%, по показателям индексов PI и RI — 25,8%, по показателям скорости кровотока Vs, Vd, Vmax — 25,8%. Из этого можно сделать вывод, что более выраженный воспалительный процесс лучше поддается терапии и переходит в легкую форму, труднее добиться полного выздоровления. Слабовыраженные воспалительные процессы (легкая степень тяжести) не поддаются полному выздоровлению по результатам функциональных показателей кровотока, за счет хронического характера течения и имеющихся структурных изменений, в отличие от результатов клинических показателей, которые при этом могут соответствовать норме.

При сравнительном анализе функциональных параметров кровотока, установлено, что порядок их измерений один и тот же, в нашем исследовании были получены близкие результаты. По результатам оценки, можно считать, что показатели кровотока более точно отражают объективную клиническую картину результатов лечения больного, чем клинические показатели.

На основании данных, полученных по результатам проведенного дуплексного ультразвукового исследования состояния сосудов височно-нижнечелюстного сустава и пародонта, мы пришли к заключению, что данный метод обследования является щадящим, неинвазивным и удобным как для врача, так и для пациента.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ показал высокую информативность функциональных параметров кровотока, позволяющих оценивать исход лечения в группах с различной степенью выраженности дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, осложненной хроническим пародонтитом, вместо традиционно используемых клинических показателей. Вышеприведенные результаты позволяют рекомендовать врачам разных специальностей оценивать исходы и эффективность лечения по описанной нами методике не зависимо от степени тяжести данной патологии, как более объективной в сравнении с клиническими показателями, являющимися менее точными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев П.Ю., Вязьмин А.Я., Быченков О.В. Методы диагностики и лечения больных с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, имеющих сопутствующий хронический пародонтит // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2007. — № 1. — С.85-89.
2. Пузин М.Н., Вязьмин А.Я. Болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава — М.: Медицина, 2002. — 160 с.
3. Пузин М.Н., Кипарисова Е.С., Котова М.А. и др. Ключевые позиции концепции пародонтита // Российский стоматологический журнал. — 2003. — № 5. — С. 22-27.
4. Рабухина Н.А., Семкин В.А., Ибрагимов З.И. Рентгенологическое исследование при заболеваниях и дисфункциях височно-нижнечелюстных суставов // Стоматология — 2005: Матер. VII Всерос. науч. Форума с междунар. участием. — М., 2005. — С. 222-223.
5. Статовская Е.Е., Цимбалитов А.В., Хасамова С.И. Особенности диагностики дисфункции височно-нижнечелюстных суставов у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Стоматология — 2005: Матер. VII Всерос. науч. Форума с междунар. участием. — М., 2005. — С. 246-247.
6. Хватова В.А. Инструментальная и компьютеризированная диагностика и лечение мышечно-суставной дисфункции // Маэстро стоматологии. — 2005. — № 17. — С. 50-52.
7. Okeson J.P. Management of temporomandibular Disorder and Occlusion. — Mosby, 2003.
8. Spiechowicz E. Protetyka stomatologiczna // Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2003. — 554 p.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. 1-Красноармейская 3, ИГМУ, тел. (3952)22-06-89, Андреев Павел Юрьевич — аспирант; Вязьмин Аркадий Яковлевич — д.м.н., проф., заведующий кафедрой; 664003, Иркутск, ул. Тимирязева 16, тел. (3952)20-74-05, Ильин Владимир Петрович — д.б.н., проф., заведующий лабораторией.

ЛЕКЦИИ

© ПЕТРУНЬКО И.Л. — 2011
УДК 616. — 036

РЕАБИЛИТАЦИЯ: ОДНОЗНАЧНО ЛИ ТОЛКОВАНИЕ?

Ирина Леонидовна Петрунько

(Иркутский институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра медицинской экспертизы, зав. — к.м.н., доц. И.Л. Петрунько; ФГУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Иркутской области», руководитель — главный эксперт по МСЭ — к.м.н. Л.Г. Гаркуша)

Резюме. Обсуждается трактовка понятия «реабилитация» с позиций различных ведомств, ее виды (медицинская, профессиональная, социальная) и направления. Подчеркивается приоритет медицинской реабилитации для предупреждения инвалидности и снижения ее тяжести.

Ключевые слова: реабилитация, виды реабилитации, инвалид.

REHABILITATION: IS IT A ONE-VALUED INTERPRETATION?

I. L. Petrunko

(Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education, The Central Bureau of Medico-Social Examination of Irkutsk Region)

Summary. We discuss the interpretation of the concept of “rehabilitation” from the standpoint of various departments, its types (medical, professional, social) and areas. The priority of medical rehabilitation to prevent disability and reduce its severity is underlined.

Key words: rehabilitation, types of rehabilitation, disability.

В принятой в марте 2011 г. Концепции совершенствования государственной системы медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов [10] указано, что система медицинской реабилитации должна быть единой для инвалидов и граждан, не являющихся инвалидами и выстраиваться в медицинском учреждении, как неделимая и целостная система реабилитации. Такой же подход будет реализовываться для профессиональной и социальной реабилитации отдельных групп населения, включая инвалидов, пенсионеров, безработных.

Однако даже семантическое толкование термина реабилитации неоднозначно. Он происходит от латинского *rehabilitatio* — восстановление. С одной стороны, в медико-социальной экспертизе, а ранее во врачебно-трудоустройственной экспертизе, под частичной реабилитацией понималось снижение тяжести инвалидности (с учетом группы инвалидности), а под полной реабилитацией — неустановление инвалидности при переосвидетельствовании. Конечно, реабилитация в этом понимании обусловлена улучшением функций организма, прежде всего, благодаря восстановительному лечению. С другой стороны, само восстановительное лечение и является медицинской реабилитацией. Согласно словарю С.И. Ожегова, Н.Ю. Шведовой [12], реабилитация (специальный медицинский термин) — устранение последствий, вызванных тяжелой болезнью или травмой.

По определению, данному в большой советской энциклопедии, реабилитация в медицине — комплекс медицинских, педагогических, профессиональных, юридических мероприятий, направленных на восстановление здоровья и трудоспособности лиц с ограниченными физическими и психическими возможностями в результате перенесённых заболеваний и травм.

В деятельности здравоохранения термин «реабилитация» специалистами используется как сугубо медицинская задача, а в других социальных сферах — как комплекс медицинских, психотерапевтических и социальных задач. И, наоборот, при использовании различных терминов ставятся тождественные задачи. Например, «восстановительное лечение» и «медицинская реабилитация». Для того чтобы начать восстановление здоровья, нужно чёткое определение первичного признака нездоровья. Имеющиеся разные взгляды на фундаментальные понятия здоровье — нездоровье приводят к возникновению противоречий и появлению

терминов, не всегда являющихся синонимами: «медицинская реабилитация», «комплексная реабилитация», «восстановительное лечение», «восстановительная медицина» [3].

Дело в том, что согласно 41 статье Конституции РФ, граждане РФ имеют право на бесплатное лечение в государственных и муниципальных медицинских учреждениях (о реабилитации не говорится). Поэтому нужно определить, является ли медицинская реабилитация лечением. По нашему мнению, это и есть восстановительное лечение. Но с другой стороны, любое лечение направлено на восстановление нарушенных функций и структур организма.

Применение термина «медицинская реабилитация» выводит её за рамки 41 статьи Конституции РФ. Профессор Н.Ф. Давыдкин [5] называет указанные противоречия «терминологическим терроризмом». Согласно Приказу Минздрава РФ №502 от 22.10.2003 г., зарегистрированному Минюстом России, медицинскую помощь оказывают на доврачебном, скором и неотложном, амбулаторно-поликлиническом, стационарном и санаторно-курортном этапах лечения. Отсутствует такой этап лечения как «медицинская реабилитация».

Тем не менее «медицинская реабилитация» входит в программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2011 г. и предыдущие годы, на основании которых врач должен проводить лечебные и реабилитационные мероприятия, и нести юридическую ответственность. Согласно программе мероприятия по восстановительному лечению и реабилитации больных осуществляются в амбулаторно-поликлинических и больничных учреждениях, иных медицинских организациях или их соответствующих структурных подразделениях, включая центры восстановительной медицины и реабилитации.

Вот какое определение медицинской реабилитации дают А.И. Вялков с соавт. [4]. **Медицинская реабилитация** — это раздел восстановительной медицины, направленный на восстановительное лечение и вторичную профилактику заболеваний, увеличение функциональных резервов, компенсацию нарушенных функций и возвращение дееспособности.

С терминологической путаницей были связаны неоднократные изменения в названии врачебных специ-

альностей по различным видам медицинской реабилитации, что вызвало большие трудности для специалистов в сертификации и аттестации.

Терминологические несоответствия имеются также в понимании социальной реабилитации. Вот какое определение дано в Российской энциклопедии по охране труда, подготовленной Минздравсоцразвития России (2007) [17], социальная **реабилитация** — это программа преодоления чувства неполноценности, возникшего в связи с возрастом или потерей трудоспособности. Осуществляется посредством вовлечения человека в коллективный труд и отдых, привлечения к информационно-культурным источникам — библиотекам, музеям, театрам и т.д. Имеет несколько аспектов — медицинский, профессиональный, бытовой и др. То есть, медицинскую реабилитацию включили в социальную.

В Федеральном Законе №181ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» даётся следующее толкование понятия реабилитации. Реабилитация инвалидов — система и процесс полного или частичного восстановления способностей инвалидов к бытовой, общественной и профессиональной деятельности. Реабилитация инвалидов направлена на устранение или возможно более полную компенсацию ограничений жизнедеятельности, вызванных нарушением здоровья со стойким расстройством функций организма, в целях социальной адаптации инвалидов, достижения ими материальной независимости и их интеграции в общество.

Таким образом, реабилитация представляется как системный процесс в определённой ветви медицины — восстановительной медицине, но цели ее более широкие, чем только восстановительное лечение.

Трудно согласиться с Е.Г. Свистуновой [18], что «современное понимание реабилитации инвалидов в России заключается не в попытках восстановить здоровье инвалида медицинскими методами». Лучший способ устранить ограничения жизнедеятельности, по нашему мнению — это именно медицинские методы, т.е. восстановительное лечение, реконструктивная хирургия, но они не у всех больных и не всегда возможны. Другое дело, что реабилитация инвалида должна быть комплексной.

Если в предыдущей редакции Федерального Закона «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» выделялись три вида реабилитации: медицинская, профессиональная, социальная, то в ныне действующей редакции закона указывается, что основные направления реабилитации инвалидов включают в себя: восстановительные медицинские мероприятия, реконструктивную хирургию, протезирование и ортезирование, санаторно-курортное лечение; профессиональную ориентацию, обучение и образование, содействие в трудоустройстве, производственную адаптацию; социально-средовую, социально-педагогическую, социально-психологическую и социокультурную реабилитацию, социально-бытовую адаптацию; физкультурно-оздоровительные мероприятия, спорт.

В последние десятилетия создана законодательная и нормативная база для реабилитации и социальной адаптации инвалидов. Усовершенствована работа реабилитационных служб в здравоохранении [4,6,16]. Много работ посвящено реабилитационному направлению работы федеральных учреждений медико-социальной экспертизы, социальной защиты населения и системы образования и их межведомственному взаимодействию [1,2, 11,13,14,19].

Малодоступна инвалидам пока социально-психологическая реабилитация, а без коррекции трудонаправленности невозможна в ряде случаев профессиональная реабилитация. Именно последняя является важнейшей составляющей комплексной реабилитации инвалидов, облегчая интеграцию инвалидов в общество, позволяя повысить уровень жизни инвалидов и

их семьи, добиться экономической независимости, что способствует обеспечению равных возможностей с другими членами общества.

К сожалению, самые большие сложности возникли в нашей стране с времени «перестройки» в вопросах профессиональной реабилитацией инвалидов. Л.А. Карасаева, А.А. Свинцов (2010) [8] при анализе форм отчетов службы занятости населения (СЗН) РФ за 1995-2007 г. г. отмечают, что если в 1995 г. было зарегистрировано в СЗН страны 47,8 тыс. инвалидов — 1,46% от всех безработных, то в 2007 г. число инвалидов достигло 153,7 тыс. человек, доля их возросла до 8,61%. Однако доля трудоустроенных инвалидов с 2003 г. (было 69,2%) ежегодно значительно снижалась, в 2007 г. она стала только 34,3%, т.е. уменьшилась более чем в 2 раза. При этом потребность в квотируемых рабочих местах за 2005-2007 гг. выросла в 2,5 раза.

Мнение, что для создания рабочих мест для инвалидов нужны большие финансовые затраты ошибочно. Генеральный директор Центра социального проектирования РАЕН С.Н. Кавокин (2008) [7] приводит данные исследования в США: 69% инвалидов не нуждаются в специальных условиях для выполнения своих служебных обязанностей, только в 17% случаев трудоустройства инвалидов создание специальных условий обходится от 501 до 1000 долларов США. И лишь в 13% эти затраты превышают 1000 долларов США. Трудоустройство инвалидов позволяет увеличить налоговые поступления в бюджет, компенсировать дефицит рабочей силы на рынке труда, т.е. экономически выгодно. Самый большой ущерб от заболевания, приведший к инвалидности, вызван как раз невыпущенным валовым внутренним продуктом.

Создание безбарьерной окружающей среды, доступности физического, социального, культурного окружения, учреждений здравоохранения и образования, а также информации и связи относится к числу приоритетных задач государства по обеспечению равных возможностей инвалидам, позволяющим им в полной мере пользоваться всеми правами человека и основными свободами [15].

С учетом необходимости России ратифицировать Конвенцию ООН (2006 г.) о правах инвалидов [9] и внедрения в связи с этим Международной классификация функционирования (2001) (МКФ) [21] в практику медико-социальной экспертизы следует говорить о достижении «синдрома социальной компенсации» инвалида [20]. Большое значение в таком понимании социальной реабилитации имеют социально-средовая и социально-бытовая адаптации. В России в этом направлении многое делается по созданию необходимых условий для беспрепятственного доступа инвалидов к объектам инженерной, транспортной, социальной инфраструктур, а также по социально-бытовой адаптации путем обеспечения необходимыми техническими средствами реабилитации.

Таким образом, приоритетом следует считать медицинскую реабилитацию, которая при ее успехе позволит предотвратить инвалидность, или даже уже у ставшего инвалидом гражданина снизит тяжесть ограничений жизнедеятельности. Причем медицинская реабилитация еще до развития инвалидности должна сочетаться с профессиональной реабилитацией, которая осуществляется по рекомендации врачебной комиссии и заключается в рациональном трудоустройстве, профессионально-производственной адаптации, профессиональной ориентации и обучении больных молодого возраста. Это предотвратит прогрессирование заболевания, временную нетрудоспособность и инвалидизацию. И только при невозможности или неэффективности медицинской реабилитации следует говорить об адаптации к инвалидности.

Новым этапом социальной реабилитации и интеграции инвалидов Иркутской области будет реализация долгосрочной целевой программы «Доступная среда для инвалидов на 2011-2015 годы».

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева О. С. Организационные и методические основы формирования и развития государственной службы реабилитации инвалидов в Российской Федерации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2002. — 52 с.
2. Андреева О. С. Формирование и реализация индивидуальной программы реабилитации инвалида // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. — 2003. — №1. — С. 67-75.
3. Боголюбов В. М. Медицинская реабилитация или восстановительная медицина // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2006. — №1. — С.3-1.
4. Вялков А.И., Разумов А.А., Бобровницкий И.П. Восстановительная медицина как новое направление в науке и практике здравоохранения. 2003. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.minzdrav-health.ru/php/content.php?id=276>. Загл. с экрана.
5. Давыдкин Н.Ф. Медицинская реабилитация, восстановительная медицина — это что? // Нелекарственная медицина. — 2007. — №1. — С. 4-11.
6. Данилова Н.В. Совершенствование организации восстановительного лечения и реабилитации работающего населения // Здравоохранение Российской Федерации. — 2009. — №4. — С.23-26.
7. Кавокин С.Н. Профессиональная реабилитация инвалидов в России. [Электронный ресурс]: Рубрика: Журнальный клуб Интелрос «Индекс» 13 августа 2008 №28. — Режим доступа: http://www.intelros.ru/readroom/index/28_08_2008/2588-professionalnaja-reabilitacija.html. Загл. с экрана.
8. Карасаева Л.А., Свинцов А.А. Основные показатели деятельности службы занятости населения по профессиональной реабилитации инвалидов в Российской Федерации // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 2010. — №4. — С. 36-39.
9. Конвенция о правах инвалидов: резолюция Генеральной ассамблеи ООН №61/106 от 13.12. 2006. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.un.org/russian/document/document/convents/disability.html>.
10. Концепция совершенствования государственной системы медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов Опубликовано на сайте 03/03/2011 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/handicapped/3>. Загл. с экрана.
11. Лаврова Д.И. и др. Оценка содержания и уровня реабилитационного потенциала при различных заболеваниях // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 2004. — №3. — С.10-14.
12. Ожегов С.И., Шведова Н.Ю. Толковый словарь русского языка (онлайн версия). [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.classes.ru/all-russian/russian-dictionary-Ozhegov-term-29842.htm>. Загл. с экрана.
13. Пузин С.Н. Принципы реабилитации инвалидов в Российской Федерации // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 2008. — №3. — С.3-4.
14. Пузин С.Н., Кешоков Р.Х., Лантева А.Е. Оценка эффективности реабилитации инвалидов // Материалы научно-практической конференции «Современные проблемы медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов». — М., 2008. — С. 25-26.
15. Пузин С.Н., Чикинова Л.Н., Азаров А.В. Инвалид и общество: пути взаимопонимания // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. — 2010. — №1. — С.11-14.
16. Разумов А.Н. Восстановительная медицина — новое направление медицинской науки и практического здравоохранения // Вестник восстановительной медицины. — 2006. — №3 (17). — С. 4-6.
17. Российская энциклопедия по охране труда. — 2-е изд., перераб. и доп. — В 3 т. Т. 3: С—Я. — М.: Изд-во НЦ ЭНАС, 2007. — 400 с.
18. Свистунова Е.Г. Концептуальные понятия о медико-социальной реабилитации инвалидов в России // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 2003. — №3. — С.3-6.
19. Свистунова Е.Г. Организационно-методические и социально-правовые аспекты медико-социальной реабилитации инвалидов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004. — 54 с.
20. Смычек В.Б. «Синдром социальной компенсации» как внедрение МКФ в медико-социальную экспертизу граждан республики Беларусь // Реабилитационная помощь. — 2010. — №1. — С. 30-34.
21. International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF. — Geneva: World Health Organization, 2001. — 299 p.

Информация об авторах: 664049, Иркутск, м-н Юбилейный, 100, корпус ГИУВа, кафедра медицинской экспертизы. Тел. (3952)33-33-41, с.8-914-882-97-55, E-mail: petrunkoirina@mail.ru
Петрунько Ирина Леонидовна — заведующий кафедрой, к.м.н., доцент

© САВЧЕНКОВ М.Ф., ЕФИМОВА Н.В., РУКАВИШНИКОВ В.С. — 2011
УДК: 616.441-006.5-036.2:55(470.57)

ПРОБЛЕМЫ РЕГИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ НАСЕЛЕНИЯ СИБИРИ

Михаил Федосович Савченков¹, Наталья Васильевна Ефимова², Валерий Степанович Рукавишников²
(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей гигиены, зав. — д.м.н., акад. РАМН, проф. М.Ф. Савченков; ²Ангарский филиал Восточно-Сибирского научного центра экологии человека Сибирского отделения РАМН, директор — член-кор. РАМН, д.м.н., проф. В.С.Рукавишников)

Резюме. В лекции представлены следующие вопросы: особенности региональной патологии, приоритетные факторы, патологию, вызванную природными и антропогенными факторами; формирование здоровья коренных и малочисленных народов Севера и Сибири.

Ключевые слова: региональная патология, заболеваемость, болезненность, здоровье населения Сибирь, Север, коренное и пришлое население.

THE PROBLEMS OF REGIONAL PATHOLOGY OF THE POPULATION OF SIBERIA

M.F. Savchenkov¹, N.V. Efimova², V.S. Rukavishnikov²
(¹Irkutsk State Medical University, ²Angarsk Branch of East-Siberian Scientific Centre of Human Ecology, Siberian Branch of RAMS)

Summary. The following questions: the features of regional pathology; priority factors; pathology, caused by natural and anthropotechnogenic factors; forming of health of native and smaller peoples of the North and Siberia have been presented in the lecture.

Key words: regional pathology, incidence, morbidity, health of the population, Siberia, North, native and stranger population.

Характеристика заболеваемости населения отдельных регионов Иркутской области по отношению к среднеобластному уровню

Таксоны	Дети		Подростки		Взрослые		Все население	
	Болезненность	Первичная заболеваемость	Болезненность	Первичная заболеваемость	Болезненность	Первичная заболеваемость	Болезненность	Первичная заболеваемость
Первая	116,1	120,9	114,3	116,0	116,4	113,0	157,8	155,9
Вторая	79,2	65,4	87,8	82,2	69,9	73,0	74,4	72,5
Третья	70,7	68,3	62,3	62,5	66,4	79,5	68,7	76,9
Четвертая	76,5	76,6	78,5	78,7	72,4	77,9	74,5	79,6
Показатель по области	2008,7	1523,5	1684,9	1055,5	127,1	618,3	1427,1	900,8

В современных условиях особое значение приобретает познание закономерностей формирования здоровья населения, оценка происходящих сдвигов и определение тенденций, выявление региональных и местных проблем в здоровье и обуславливающего их спектра факторов, включающего природные и антропогенные особенности окружающей среды, уровень социально-экономического развития, образа жизни и поведения (в т.ч. демографического) населения. Как указано в материалах ВОЗ, в целом в глобальной отчетности о показателях здоровья основное внимание уделяется средним показателям по стране, однако не менее важны данные о распределении показателей здоровья внутри страны и по подгруппам населения. Эксперты отмечают, что именно такие данные позволяют выявить неравенство в отношении здоровья — несправедливые и предотвратимые различия его состояния и оказания услуг здравоохранения, которые обусловлены такими факторами как социально-экономическое положение, географическое местоположение, этническая принадлежность [14].

В медицинской литературе с конца XIX века среди всего многообразия заболеваний выделяют группу постоянно присутствующих на географической территории или в группе населения заболеваний, связанных с воздействием абиотических и/или биотических природных факторов, называемых эндемичной патологией. В настоящее время кроме этого выделяют региональную патологию, под которой понимают наиболее распространенные на определенной территории заболевания, связанные с действием как природных так и антропогенных (в том числе социальных) факторов.

Для выявления региональных особенностей патологии населения необходимо рассмотреть следующие вопросы: приоритетные факторы, формирующие здоровье населения; патологию, вызванную природными факторами; патологию, вызванную антропогенными факторами; патологию, вызванную их сочетанным влиянием; формирование здоровья коренных и малочисленных народов Севера и Сибири.

Факторы, формирующие здоровье населения.

Приоритетные факторы, влияющие на здоровье в условиях Севера:

— климато-географические, к которым относятся геофизические изменения геомагнитные возмущения, гравитация, космическая радиация и др.); нарушения фотопериодизма; метеофакторы (холод, резкие перепады температур и давления)

— техногенное загрязнение окружающей, в том числе производственной, среды, которое во многом определяется низкой самоочищающей способностью природных объектов (воды, почвы, атмосферного воздуха)

— социально-экономические, связанные с конфликтами на работе, переутомлением, плохими жилищными условиями, напряженность в семье и др.

Ранжирование вклада отдельных факторов в формирование здоровья населения, по данным ВОЗ, можно представить в виде ряда: образ жизни (более 50%), окружающая среда (25-30%), наследственность (20-25%), уровень здравоохранения (5-10%). Однако вклад отдельных факторов в формирование здоровья населения Иркутской области отличен среднего популяционного распределения, представленного в материалах ВОЗ. В нескольких работах [9,15] было показано, что около 8% вариаций заболеваемости населения промышленных центров Иркутской области связаны с социальными условиями, до 10% — с обеспеченностью населения медицинской помощью, от 22 до 35% — с химическим загрязнением окружающей среды, прочее приходится

на образ жизни. Мультифакториальный характер формирования здоровья и достаточно сложная иерархическая структура управления в системе здравоохранения с неизбежностью приводят к их декомпозиции и необходимости анализа по двум измерениям: «дисциплинарному» и «территориальному». При гигиенической диагностике санитарно-эпидемиологического благополучия на крупных административных территориях нельзя не использовать основные принципы пространственного подхода. Концепция неразрывной связи между природными и антропогенными системами неоднократно обсуждалась многими учеными в рамках различных научных дисциплин (медицина, география, геоэкология, физика, социология, информатика, нелинейная динамика, синергетика и др.).

В результате кластерного анализа комплекса медико-экологических и социально-экономических показателей на территории Иркутской области сформированы условно четыре таксона: первый, включающий 8 административных территорий, в числе которых 6 городов с численностью населения свыше 100 тыс. человек (общее население в этой группе составляет 1615,4 тыс. человек или 62,5% от общей численности населения области); второй представлен 7 промышленно-аграрными территориями с общим числом жителей 502 тыс. человек (19,4% от всего населения области); третий объединил 9 административных территорий с преимущественно аграрным производством с населением 330 тыс. человек; четвертый состоит из 7 районов, тяготеющих к северной зоне области, с численностью населения 135 тыс. человек.

По болезненности различие между аграрными и промышленными группами территорий для детского населения составляло 45,4%, подросткового — 35,8, взрослого — 50% (табл.1). Различие показателей по первичной заболеваемости для детского и подросткового населения были близки (52,6 и 53,5% соответственно), а для взрослого достигало 79%. В структуре заболеваемости 1-ое место занимают заболевания верхних дыхательных путей (бронхиты, эмфизема, астма, ларингиты, фарингиты и др.). Показатели болезненности составляли у детей 10,4; у взрослых 5,4 случаев на 1000 населения. Болезни органов дыхания превышали среднеобластной показатель только у населения промышленных центров — на 11,7% среди детей и на 11,2% у взрослых. Заболевания нервной системы, входящие в число «болезней экологического риска» имели более высокий показатель у населения крупных городов и промышленных центров. Так у детей зарегистрировано 72,8 случая на 1000 населения (среднеобластной показатель — 48,4‰), у взрослых — 62,6‰ в первой группе территорий (среднеобластной — 52,6‰).

Остановимся более подробно на различной значимости отдельных классов болезней в структуре потерь популяционного здоровья (табл. 2). По средним за пять лет показателям среди причин смертности всего населения первые ранги имели болезни органов кровообращения (50,3%), травмы, отравления и несчастные случаи (15,8%), злокачественные новообразования (12,5%). Структура причин смертности трудоспособного населения иная, на первое место вышли травмы, отравления и несчастные случаи, составляющие 33,4%. Рассматривая причины первичной инвалидности, выявлено, что для населения Иркутской области наибольшую значимость как для детей, так и для взрослых имели болезни органов кровообраще-

Таблица 2 Структура основных причин потерь здоровья населения Иркутской области, %

Причины	Смертность		Первичная инвалидность		Первичная заболеваемость		
	Все население	Трудоспособное	Взрослые	Дети и подростки	Взрослые	Дети	Подростки
Болезни системы кровообращения	50,3(1)	28,0 (2)	35,0 (1)	40,0 (1)	5,4 (8)	0,3 (15)	0,9 (13)
Травмы, отравления, несчастные случаи	15,8 (2)	33,4 (1)	8,4 (4)	23,7 (3)	17,8 (2)	5,6 (3)	9,9 (2)
Злокачественные новообразования	12,5 (3)	10,5 (3)	16,8 (2)	29,8 (2)	1,9 (14)	0,2 (16)	1,9 (14)

Примечание: в скобках указан ранг класса болезней в структуре. ния (35,0% — у лиц старше 18 лет, 40,0% — у лиц в возрасте от 0 до 18 лет) и злокачественные новообразования (29,8 и 16,8%, соответственно).

Высокая распространенность неправильного и нерационального питания, приводит к нарушениям роста и развития организма, в результате чего более 30 процентов населения Российской Федерации имеет дефицит веса и такая же доля страдает от его избытка. Среди школьников Иркутской области доля лиц с избытком массы тела составляет от 8 до 22%, с дефицитом — от 4 до 23%. С последние 10 лет выявлена выраженная тенденция роста алиментарно зависимой патологии во всех возрастных группах населения. Динамика первичной заболеваемости детского населения характеризовалась стабильным уровнем болезней органов пищеварения, при этом за период 2005-10 годы относительно показателя за 2000-05 гг статистически значимо возросли: сахарный диабет (в 1,3 раза), анемия (в 1,2 раза) и ожирение (в 1,6 раза).

Анализируя корреляционные связи алиментарно зависимой заболеваемости детского и подросткового населения и уровня потребления различных продуктов в Иркутской области, установили следующее. Между заболеваемостью эндокринной системы и потреблением мяса, молока существует обратная статистически значимая зависимость у подростков ($r_{xy} = -0,97$, $p < 0,01$; $r_{xy} = -0,69$, $p < 0,05$), у детей статистически значима выявленная связь лишь с потреблением мяса ($r_{xy} = -0,63$, $p < 0,05$). Укажем, что в наиболее неблагоприятные по социально-экономической обстановке годы зарегистрирован рост заболеваемости органов пищеварения, и снижение потребления мяса, молока, яиц. За последние 10 лет показатель распространенности патологии органов пищеварения среди детского и подросткового населения продолжает увеличиваться в 1,5-3,4 раза в ряде районов Иркутской области: Катангском, Усть-Кутском, Усольском, Зиминском, Балаганском, Черемховском, Заларинском районах. Указанные районы относятся в настоящее время к экономически депрессивным, характеризуются повышенным уровнем безработицы, низкими заработными платами. Рост потребления сахара и кондитерских изделий в Иркутской области сопровождался увеличением заболеваемости ожирением, сахарным диабетом среди детей ($r_{xy} = 0,92$, $p < 0,01$; $r_{xy} = 0,76$, $p < 0,01$, соответственно) и подростков (статистически значимая зависимость между заболеваемостью ожирением и потреблением сахара $r_{xy} = 0,85$, $p < 0,01$).

На примере городов рассмотрим сочетанное влияние химического загрязнения и прочих факторов на заболеваемость детского и подросткового населения. Распространение аллергии с эпидемиологической быстротой выдвинуло на первый план, как исключительную, наиболее значимую причину роста — изменение среды обитания [3,11]. При этом качество среды обитания рассматривается в широком смысле и включает химические и биологические свойства атмосферного и внутрижилищного воздуха, продуктов питания и т.д. [18]. На фоне отягощенной наследственности воздействие аэрополлютантов действительно приводит к повышенному риску развития аллергических заболеваний [21]

В Иркутской области распространенность бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР) у детского и подросткового населения увеличилась за 10 лет в 2-2,5 раза [1]. Результаты аллергологического осмотра свиде-

тельствуют, что частота аллергопатологии среди подростков промышленных центров выше, чем по данным официальной статистики. Вклад наследственности, условий и образа жизни в формирование аллергопатологии оценивался в целом для когорты подростков промышленных центров. Установлено, что относительный риск развития АР и БА у подростков, родители которых болели когда-либо аллергическими заболеваниями, в 7,9 раз выше, чем у школьников с неотягощенным анамнезом, 95-процентный доверительный интервал составил 4,5-10,0. Следует отметить, что этиологическое значение в формировании аллергопатологии имеют не только семейная и личная атопия, но и уровень загрязнения атмосферного воздуха. Выявлены связи распространенности аллергического ринита среди детей и подростков и суммарного загрязнения атмосферного воздуха ($r_{xy} = 0,64$, $p < 0,05$), концентрации формальдегида (в Ангарске $r_{xy} = 0,85$, $p < 0,01$; в Саянске $r_{xy} = 0,71$, $p < 0,05$). Только в Ангарске выявлена зависимость АР от содержания фенола ($r_{xy} = 0,78$, $p < 0,01$), никеля ($r_{xy} = 0,66$, $p < 0,05$), хрома ($r_{xy} = 0,85$, $p < 0,01$). Большой вклад в формирование респираторной аллергопатологии вносит активное и пассивное курение, увеличивая относительный риск в 4-6 раз.

Совокупное влияние йоддефицита, струмогенных факторов, химического загрязнения, воздействующего в целом на организм, может превышать компенсаторные возможности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, приводя к изменению функции щитовидной железы. Согласно отчетной форме №63 «Сведения о заболеваниях, связанных с микронутриентной недостаточностью», средний показатель впервые выявленной патологии щитовидной железы среди населения Иркутской области составил 734,2 случаев на 100 тысяч населения. За последние годы наблюдается достоверное снижение уровня заболеваний щитовидной железы, за исключением тиреотоксикозов и тиреоидитов. Так, у населения Иркутской области показатели первичного тиреотоксикоза и тиреоидита увеличились на 13,6 и 16,6% соответственно. Особенно выражена негативная реакция у детей, заболеваемость многоузловым зобом увеличилась на 271%, субклиническим гипотиреозом — на 250%, тиреоидитом — на 222%.

Проведенное в Ангарском филиале ВСНЦ СО РАМН лонгитудинальное исследование показало, что средние значения содержания гормонов у обследованной когорты детей промышленных центров не превышали пределов нормативных величин. Однако, индекс тканевого превращения Т4/Т3 у детей г. Ангарска имел более высокие значения, а коэффициент Т3/ТТГ более низкие, чем у детей других населенных пунктов. У детей г. Шелехова, напротив, наблюдалось снижение индекса Т4/Т3 и повышение Т3/ТТГ. При первичном обследовании доля лиц с отклонениями содержания гормонов в сыворотке крови среди детей промышленных центров составляла $55,0 \pm 2,4\%$, а при повторном — $18,3 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$). Экскреция йода у детского населения в промышленных центрах соответствовала средней степени тяжести йодной недостаточности и составляла $0,33$ мкмоль/дм³, у детей контрольной группы — $0,52$ мкмоль/дм³ ($p < 0,05$). Около 30% детей всех промышленных городов имели лёгкую форму йоддефицита, тяжёлая форма обнаружена у 6-9% обследованных. Выделить микроэлемент, избыток или недостаток которого играл бы основную роль в развитии диффузного увеличения щитовидной железы (ДУЩЖ) неравномерно, поскольку большее значение имеет дисбаланс элементов, что и подтверждается индивидуальными расчетами балансового отношения «йод/микроэлемент». Выявлена корреляция выведения с мочой элементов: йод-фтор и йод-ртуть ($r_{sp} = -0,9$) и йод-формальдегид ($r_{sp} = -0,8$). Наблюдаемые изме-

нения (в пределах физиологических показателей) уровней гормонов в условиях природного йоддефицита представляют собой естественные защитные проявления адаптации без морфологического изменения железы. Известно, что чужеродные для организма химические соединения, действующие в ранние периоды онтогенеза, могут приводить к нарушению гормон-рецепторных взаимоотношений, искажению регуляции процессов развития и эндокринно-метаболическим изменениям [6,10,17]. Изменение показателей липидного, белкового обменов сопровождалось как появлением, так и исчезновением сдвигов в зависимости от возраста и наличия ДУЩЖ. Наблюдаемое значительное распространение (в 37-47% случаев) среди школьников, независимо от пола, состояния функционального напряжения сердечно-сосудистой системы, свидетельствовало о развитии у них элементов первичного стресса. Нарастание напряженным механизмом адаптации при ДУЩЖ от воздействия загрязнения подтверждалось индексом физиологических измерений и гемодинамическим показателем. Оценка вариабельности ритма сердца у детей с легким и средним уровнем йоддефицита позволила выявить ряд особенностей. Для значительной доли детей (32,8%) характерна «приподнятая» спектрограмма, что может отражать чрезмерно высокую активность всех отделов регуляции вследствие гормональных и метаболических сдвигов и их разбалансировку [8].

К числу экологически обусловленной патологии относят болезни Минамата, итай-итай, флюороз и другие [22]. Они регистрируются на территориях, характеризующихся выраженным влиянием факторов, обладающих специфическим воздействием. Территория, прилегающая к Братскому водохранилищу, является зоной риска в связи с длительным воздействием техногенной ртути на объекты окружающей среды и население. Наиболее серьезные нарушения здоровья, обусловленные воздействием ртути, наблюдаются у работающих в контакте с парами металлической ртути. В исследованиях института Геохимии СО РАН указывается, что после закрытия цеха — источника ртути произошло некоторое снижение содержания токсиканта в воде, пахотных угодьях, донных осадках, рыбе [5]. Результаты лабораторных наблюдений, проведенных с нашим участием, показали аналогичные результаты [16]. Периодичность поступления в пищу рыбы из Братского водохранилища и доля ее в ежедневном рационе у жителей села выше, чем у жителей города Усолье-Сибирское, вследствие этого, коэффициент опасности у отдельных групп сельских жителей оценивается как высокий, у горожан — как приемлемый. Концентрация ртути в моче превышает фоновый уровень у 77,9% обследованных, а допустимый — у 10,5%. При медицинском обследовании населения отмечаются некоторые признаки, входящие в симптомокомплекс отравления метилртутью. Наиболее характерно выявление у детей маркеров нарушения выделительной функции почек: протеинурия, гематурия, наличие солей. Установлено, что изменение размеров щитовидной железы имеют 24,3% детей, что может быть следствием не только природного дефицита йода, но и действия ртути. Психофизиологическое обследование показало, что среди экспонированного населения повышен уровень личностной тревожности при относительно низкой ситуативной тревожности, снижены кратковременная и долговременная память у 60-89,3 % обследованных на экспонированной территории [7].

Зонирование территории Сибири и Севера по неблагоприятности климатических условий можно провести следующим образом: комфортная, прекомфортные, гипо-

комфортные, дискомфортные, экстремальные. Большая часть населения Сибирского и Дальневосточного федеральных округов проживает в условиях, которые нельзя назвать оптимальными. Длительное воздействие внешних факторов приводит к изменению функциональных и морфологических параметров, создавая «экологический портрет» человека [2]. В связи с этим на территории Сибири и Севера, сформировались два морфотипа: жителей севера, где условия являются дискомфортными и экстремальными и жителей Сибири, условия проживания которых относятся к гипоконфортным. Формирование морфотипа коренных и малочисленных народностей, проживающих на Севере, зависит от единых генотипически обусловленных механизмов адаптации к экстремальным условиям среды, позволивший закрепить годовые ритмы поведения и социальной активности. В отличие от северян у народностей Сибири имеются специфические отличия в связи с меньшим влиянием менее экстремальных (дискомфортных) условий среды и обусловленные вкладом древнего европеоидного компонента в генофонд современных этносов [13]. У коренных жителей Севера, придерживающихся традиционных типов питания с преимущественным употреблением белково-жировой северной пищи, отмечаются достоверно меньшие проявления дизадаптивных расстройств со стороны основных гомеостатических систем в сравнении с коренными жителями, питающимися «цивилизованной» пищей. Жители Севера, не придерживающиеся требований северного типа метаболизма, более подвержены дизадаптивным и патологическим расстройствам сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, дыхания, мочевыделительной системы, ЛОР-органов, иммунной и эндокринной систем [4,19].

Особенности формирования здоровья пришлого населения на Севере. Исследования В.П. Казначеева, В.И. Хаснулина, В.С. Рукавишниковой и других показали, что среди пришлого населения Севера лишь 4% взрослых можно считать условно здоровыми. Интересно отметить, что возможность адаптации к экстремальным условиям Севера зависит от возраста переезда на Север [12,19]. Так при переезде в 20-29 лет максимальное адаптивное напряжение наблюдается через 3года, затем через 7-8 лет, 10лет, 15-18 лет, затем стабильно увеличивается заболеваемость и формируется хроническая патология. Если возраст приехавших составлял 30-39 лет, то хронизация нарушений здоровья происходит уже через 10 лет, а у лиц, прибывших на Север в 40-49 лет, — уже через 7-8 лет. Данные закономерности, выявляемые на популяционном уровне, связаны с формированием у пришлого населения так называемого «северного стресса». Снижение устойчивого состояния функционирования систем организма у жителей высоких широт наступает на 8-10 лет раньше, чем у лиц, проживающих в средней полосе России, что приводит к сокращению средней продолжительности жизни на 10-15 лет [12,20].

Таким образом, знание особенностей формирования патологии, характерной для каждого региона, необходимо для врача любой специальности, так как позволяет решать насущные задачи по сохранению здоровья населения. Превентивное выявление оптимальных районов для проживания человека, знание «мишеней» негативного воздействия природных и антропогенных факторов, дает возможность планировать ресурсы здравоохранения и комплексные профилактические меры, определить противопоказания к перемещению лиц на территории нового освоения, прогнозировать развитие медико-демографической и социальной ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абраматец Е.А., Ефимова Н.В.* Распространенность аллергического ринита у детского и подросткового населения центров химической промышленности // *Здравоохранение РФ.* — 2011. — №1. — С.43-45.
2. *Агаджанян Н.А., Никитюк Б.Н.* От учения П.К. Анохина о функциональных системах к современной интегративной экологии и медицине // *Вестник РАМН.* — 1999. — №6. — С.15-20.
3. *Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н.* Бронхиальная астма и аллергический ринит: фармакоэпидемиологический анализ сочетанной патологии // *Российский алергологический журнал.* — М., 2005. — №3. — С.45-49.
4. *Бойко Е.Р.* Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере. — Екатеринбург, 2005. — 190 с.
5. *Бутаков Е.В., Коваль П.В., Калмычков Г.В.* Ртуть в затопленных почвах водохранилищ Ангарского каскада ГЭС, Восточная Сибирь // *Проблемы ртутного загрязнения природных и искусственных водоемов, способы его предотвращения и ликвидации.* — Иркутск, 2000. — С. 15.
6. *Карчевский А.Н., Маторова Н.И., Прусакова А.В. и др.* Взаимосвязь экологических факторов и йоддефицита у детей

промышленных центров Байкальского региона // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2004. — №3. — С.148-152.

7. Дьякович М.П., Ефимова Н.В. Некоторые психологические особенности лиц, подвергающихся воздействию малых уровней металлической ртуты // Гигиена и санитария. — 2007. — №2. — С.66-68.

8. Ефимова Н.В., Маторова Н.И., Катунская О.Ю. Характеристика нейрогуморальной регуляции у детей с йодной недостаточностью // Медленные колебательные процессы в организме человека. Теоретические и прикладные аспекты нелинейной динамики в физиологии и медицине. Сб. научных трудов IV всерос. симпозиума. — Новокузнецк, 2005. — С.134-137.

9. Ефимова Н.В. Оценка медико-социального и экономического ущерба, связанного с техногенным загрязнением атмосферного воздуха // Гигиена и санитария. — 2006. — №5. — С. 20-22.

10. Йод в Сибири / Под ред. М.Ф.Савченкова, В.И. Селятицкой. — Новосибирск, 2004.

11. Мамчик Н.П., Платунин А.В. Загрязнение атмосферного воздуха и здоровье населения крупного промышленного центра. // Здоровоохранение Российской Федерации. — М., 2008. — №1. — С.39-40.

12. Манчук В.Т., Надточий Л.А. Показатели состояния здоровья населения Красноярского края, коренных малочисленных народов Севера и пришлого населения Норильского района. — Красноярск, 2009.

13. Манчук В.Т., Надточий Л.А. Состояние и формиро-

вании здоровья коренных малочисленных народов Севера и Сибири. — Красноярск, 2008.

14. Мировая статистика здравоохранения 2010г. ВОЗ // <http://www.who.int/en/>

15. Моделирование и оценка состояния медико-эколого-экономических систем / Под ред. В.А. Батурина. — Новосибирск, 2005.

16. Рукавишников В.С., Ефимова Н.В., Коваль П.В. и др. Медико-биологические проблемы ртутного загрязнения территории Иркутской области // Бюл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН — 1998. — №2(8). — С.17-18.

17. Скальный А.В. Микроэлементы человека (диагностика и лечение). — М., 2001. —

18. Факторы окружающей среды: опыт комплексной оценки / Под ред. В.С.Рукавишникова. — Иркутск, 2010.

19. Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Экологически обусловленный северный стресс (синдром полярного напряжения)// Проблемы здравоохранения и социального развития арктической зоны России / Под ред. Г.Н. Дегтевой. — М.: Paulsen, 2011. — Т.6 472 с. — С.59-83.

20. Четчикова И.И. Особенности процессов старения трудоспособного населения на Севере: автореф. дисс. канд. мед. наук. — Новосибирск, 2007. — 25 с.

21. Brunekreef B., Holgate S.T. Air pollution and health. // Lancet. — 2002. — №360, Vol.9341. — P. 1233-1242.

22. Brooks S.M., Gochfeld M., Herzstein J., et al. Environmental medicine. — Mosby Co. St. Louis., 1995. — 780p.

Информация об авторах: Савченков Михаил Федосович — академик РАМН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой; Ефимова Наталья Васильевна — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией, e-mail: medecolab@inbox.ru; Рукавишников Виктор Степанович — член-корр. РАМН, д.м.н., профессор, директор

РЕЦЕНЗИЯ

РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ Б.И. КУЗНИКА «КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ» (ЧИТА, 2010)

Широкая распространённость тромбозов различного происхождения в популяции обуславливает высокую сердечно-сосудистую смертность, стойкую и временную утрату трудоспособности и резкое снижение качества жизни больных. Все эти факторы делают актуальным изучение клеточных и молекулярных механизмов регуляции сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, процесса свёртывания крови и фибринолиза.

Именно этим вопросам посвящена недавно вышедшая из печати монография заслуженного деятеля науки Российской Федерации, лауреата нескольких отечественных и международных премий, профессора Б.И. Кузника, на протяжении многих десятилетий изучающего проблемы гемостаза в физиологии и при патологии, являющегося одним из основоположников отечественной гемостазиологии.

Объёмный труд автора подробным образом раскрывает ключевые направления исследования гемостаза и состояния научной мысли на сегодняшнем этапе. Отдельно автором рассматриваются роль в гемостазе сосудистой стенки, особенно интересна интеграция современного понимания эндотелиальной дисфункции и состояния системы гемостаза. Особая глава посвящена тромбоцитам, их рецепторному аппарату, функциям, а также возможностям искусственной замены тромбоцитов. Очень подробно изложены вопросы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Большое внимание автором уделено процессу свёртывания крови, фибринолизу, роли других форменных элементов (эритроцитов, лейкоцитов) в процессе гемостаза, пониманию свойств врождённого и приобретённого иммунитета применительно к процессам свёртывания, а также роли центральных и периферических механизмов регуляции системы гемостаза.

Практически не рассматривается в отечественной литературе тема взаимодействия свёртываемости крови и лимфы, в книге профессора Б.И. Кузника этому вопросу посвящена отдельная глава. Причём здесь с позиции патофизиологии рассматриваются отдельные, очень важные клинические ситуации: применение антикоагулянтов прямого действия («инъекции гепарина»), иммобилизация, ожоги, краш-синдром, цирроз печени и т.д. Результаты собственных исследований автора и данных литературы показывают тесную связь между элементами единой транспортной системы (кровь, лимфа, тканевая жидкость).

Совершенно новые факты изложены автором в последней главе книги, получившей название «Патогенетические механизмы тромбгеморрагического синдрома и диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови». Тромбгеморрагический синдром рассматривается как общебиологическая реакция на действие физиологических и патологических раздражителей, приводящих к гиперкоагуляции. Делается вывод о целесообразности применения в данных ситуациях рекомбинантных антикоагулянтов (ципротина и дротегонин-альфа).

Б.И. Кузник иллюстрирует научный материал интересными историческими фактами, оживляющими сухой язык науки и подчёркивающими энциклопедичность знаний автора, основная часть монографии — это данные собственных научных исследований системы гемостаза на экспериментальных моделях и в клинике.

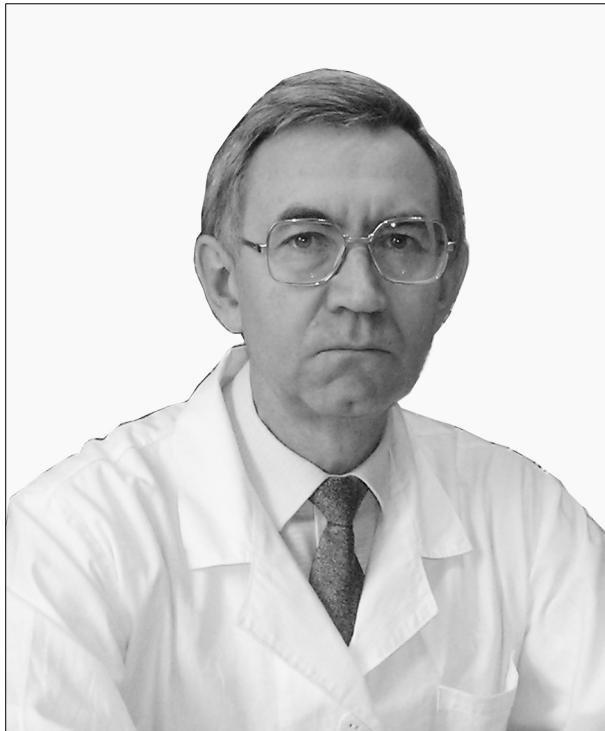
Полагаем, что новая книга Б.И. Кузника обречена на успех среди специалистов по проблемам гемостаза, патофизиологов, гематологов, биологов, врачей различных клинических специальностей, аспирантов и научных работников.

Проф. И.Ж. Семинский, д.м.н. А.Н. Калягин

ЮБИЛЕИ

САЙФУТДИНОВ РАФИК ГАЛИМЗЯНОВИЧ
(К 60-летию со дня рождения)

SAJFUTDINOV RAFIK GALIMZIANOVICH
(To the 60th anniversary since birthday)



25 ноября 2011 г. исполнилось 60 лет со дня рождения и 36 лет научной, практической, педагогической и общественной деятельности одному из ведущих терапевтов страны, доктору медицинских наук, профессору, член-корреспонденту Академии наук высшей школы и ЕАМН, заведующему кафедрой терапии Казанской государственной медицинской академии Рафику Галимзяновичу Сайфутдинову.

Рафик Галимзянович Сайфутдинов родился 25 ноября 1951 г. в г. Казани в семье военнослужащего. Окончив школу в г. Иркутске, в 1969 г. поступил на лечебный факультет Иркутского государственного медицинского института (ИГМИ). После завершения учебы в институте в 1975, его практическая, научная и педагогическая деятельность связаны с кафедрой госпитальной терапии ИГМИ, руководимой академиком АМН СССР, заместителем председателя СО АМН СССР, профессором Константином Рафаиловичем Седовым и Иркутской областной ордена «Знак Почета» клинической больницы. С 1975-1976 гг. он врач-интерн вышеуказанной больницы, а затем до 1978 г. врач кардиоревматологического отделения. В 1979 г. — младший научный сотрудник академической группы академика АМН СССР К.Р. Седова. С 1979 г. ассистент кафедры госпитальной терапии ИГМИ, с 1987 г. — доцент, с 1991 г. — профессор этой же кафедры. В 1995-1999 гг. возглавляет кафедру внутренних болезней с курсами профпатологии, токсикологии и военно-полевой терапии Иркутского государственного медицинского университета.

В 1979 г. на базе Иркутской областной Ордена «Знак Почета» клинической больницы им была организована уникальная лаборатория электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) по исследованию парамагнитных центров в биологических тканях человека и их роли в патогенезе заболеваний и создано новое направление — ЭПР в медицине.

До 1999 г. он возглавлял лабораторию ЭПР, был членом Ученого Совета ИГМУ, НИИ хирургии ВСНЦ СО РАМН, членом Специализированных советов по защите кандидатских и докторских диссертаций ИГМУ, НИИ хирургии ВСНЦ СО РАМН и Иркутского ГИДУВа, ведущим экспертом по Государственной научно-технической программе «Здоровье населения России». Рафик Галимзянович был главным гастроэнтерологом и президентом гастроэнтерологической ассоциации Иркутской области, членом правления Ассоциации терапевтов Иркутской области, членом комиссии по аттестации врачей при Иркутском областном отделе здравоохранения, членом общества ISDE (International Society of Doctors for the Environment — Врачи за сохранение окружающей среды), ISEPR (International Society of Electron Paramagnetic Resonance — Международное общество по ЭПР), ESMRBM (European Society of Magnetic Resonance in Biology and Medicine — Европейское общество по Магнитному резонансу в биологии и медицине), членом редакционной коллегии «Сибирского журнала гастроэнтерологии и гепатологии» (г. Томск). По совместительству был заведующим научно-диагностического отдела НИИ хирургии ВСНЦ СО РАМН. Был консультантом в Монгольской Народной Республике.

В 1982 г. на конкурсе молодых ученых ему вручена первая премия ОК ВЛКСМ имени академика АН СССР М.К. Янгеля. В 1984 г. награжден нагрудным знаком «Изобретатель СССР».

В 1984 Рафик Галимзянович защитил кандидатскую диссертацию в ВКНЦ АМН СССР по теме «Исследование свободных радикалов крови и ее компонентов у больных ишемической болезнью сердца», а в 1990 г. докторскую диссертацию по теме «Парамагнитные центры биологических жидкостей человека и их диагностическая и патогенетическая роль при некоторых заболеваниях внутренних органов» в Томском медицинском институте.

С 1999 г. по настоящее время профессор Рафик Галимзянович Сайфутдинов заведует кафедрой терапии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России.

Им опубликовано 523 работы, из них 77 в международной печати. Рафиком Галимзяновичем выпущено 7 монографий, 27 учебно-методических пособий, получено 16 авторских свидетельств и патентов на изобретения и 23 рацпредложения. Он редактор четырех сборников: III ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицинского обеспечения при чрезвычайных ситуациях и катастрофах» (Иркутск, 1999); Республиканской научно-практической конференции, посвященной 300000000 тонны добычи нефти нефтяниками Татарстана «Роль и место методов реваскуляризации миокарда при острой коронарной патологии» (Альметьевск, 2007); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы в терапевтической практике» с международным участием (Казань 2010); Всероссийской научно-практической конференции «Казанская школа терапевтов», посвященной 235-летию со дня рождения М.Я. Мудрова» (Казань, 2011).

Профессор Р.Г. Сайфутдинов — член Ученого Совета КГМА, член диссертационных советов при Казанской государственной медицинской академии и Казанском государственном медицинском университете. Под его руководством выполнены три докторской и 24 кандидатских диссертаций.

Рафик Галимзянович является членом редколлегии журнала «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология» (г. Москва), «Сибирский журнал гастроэнтероло-

гии и гепатологии» (г. Томск), «Вестник современной клинической медицины» (г. Казань), «Синграальная хирургия» (г. Чебоксары).

Активную позицию ученый занимает и в общественной жизни Татарстана, являясь председателем общества гастроэнтерологов Республики Татарстан, главным гастроэнтерологом Минздрава Республики Татарстан и членом правления общества терапевтов Республики Татарстан, членом комиссии по аттестации врачей при Минздраве Республики Татарстан. С 2000 г. основную работу совме-

щает с должностью заместителя главного врача по НИР МСЧ ОАО «Татнефть», помогая растить научные кадры для районов Республики Татарстан.

Администрация Иркутского государственного медицинского университета, редакционная коллегия «Сибирского медицинского журнала», ученики и коллеги желают Рафику Галимзяновичу дальнейших творческих успехов в его педагогической, профессиональной и научно-исследовательской деятельности, а также крепкого здоровья и долголетия.

**ОКЛАДНИКОВ ВЛАДИСЛАВ ИВАНОВИЧ
(К 70-летию со дня рождения)**

**OKLADNIKOV VLADISLAV IVANOVICH
(To the 70th anniversary since birthday)**



Владислав Иванович Окладников родился 5 ноября 1941 г. в г. Иркутске. Его отец — юрист, работал судьей, адвокатом. Мать — врач-стоматолог, работала в поликлинике №3, лечила, в частности, сотрудников ИГМИ. В 1964 г. закончил с отличием лечебно-профилактический факультет Иркутского государственного медицинского института, а затем — клиническую ординатуру и аспирантуру при кафедре нервных болезней под руководством удивительного человека, настоящего профессора Хаима-Бер Гершоновича Ходоса. В 1969 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Система аммиак — глутаминовая кислота — глутамин в крови и цереброспинальной жидкости больных эпилепсией», а в 1985 г. в Ученом Совете 1-ого Московского ГМИ им. Сеченова — диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Катехоламинергические механизмы эпилепсии». В 1982 г. ему присвоено ученое звание доцента, а в 1989 г. — ученое звание профессора. С начала трудовой деятельности работал на кафедре нервных болезней ИГМИ ассистентом, затем доцентом. С 1981 года по август 2011 года возглавлял кафедру нервных болезней и клинику нервных болезней им. Х.-Б. Г. Ходоса, которые принял от профессора Е.М. Бурцева. Имеет высшую квалификационную категорию по специальности «Неврология». В списке научных работ 152 публикации, в том числе 5 монографий. Имеет авторское свидетельство на изобретение.

Пять его аспирантов, успешно защитили кандидатские диссертации.

В течение длительного времени В. И. Окладников был председателем координационного совета ИГМИ по медико-биологическим исследованиям в регионе строительства Байкало-Амурской железнодорожной магистрали. Неоднократно выезжал в составе научно-практических экспедиций ИГМИ в бамовские поселки.

В 1985-1987 годах был командирован врачом в Алжирскую Народно-Демократическую Республику. За успешную работу в этой стране был награжден Почетной грамотой Консульства СССР.

Много времени и труда В.И. Окладников посвятил проблеме эпилепсии. Он автор ряда монографий, посвященных актуальным проблемам неврологии: «Психовегетативный синдром и социальная адаптация» (1996), «Типология личности» (1997), «Типология и адаптационные состояния личности» (2000, 2001), «Деадаптация личности» (2004), «Личность и психосоматическая патология» (2005), «Личностно-соматическая дезинтеграция» (2007). Монографии отражают современные нейropsихологические данные о церебральных механизмах личности человека, содержат новый психометрический тест для изучения основных типов личности, позволяющий выделить границы психологической нормы и отклонений от нее. Тип личности рассматривается как высшая форма интеграционных процессов психики, как функциональная система социальной адаптации. Описаны адаптационные и дезадаптационные состояния личности и связанные с ними патопсихологические синдромы, представляющие интерес для специалистов различных профессий. Собственный соционический тип Владислав Иванович оценил как: логико-интуитивный интроверт (Аналитик, Робеспьер).

В 1981-1998 гг. профессор В.И. Окладников курировал студенческий научный кружок «Неврология». В это время в студенческом научном кружке, основанном в 1926 г., проводилась исследовательская работа по проблемам вегетативной патологии, сосудистых заболеваний головного мозга. Был научным руководителем хозяйственных работ на промышленных предприятиях Братска, Усть-Илимска, Усоля-Сибирского. На кафедре нервных болезней руководил выполнением комплексной бюджетной научно-исследовательской работы на тему «Актуальные вопросы профилактической и восстановительной неврологии». В. И. Окладников автор и соавтор многих методических рекомендаций, учебных пособий, в том числе пособий «Методика исследования неврологических больных» (2008) и «Лицевые боли» (2009).

Лечебно-профилактическая деятельность В. И. Окладникова направлена также на оздоровление студенческих коллективов г. Иркутска. В 2001 г. им проведена оценка состояния здоровья 1200 студентов вузов г. Иркутска, выявлена группа риска развития нейро-соматических расстройств, разработана комплексная педагогическая и психокоррекционная программы оздоровления студентов в процессе их обучения. Заказчиком этой работы была администрация Иркутской области.

В.И. Окладников является членом Ученых советов Иркутского государственного медицинского университета и лечебного факультета, заместителем председателя Областной ассоциации неврологов, членом Всемирной федерации неврологии, на высоком научном уровне проводит клинические конференции и заседания Ассоциации неврологов Иркутской области, с 1997 г. постоянно работает членом диссертационного совета по неврологии, членом аттестационной комиссии Министерства здравоохранения Иркутской области.

Владислав Иванович пользуется заслуженным авторитетом среди сотрудников университета, врачей, студентов и пациентов.

В 1984 г. В.И. Окладников награжден правительственной наградой — медалью «За строительство Байкало-Амурской

магистральной». Имеет почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Владислав Иванович заядлый книголюб, любитель классической музыки. Его с супругой Галиной Сергеевной можно часто встретить в Концертном зале Иркутской филармонии. Их любимые композиторы Фредерик Франсуа Шопен, Иоганнес Брамс, Ян Сибелиус, Пауль Хиндемит.

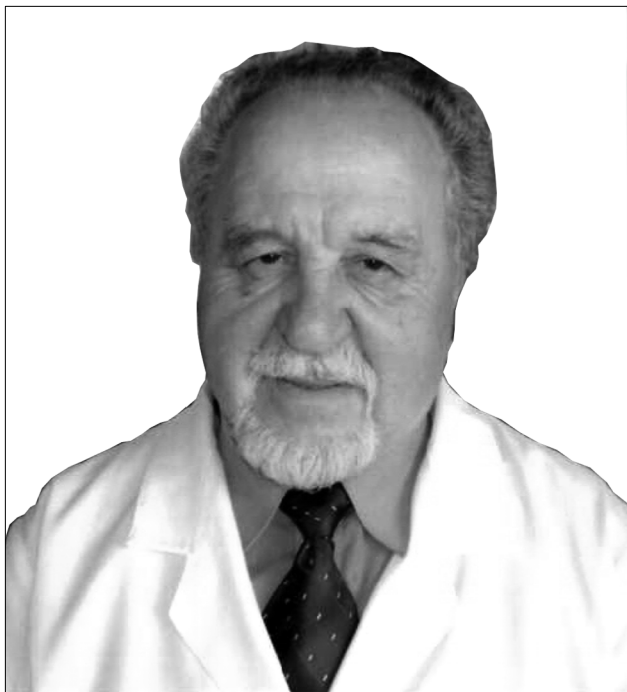
Редколлегия «Сибирского медицинского журнала», редакция газеты «Медик. Иркутская областная медицинская газета», ректорат, сотрудники и студенты, коллектив кафедры нервных болезней Иркутского государственного медицинского университета сердечно поздравляют заслуженного врача РФ, профессора кафедры нервных болезней ИГМУ, доктора медицинских наук, профессора Владислава Ивановича Окладникова с 70-летием со дня рождения и искренне желают ему здоровья, счастья и новых успехов во всех областях многогранной деятельности!

Ю.Н. Быков, Ю.В. Зобнин

НЕКРОЛОГ

КУПЕРТ АЛЬБЕРТ ФЕДОРОВИЧ (1937-2011)

KUPERT ALBERT FEDOROVICH (1937-2011)



11 октября 2011 года ушел из жизни Учитель и замечательный человек, Заслуженный врач Российской Федерации, Ветеран труда, Заслуженный деятель науки Республики Бурятия, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ИГМУ Альберт Федорович Куперт.

Альберт Федорович родился 7 апреля 1937 года, в Красноярском крае, прииск Покровск.

В 1961 году окончил Иркутский государственный медицинский институт и начал практическую деятельность в Листвянской участковой больнице в качестве главного врача и врача акушера-гинеколога. Альберт Федорович уже в молодые годы проявил себя грамотным специалистом и хорошим организатором. Под его руководством началось строительство участковой больницы.

После работы в районе, в 1963 году поступил в клиническую ординатуру ИГМУ, а затем — в аспирантуру в г. Ленинграде. В 1970 году защитил кандидатскую диссертацию и продолжил свою преподавательскую деятельность на кафедре акушерства и гинекологии Иркутского медицинского института. С 1983 года при-

ступил к должности заведующего кафедрой и возглавлял ее 18 лет. За это время была построена творческая и плодотворная работа студенческого кружка, сформирован коллектив сотрудников, многие из которых трудятся до настоящего времени.

В 1997 году успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Механизмы развития псевдоэрозий шейки матки в онтогенезе и патогенетические принципы их лечения». В 1998 году диссертация Альберта Федоровича Куперта удостоена награды «Лучшая диссертация года».

Основными направлениями научной деятельности кафедры были: послеродовые инфекционно-воспалительные заболевания, патология шейки матки, онтогенез репродуктивной системы, экстрагенитальная патология у беременных.

С именем Альберта Федоровича Куперта связана подготовка целого поколения акушеров-гинекологов Иркутской области, открытие в 1986 году и становление Областного родильного дома, совершенствование службы родовспоможения и гинекологической помощи женщинам города и области, внедрение новейших технологий в обследование и лечение больных. А.Ф. Куперт внес весомый вклад в решение проблем диагностики и лечения патологии шейки матки, эндометриоза, бесплодия, а также послеродовых инфекционно-воспалительных заболеваний и экстрагенитальной патологии у беременных.

Альберт Федорович Куперт был председателем Областного общества акушеров-гинекологов, членом экспертного совета Ассоциации акушеров-гинекологов, членом аттестационной комиссии Областного комитета здравоохранения, автор более 200 научных статей (в том числе в «Сибирском медицинском журнале») и 6 монографий. Под его руководством защищено 5 кандидатских и 1 докторская диссертации.

Альберт Федорович Куперт был человеком с широким кругом интересов, неуемным желанием жить. Он увлекался классической музыкой, театром, занимался активно спортом — футбол, конькобежный спорт, судил международные соревнования и первенство СССР.

Администрация Иркутского государственного медицинского университета, коллектив кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета скорбят о тяжёлой утрате. Светлая память об учителе, враче, хорошем человеке навсегда останется в сердцах его учеников, пациентов, коллег и всех, кто волей судьбы был знаком с Альбертом Федоровичем Купертом, человеком, умевшим жить.